



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

AUGUSTO DOS SANTOS NOVAIS

TRIAGEM RÁPIDA E “IN LOCO” DE 3,4-METILENODIOXIETILANFETAMINA (MDEA) EM DROGAS EMPREGANDO ELETRODO IMPRESSO DE CARBONO E VOLTAMETRIA DE ONDA QUADRADA

UBERLÂNDIA

2021

AUGUSTO DO SANTOS NOVAIS

TRIAGEM RÁPIDA E “IN LOCO” DE 3,4-METILENODIOXIETILANFETAMINA (MDEA) EM DROGAS EMPREGANDO ELETRODO IMPRESSO DE CARBONO E VOLTAMETRIA DE ONDA QUADRADA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Uberlândia como requisito para obtenção do título de Mestre em Química

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Amorim Bezerra da Silva

UBERLÂNDIA

2021

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

N935 2021	<p>Novais, Augusto dos Santos, 1991- TRIAGEM RÁPIDA E "IN LOCO" DE 3,4- METILENODIOXIETILANFETAMINA (MDEA) EM DROGAS EMPREGANDO ELETRODO IMPRESSO DE CARBONO E VOLTAMETRIA DE ONDA QUADRADA [recurso eletrônico] / Augusto dos Santos Novais. - 2021.</p> <p>Orientador: Rodrigo Amorim Bezerra da Silva. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Química. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://doi.org/10.14393/ufu.di.2021.109 Inclui bibliografia. Inclui ilustrações.</p> <p>1. Química. I. Silva, Rodrigo Amorim Bezerra da ,1983- , (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Química. III. Título.</p> <p>CDU: 54</p>
--------------	---

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091



ATA

Programa de Pós-Graduação em:	Química				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, 322, PPGQUI				
Data:	vinte e quatro de fevereiro de dois mil e vinte e um	Hora de início:	14:00 hs	Hora de encerramento:	17:40 hs
Matrícula do Discente:	11912QMI002				
Nome do Discente:	Augusto dos Santos Novais				
Título do Trabalho:	Triagem rápida e "in loco" de 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA) em drogas empregando eletrodo impresso de carbono e voltametria de onda quadrada				
Área de concentração:	Química				
Linha de pesquisa:	Eletroquímica Aplicada				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Uso de impressão em 3D e sensores carbonáceos de baixo custo para eletroanálises rápidas e portáteis em amostras forenses				

Reuniu-se por meio de webconferência, Plataforma GoogleMeet, link <https://meet.google.com/qbk-ufvk-bmu>, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Química, assim composta: Professores Doutores: Prof. Bruno Gabriel Lucca, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; Prof. André Luiz dos Santos, da Universidade Federal de Uberlândia e Rodrigo Amorim Bezerra da Silva, orientador do candidato.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Rodrigo Amorim Bezerra da Silva, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Amorim Bezerra da Silva, Professor(a) do Magistério Superior**, em 24/02/2021, às 17:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bruno Gabriel Lucca, Usuário Externo**, em 24/02/2021, às 17:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andre Luiz dos Santos, Professor(a) do Magistério Superior**, em 24/02/2021, às 17:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2565497** e o código CRC **B6E6FC44**.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais Valério Henrique de Souza Novais e Nádía Maria Mendes Santos Novais, por todo apoio e incentivo que sempre deram aos meus estudos, além do amor incondicional que transmitem a todo momento. À minha irmã Laura Santos Novais que sempre me ajudou na química e em qualquer dificuldade, é muito bom contar com você.

À minha esposa Thaisa Miranda Silva, pelo amor, paciência, companheirismo e momentos de alegria e risadas que ela proporciona de forma ímpar. À nossa pequena Catarina Miranda Novais, que chegou durante o mestrado e trouxe ainda mais alegria para nossa família.

Ao meu orientador prof. Dr. Rodrigo Amorim Bezerra da Silva (IQ-UFU), o qual sempre esteve pacientemente disponível e disposto a tirar as mais diversas dúvidas que surgiram ao longo do tempo, doando um pouco de todo seu conhecimento. Muito obrigado!

Ao laboratório NuPE (coordenado pelos professores Dr. Rodrigo Alejandro Abarza Muñoz (IQ-UFU) e Dr. Eduardo Mathias Richter (IQ-UFU)) local onde fiz grande parte da pesquisa e em especial a Raquel Gomes da Rocha, que muito colaborou para realização deste trabalho.

Aos meus colegas de trabalho do IFTM, em especial ao Eduardo Santos Almeida o qual sempre esteve disponível para colaborar com o desenvolvimento deste trabalho e compreendeu os momentos de ausência para essa realização.

Ao Grupo de Pesquisa em Eletroanalítica de Diamantina, principalmente ao prof. Dr. Wallans T. P. dos Santos (UFVJM) e a Camila Diana Lima que contribuíram em diversas etapas da realização deste trabalho.

Aos professores das bancas de qualificação (Dr. Rodrigo Alejandro Abarza Muñoz (IQ-UFU) e Dr. André Luiz dos Santos (FACIP-UFU)) e defesa (Dr. Bruno Gabriel Lucca (IQ-UFMS) e Dr. André Luiz dos Santos) pelas importantes contribuições para o enriquecimento deste trabalho.

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

Financiamento 001. Também contou com apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

RESUMO

A produção e consumo de drogas sintéticas conhecidas como Novas Substâncias Psicoativas vêm aumentando a cada ano e derivados de anfetaminas como o 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA) têm sido apreendidos. Deste modo, o desenvolvimento de métodos analíticos rápidos, simples e portáteis para a triagem dessas substâncias em drogas apreendidas é de suma importância. Este trabalho apresenta um método de triagem de MDEA em drogas empregando eletrodo impresso de carbono comercial (Dropsens®) e voltametria de onda quadrada (SWV). Inicialmente foi estudado o comportamento eletroquímico por voltametria cíclica em tampão Britton-Robinson 0,04 mol L⁻¹ em distintos pHs (2 a 12), no qual foram propostos mecanismos eletroquímicos para os processos observados. Entretanto, foi escolhido o pH 3 considerando melhor detectabilidade e maior número de picos identificáveis ($E_{pa1} = + 0,21$ V, $E_{pa2} = + 0,87$ V e $E_{pc1} = + 0,15$ V). Posteriormente, a detecção do MDEA foi realizada por SWV devido à maior sensibilidade e rapidez da técnica. Empregando as condições otimizadas (amplitude de 40 mV, frequência de 30 Hz e incremento de potencial de 4 mV) foram obtidos os seguintes parâmetros analíticos para o pico 1 ($E_{p1} = 0,16$ V) e pico 2 ($E_{p2} = 0,77$ V), respectivamente: faixa linear de 5,0 a 50,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ ($R^2 > 0,99$), sensibilidades de 0,22 e 0,14 $\mu\text{A}/\mu\text{mol L}^{-1}$ e limites de detecção de 0,07 e 0,11 $\mu\text{mol L}^{-1}$. A precisão do método foi satisfatória, devido aos baixos desvios padrão relativos (DPR) obtidos na repetibilidade (P_1 : DPR < 6 %; P_2 : DPR < 10 %; $n = 10$). A reprodutibilidade inter-eletródo ($n = 5$) foi baixa em termos de corrente de pico (DPR < 35,4 %), porém alta considerando os potenciais de pico (DPR < 2,3 %). No estudo de interferentes, foi verificada a discriminação de MDEA na presença de adulterantes como cafeína, paracetamol, glicose e outras substâncias estimulantes do grupo das anfetaminas (anfetamina - A, metanfetamina - MA e 3,4-metilenodioxianfetamina - MDA), exceto 3,4-metilenodioxi-metanfetamina (MDMA). A triagem de MDEA foi realizada em drogas apreendidas pela Polícia Civil-DF, sendo os resultados comparados com os obtidos pelo método de HPLC-MS. O método desenvolvido é rápido, simples, prático, portátil e de baixo custo, sendo promissor para aplicações na química forense.

Palavras-chave: Drogas de abuso. Ecstasy. Estimulantes do tipo anfetamina. Química forense. Sensores eletroquímicos.

ABSTRACT

All around the world, the production and consumption of synthetic drugs such as New Psychoactive Substances is increasing, in which amphetamine type stimulants (ATS) such as 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDEA) have been widely seized. Thus, the development of fast and simple analytical methods for the screening of these substances in seized drugs is very important. This work presents an electrochemical method for the screening of MDEA in drugs, using a commercial screen-printed carbon electrode (Dropsens[®]) and square wave voltammetry (SWV). Initially, the electrochemical behavior was studied by cyclic voltammetry in buffer Britton-Robinson 0.04 mol L⁻¹ at different pHs (2 to 12), in which electrochemical mechanisms have been proposed for the observed processes. However, pH 3 was chosen considering better detectability and a higher number of identifiable peaks ($E_{pa1} = + 0.21$ V, $E_{pa2} = + 0.87$ V and $E_{pc1} = + 0.15$ V). Subsequently, the detection of MDEA was performed by SWV due to the higher sensitivity and sample throughput of the technique. Employing the optimized conditions (amplitude of 40 mV, frequency of 30 Hz and step potential of 4 mV) the following analytical parameters were obtained for peak 1 ($E_{p1} = 0.16$ V) and peak 2 ($E_{p2} = 0.77$ V), respectively: linear range from 5.0 to 50.0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ ($R^2 > 0.99$), sensitivities of 0.217 and 0.144 $\mu\text{A} / \mu\text{mol L}^{-1}$ and limits of detection of 0.07 and 0.11 $\mu\text{mol L}^{-1}$. The precision of the method was satisfactory, due to the low relative standard deviations (RSD) obtained in successive measurements (P_1 : RSD <6%; P_2 RSD <10%; $n = 10$). The inter-electrode reproducibility ($n = 5$) was low in terms of peak current (RSD < 35.4%), but high for peak potentials (RSD < 2.3%). In the interferers study was verified the discrimination of MDEA from common adulterants such as caffeine, paracetamol, glucose and other ATS (amphetamine - A, methamphetamine - MA, 3,4-methylenedioxyamphetamine - MDA), except 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). In addition, MDEA screening was carried out on drugs seized by the Civil Police-DF, and the results compared with those obtained by HPLC-MS. The developed method is fast, simple, practical, portable and low cost, being promising for applications in forensic chemistry.

Keywords: Abuse drugs. Amphetamine-type stimulants. Ecstasy. Forensic chemistry. Electrochemical Sensors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diferentes tipos de NPS encontradas atualmente.	17
Figura 2 – Estruturas químicas dos estimulantes do grupo das anfetaminas.	18
Figura 3 – (A) Perfil de potencial aplicado em voltametria cíclica. (B) Voltamograma cíclico típico para sistemas reversíveis.	23
Figura 4 – Forma de aplicação do potencial em SWV.	26
Figura 5 – Voltamogramas teóricos de SWV para: (A) processo redox de um sistema reversível e (B) processo redox de um sistema irreversível.	26
Figura 6 – Representação esquemática de: (A) célula eletroquímica convencional (B) eletrodo impresso de carbono (SPE-C).	29
Figura 7 – Componentes do sistema eletroquímico: (A) computador portátil; (B) mini potenciostato portátil (Emstat1, Palmsens®); (C) eletrodo SPE-C com gota da solução de trabalho ($v = 100 \mu\text{L}$).	33
Figura 8 – Voltamogramas cíclicos obtidos em (---) eletrólito suporte, (—) 1° ciclo e (—) 2° ciclo na presença de MDEA $250 \mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 3). Condições experimentais: $v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$	40
Figura 9 – Voltamogramas cíclicos: (---) eletrólito de suporte, (—) 1° ciclo e (—) 2° ciclo na presença de MDEA $250 \mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 3). Condições experimentais: $v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$. (A) Janela de potencial: $-0,3$ a $+0,5 \text{ V}$. (B) Janela de potencial: $+0,5$ a $+1,3 \text{ V}$	41
Figura 10 – Voltamogramas cíclicos (2° ciclo) na presença de MDEA $250 \mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 2 a 12) sobre o eletrodo SPE-C. Condições experimentais: $v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$	42
Figura 11 – Gráficos de I_p vs. pH por VC: (▲) Ox_1 ; (■) Ox_2 ; (●) Ox_3 ; e (▼) Red_1 . Condições experimentais: $v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$	43
Figura 12 – Gráfico da variação de E_p (V) vs. pH para os processos eletroquímicos (▲) Ox_1 , (▼) Red_1 , (■) Ox_2 e (●) Ox_3	44
Figura 13 – Voltamogramas de onda quadrada (A) direto e (B) reverso na presença de MDEA $50 \mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 2 a 12) sobre eletrodo de SPE-C com eletrodo de referência externo de Ag/AgCl. Condições experimentais: $f = 30 \text{ Hz}$, $a = 40 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$	46

Figura 14 – Gráfico de E_p vs. pH por SWV (n=3). (A) Varredura no sentido direto: (■) Ox ₁ , (●) Ox ₂ e (▲) Ox ₃ . (B) Varredura no sentido inverso: (■) Red ₁ , (●) Red ₂ e (▲) Red ₃ .	47
Figura 15 – (A) Voltamogramas DPV para solução de MDMA 0,1 mmol L ⁻¹ em diferentes valores de pH. (B) Mecanismo proposto para oxidação eletroquímica do MDMA	50
Figura 16 – Mecanismo proposto para o processo de oxidação eletroquímica do MDEA com eletrodo SPE-C.	53
Figura 17 – Voltamogramas cíclicos de uma solução de MDEA 250 μmol L ⁻¹ em tampão BR 0,04 mol L ⁻¹ (pH 3) com diferentes velocidades de varredura de potencial (5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200 e 300 mV s ⁻¹).	54
Figura 18 – (A) I_p vs. v e (B) I_p vs. $v^{1/2}$ para (▲) Ox ₁ (■) Ox ₂ e (▼) Red ₁ .	55
Figura 19 – $\log I_p$ vs. $\log v$ para: (▲) Ox ₁ ($\theta = 0,705$); (■) Ox ₂ ($\theta = 0,501$); e (▼) Red ₁ ($\theta = 0,841$).	56
Figura 20 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base obtidos para solução de MDEA 30 μmol L ⁻¹ em tampão BR 0,04 mol L ⁻¹ (pH 3). Valores da amplitude: (—) 10, (—) 20, (—) 30, (—) 40, (—) 50, (—) 60 e (—) 70 mV.	58
Figura 21 – Relação entre as correntes de pico e as larguras de meia altura com os respectivos desvios padrões (n=3) para faixa de amplitude estudada de 10 a 70 mV. (A) P ₁ . (B) P ₂ .	58
Figura 22 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base obtidos para solução de MDEA 30 μmol L ⁻¹ em tampão BR 0,04 mol L ⁻¹ (pH 3). Valores da frequência: (—) 10, (—) 20, (—) 30, (—) 40, (—) 50 Hz.	59
Figura 23 – Relação entre as correntes de pico e as larguras de meia altura com os respectivos desvios padrões (n=3) para faixa de frequência estudada de 10 a 50 Hz. (A) P ₁ (B) P ₂ .	60
Figura 24 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base da variação do incremento de potencial no intervalo de 1 a 7 mV empregando solução de MDEA 30 μmol L ⁻¹ em tampão BR 0,04 mol L ⁻¹ (pH 3). Valores de incremento de potencial: (—) 1, (—) 2, (—) 3, (—) 4, (—) 5, (—) 6 e (—) 7 mV.	61
Figura 25 – Relação entre as correntes de pico e as larguras de meia altura com os respectivos desvios padrões (n=3) para faixa de incremento de potencial estudada de 1 a 7 mV. (A) P ₁ (B) P ₂ .	61

Figura 26 – (A) Voltamogramas de onda quadrada para concentrações crescentes de MDEA (5 a 80 $\mu\text{mol L}^{-1}$) com correção de linha base. Condições experimentais: $f = 30 \text{ Hz}$; $a = 40 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$. (B) Curva de calibração obtida com linearidade de 5,0 a 50,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de MDEA para P_1 (●) e P_2 (■).....	63
Figura 27 – Correntes de pico obtidas por SWV para análises sucessivas ($n=10$) da solução de MDEA em 5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (■) e 50,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (●) para P_1 (A) e P_2 (B) . Condições: $a: 40 \text{ mV}$; $\Delta E_s: 4 \text{ mV}$; $f: 30 \text{ Hz}$; Eletrólito: tampão BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3).	64
Figura 28 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base da terceira varredura para os diferentes eletrodos utilizados, empregando solução de MDEA 30 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3).....	65
Figura 29 – Voltamogramas de onda quadrada obtidos utilizando as mesmas condições para eletrodos SPE-C das marcas DropSens® e Methrom DropSens®. Condições experimentais: MDEA 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3). Parâmetros da SWV: $a: 40 \text{ mV}$; $\Delta E_s: 4 \text{ mV}$ e $f: 30 \text{ Hz}$	67
Figura 30 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base para (—) MDEA 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e diferentes interferentes (—) PAR 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$, (—) GLI 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e (—) CAF 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$, empregando tampão BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3). Condições experimentais: $f = 30 \text{ Hz}$; $a = 40 \text{ mV}$; e $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$	70
Figura 31 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base para MDEA 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ dopado com diferentes concentrações de CAF (—) 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e (—) 200 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Condições experimentais: $f = 30 \text{ Hz}$; $a = 40 \text{ mV}$; e $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$. 72	72
Figura 32 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base para soluções dos ATS 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ usando SPE-C em meio BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3). Condições experimentais: $f = 30 \text{ Hz}$; $a = 40 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$	73
Figura 33 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base para soluções 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de: (—) MDEA, (—) MDMA e (—) MDEA + MDMA, usando SPE-C em meio BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3). Condições experimentais: $f = 30 \text{ Hz}$; $a = 40 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$	74
Figura 34 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base obtidos na triagem em amostras reais em tampão BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3). Condições experimentais: $f = 30 \text{ Hz}$; $a = 40 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Métodos e características analíticas de trabalhos realizados para a triagem ou determinação de anfetaminas e catinonas por métodos eletroquímicos.	30
Tabela 2 – Parâmetros avaliados e otimizados para voltametria de onda quadrada.	62
Tabela 3 – Características analíticas da metodologia proposta (SPE-C / SWV) para a detecção de MDEA.	68
Tabela 4 – Comparação entre os resultados obtidos pelo método de triagem proposto para MDEA com resultados de métodos cromatográficos para amostras apreendidas.....	78

LISTA DE ABREVIações, SIGLAS E SÍMBOLOS

ΔE_s – incremento de potencial

a – amplitude

A – anfetamina

DPR – desvio padrão relativo

DPV – do inglês, “*differential pulse voltammetry*” – voltametria de pulso diferencial.

ECV – eletrodo de carbono vítreo

EPR – eletrodo pseudo referência

E_{pa} – potencial de pico anódico

E_{pc} – potencial de pico catódico

EA – eletrodo auxiliar

ET – eletrodo de trabalho

ER – eletrodo referência

f – frequência

GC-MS – do inglês, “*gas chromatography - mass spectrometry*” – cromatografia gasosa - espectrometria de massas

HPLC-MS – do inglês, “*high performance liquid chromatography*” – *mass spectrometry*” – cromatografia líquida de alta eficiência – espectrometria de massas

IC – inclinação da curva de calibração

I_p – corrente de pico

LD – limite de detecção

LQ – limite de quantificação

MDA – metilenodioxianfetamina

MDEA – 3,4-metilenodioxietilamfetamina

MDMA – 3,4-metilenodioximetamfetamina

NPS – do inglês, *new psychoactive substances* – novas substâncias psicoativas

Ø – diâmetro

Ox₁ – pico de oxidação 1 por voltametria cíclica e voltametria de onda quadrada

Ox₂ – pico de oxidação 2 por voltametria cíclica e voltametria de onda quadrada

Ox₃ – pico de oxidação 3 por voltametria cíclica e voltametria de onda quadrada

P₁ – pico 1 por voltametria de onda quadrada (Ox₁ + Red₁).

P₂ – pico 2 por voltametria de onda quadrada (Ox₂ + Red₂).

R – coeficiente de correlação linear

Re – resistência elétrica

Red₁ – pico de redução 1 por voltametria cíclica e voltametria de onda quadrada

Red₂ – pico de redução 2 por voltametria de onda quadrada

Red₃ – pico de redução 3 por voltametria de onda quadrada

RMN – ressonância magnética nuclear

S – estimativa do desvio padrão das medidas

S/N – do inglês, “*signal-to-noise*” – relação sinal ruído

SPE-C – do inglês, “*screen printed electrodes – carbono*” – eletrodo impresso de carbono.

SWV – do inglês, “*square wave voltammetry*” – voltametria de onda quadrada

TBR – tampão Britton-Robinson

v – velocidade de varredura

VC – voltametria cíclica

W_{1/2} – largura de meia altura

\bar{x} – média das amostras

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Métodos eletroanalíticos	21
1.1.1 Voltametria Cíclica	22
1.1.2 Voltametria de Onda Quadrada	25
1.2 Células eletroquímicas	27
1.3 Revisão bibliográfica de métodos para determinação de drogas	29
2 OBJETIVOS	31
2.1 Objetivo geral	31
2.2 Objetivos específicos	31
3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	32
3.1 Instrumentação e medidas eletroquímicas	32
3.2 Reagentes, soluções e amostras	33
3.3 Parâmetros analíticos utilizados no método proposto	35
3.3.1 Sensibilidade (S)	35
3.3.2 Limite de detecção (LD)	35
3.3.3 Limite de quantificação (LQ)	36
3.3.4 Precisão	37
3.4 Estudo de Interferentes	38
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
4.1 Comportamento eletroquímico do MDEA no SPE-C	39
4.2 Otimização dos parâmetros da voltametria de onda quadrada (SWV)	57
4.3 Parâmetros analíticos do método	62
4.4 Avaliação de interferentes em potencial	69
4.5 Triagem de MDEA em amostras forenses apreendidas	76
5 CONCLUSÕES	80

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82
----------------------------------	----

1 INTRODUÇÃO

O termo Novas Substâncias Psicoativas (NPS, do inglês “New Psychoactive Substances”), conforme definição adotada pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes (United Nations Office on Drugs and Crime/UNODC), é utilizado para se referir às substâncias de abuso em forma pura ou como parte de uma mistura que não são controladas internacionalmente através da Convenção Única das Nações Unidas de 1961 sobre estupefacientes, nem pela Convenção das Nações Unidas de 1971 sobre substâncias psicotrópicas, mas que possam representar uma ameaça à saúde pública equivalente as substâncias descritas nessas convenções (UNODC, 2020). O termo “novo” não se refere necessariamente a novas invenções, mas as substâncias recentemente disponibilizadas no mercado ou que são usadas de forma imprópria, incluindo fármacos psicoativos. Como exemplo, surgiram relatos de abuso da mefedrona em 2007 em diversos países (KELLY, 2011), entretanto esta substância foi sintetizada pela primeira vez em 1923 (SANCHEZ, 1929).

Na última década, tem sido observado um grande aumento na síntese e venda de NPS, também conhecidas como “legal highs”. As NPS são comumente anunciadas via internet, através de redes sociais, blogs e fóruns, sendo que a estratégia de vendas geralmente utiliza da ambiguidade na descrição dessas NPS, sendo anunciadas como por exemplo: “odorizadores de ambiente” e “sais de banho”. A estratégia para a síntese de uma NPS é introduzir pequenas modificações na estrutura química da substância ilegal controlada internacionalmente, objetivando burlar as legislações vigentes, como tentativa de tornar esta substância não regulamentada. Existe uma NPS para mimetizar cada tipo de droga ilegal. Isso significa que há uma versão sintética não regulamentada da cannabis, heroína, estimulantes do tipo anfetamina (anfetamina, metanfetamina, ecstasy e análogos) e assim por diante (Figura 1). As NPS podem ser consumidas de várias formas, tal como as drogas ilegais, sendo aspirado, fumado, ingerido e injetado (ANVISA, 2017a). Os nomes e marcas de NPS mudam devido à demanda e oferta, sendo colocadas à venda em pacotes coloridos com nomes e imagens atraentes (MACÊDO et al., 2019; UNODC, 2006). Ao menos 120 países já reportaram o

aparecimento de ao menos uma NPS em seu território, por meio do Sistema de Alerta Prévio (Early Warning Advisory on New Psychoactive Substance/EAWNPS). Até dezembro de 2019 foram reportadas a identificação de mais de 950 novas substâncias (UNODC, 2020).

Figura 1 – Diferentes tipos de NPS encontradas atualmente.



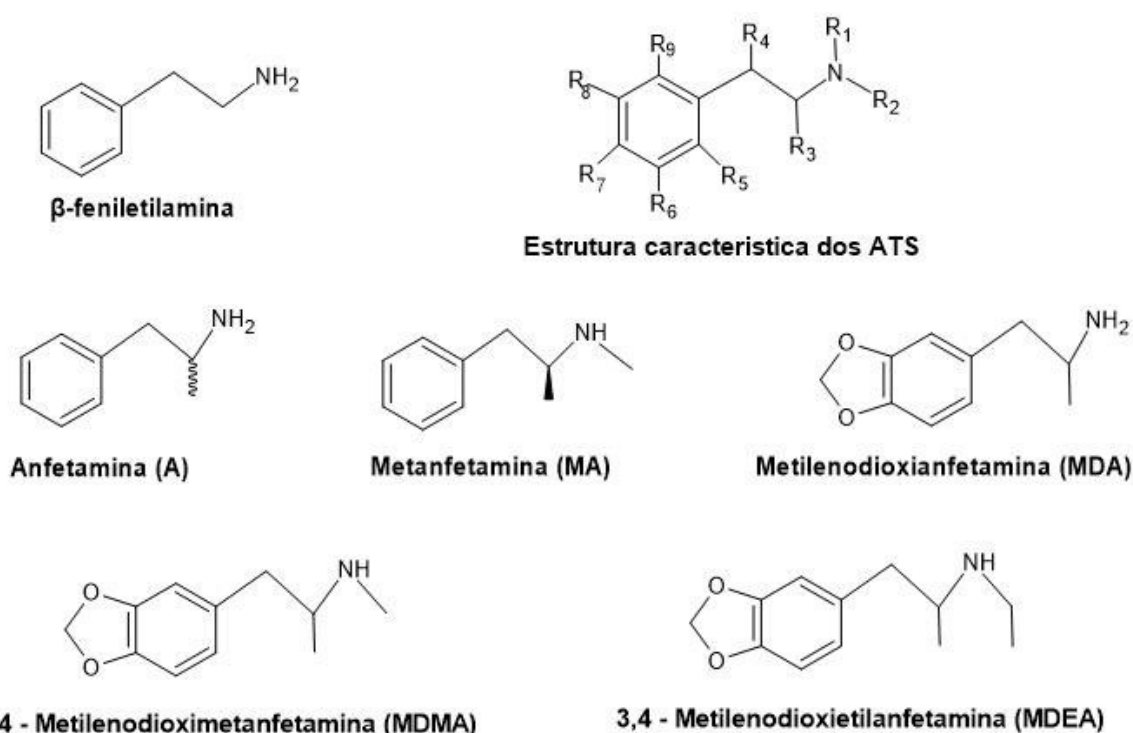
Fonte: MACÊDO et al., 2019.

Dentre as drogas sintéticas, a classe de estimulantes do tipo anfetamina (ATS), do inglês “*amphetamine-type stimulantes*”, produzidas ilegalmente em uma variedade de preparações (pó, comprimidos ou capsulas) representa uma importante parcela das drogas sintéticas apreendidas. Dados da Organização das Nações Unidas (ONU) estimaram em 2009 que o consumo de ATS alcançariam entre 25 a 85 milhões de usuários na faixa de idade 15 a 64 anos. Esses dados refletem o aumento no consumo mundial dessas drogas superando o de drogas tradicionais como cocaína e heroína (UNODC, 2011).

Os ATS do ponto de vista molecular são β -feniletilamina, sendo que modificações químicas nas posições R₁ a R₉ da estrutura característica dos ATS (Figura 2) resultam em um número praticamente ilimitado de diferentes ativos farmacológicos, sendo alguns estimulantes mais potentes do que outros. Embora existam várias possibilidades para modificação da cadeia lateral, substituições no anel aromático contribuem para as diferenças nos efeitos farmacológicos. Em termos gerais os ATS podem ser divididos em três subgrupos principais: (i) grupo das

anfeteminas - sem substituição no anel aromático (ex. anfetamina (A), metanfetamina (MA)); (ii) grupo do ecstasy - substituição no anel aromático com grupo metilenodioxí (ex. metileno dioxianfetamina (MDA), 3,4-metilenodioximetilanfetamina (MDMA) e 3,4-metilenodioxietilanfetamina (MDEA) e; (iii) outros padrões de substituição, geralmente incluindo um ou mais grupo alquiloxi (UNODC, 2006). Sendo assim, a molécula de MDEA é caracterizada pela presença de uma amina secundária ligada ao anel aromático, similar à molécula de MDMA, exceto pela ligação do grupo metil no átomo de nitrogênio.

Figura 2 – Estruturas químicas dos estimulantes do grupo das anfetaminas.



Fonte: Autoria própria.

No Brasil, são consideradas drogas as substâncias entorpecentes, psicotrópicas e demais que estão sob controle especial do Ministério da Saúde descritos na portaria SVS/MS nº 344/1998, portanto sujeito a sanções conforme Lei nº 11.343/2006 (BRASIL, 1998, 2006). Com o objetivo de tornar mais eficaz o combate às drogas, tanto as NPS listadas nominalmente quanto as pertencentes a grupos com determinadas estruturas genéricas estão sujeitas às mesmas penas previstas em lei para as drogas tradicionais (ANVISA, 2017b).

Portanto o MDEA pode ser classificado como uma NPS por atualmente não estar descrito na “Lista Verde” de Substâncias Psicotrópicas Controladas das Nações Unidas (UNDOC, 2021) e nem na “Lista F2” da portaria SVS/MS nº 344/1998 (ANVISA, 2021). Da perspectiva química esta molécula é uma feniletilamina se enquadrando no grupo dos ATS, similar ao MDMA.

De acordo com a Polícia Federal (PF) do Brasil, o termo “drogas sintéticas” era usado para se referir às anfetaminas, ao MDMA e análogos e ao LSD, que são substâncias sintéticas utilizadas com fim abusivo. Com o surgimento das NPS, este conceito teve que ser ampliado, sendo portanto consideradas drogas sintéticas as drogas “clássicas” como a A, MA, MDA, MDMA e atualmente incluindo as NPS e alguns fármacos psicoativos frequentemente encontrados em festas (POLÍCIA FEDERAL, 2018).

No laudo sobre drogas sintéticas clássicas produzidos pela PF em 2018, o MDMA foi o composto mais detectado, enquanto o MDA e o LSD foram o segundo e terceiro respectivamente. No laudo sobre NPS, durante três anos consecutivos (2016 - 2018) o grupo das feniletilaminas ocuparam a segunda posição, ficando atrás apenas das catinonas sintéticas. No entanto, esse é um grupo de destaque em virtude do número significativo de apreensões e por muitas vezes apresentarem substâncias nunca antes detectadas (POLÍCIA FEDERAL, 2018).

Informações a respeito de apreensões com identificação de MDEA ainda são escassas na literatura. Entretanto, o laboratório independente de análise de drogas “*Drugsdata*”, lançado em 2001, tem por objetivo coletar, reunir, e apresentar resultados das análises laboratoriais de substâncias psicoativas, que são recebidas de diferentes organizações no mundo todo. Esse laboratório disponibiliza dados de mais de 9.000 análises realizadas, nas quais é possível identificar o nome da amostra, as substâncias contidas, a data do teste e a localização da apreensão (DRUGSDATA, 2021). A partir de uma busca no banco de dados desse laboratório é possível localizar 77 amostras que contenham ao menos MDEA em sua composição.

Substâncias como o MDEA e os ATS, são classificados como estimulantes, alucinógenos e entactogênicos e atuam no Sistema Nervoso Central (SNC) alterando ações de neurotransmissores como a dopamina, norepinefrina e serotonina, resultando na indução de um estado emocional agradável, com aumento

da empatia, comunicabilidade e sociabilidade (ANVISA, 2017b; MACÊDO et al., 2019; UNODC, 2006). Seu uso frequentemente envolve efeitos colaterais que variam de agitação, aumento da frequência cardíaca, depressão aguda, convulsões e estão relacionados ao desenvolvimento de tolerância e dependência, sendo os efeitos adversos a longo prazo ainda desconhecidos (UNODC, 2006, 2020).

No ambiente forense, as identificações dessas substâncias em amostras apreendidas são feitas inicialmente por métodos de triagem (“*screening*”) e posteriormente confirmadas por métodos definitivos. De acordo com recomendação da UNDOC (2006) os testes de triagem mais importantes para identificação dos ATS são os testes colorimétricos de Marquis, Simon’s e Chen’s. O teste de Marquis permite a distinção entre anfetamina e seus análogos substituídos no anel aromático. O Teste de Simon é geralmente usado para identificação de aminas secundárias, como as MA, MDMA e MDEA. O Teste de Chen é utilizado para distinguir efedrina, pseudoefedrina, etc. de anfetaminas. Um quarto teste de ácido gálico ainda pode ser utilizado para distinção de MDA, MDMA e MDEA das anfetaminas ou metanfetaminas, pois reagem especificamente com compostos aromáticos substituídos com metilenodioxí. As desvantagens desses métodos colorimétricos são as possíveis interferências decorrentes da presença de grande quantidade de corantes empregados na fabricação das drogas, o grande número de testes que devem ser feitos dos quais ainda há possibilidade de reações cruzadas com outros compostos de anfetaminas e metanfetaminas, além da subjetividade do analista na avaliação das cores, resultando em testes falsos positivos ou negativos (ROMÃO et al., 2011; UNODC, 2006).

Após os testes de triagem diferentes métodos confirmatórios podem ser empregados na identificação da estrutura química da amostra. Os métodos analíticos instrumentais frequentemente empregados são a cromatografia gasosa - espectrometria de massas (GC-MS, do inglês “*gas chromatography - mass spectrometry*”) (MOHR et al., 2012; MOLNÁR et al., 2016), cromatografia líquida de alta eficiência - espectrometria de massas (HPLC-MS, do inglês “*high performance liquid chromatography - mass spectrometry*”) (CONCHEIRO et al., 2013; YI et al., 2013), ressonância magnética nuclear (BIJLSMA et al., 2016; WESTPHAL et al., 2012) e espectroscopia raman (ROJKIEWICZ et al., 2018; STEWART et al., 2012) (ROJKIEWICZ et al., 2018; STEWART et al., 2012). Esses métodos apesar de

serem sensíveis e seletivos, geralmente são caros, incluem etapas com preparo de amostra e são restritos a ambientes laboratoriais (OLIVEIRA et al., 2018).

Neste contexto, técnicas eletroanalíticas podem ser uma interessante alternativa sobre os métodos de triagem colorimétricos, oferecendo uma série de vantagens como: rapidez, simplicidade, alta sensibilidade, baixos limites de detecção, melhor seletividade e baixo custo de análise (PACHECO et al., 2013), além do uso de pequena quantidade de amostra e da possibilidade de miniaturização permitindo a análise no local de interesse (WANG, 2002). Sendo assim os métodos eletroquímicos são ferramentas poderosas para a detecção rápida de drogas de abuso diretamente no local, possibilitando investigações mais eficazes a possíveis traficantes, permitindo o flagrante delito. (DE ARAUJO et al., 2018).

1.1 Métodos eletroanalíticos

A voltametria é uma técnica eletroanalítica que utiliza a passagem de corrente ($i > 0$) para se obter informações qualitativas e quantitativas de uma espécie química. Essas informações são obtidas a partir do registro da corrente elétrica (i) que surge entre o eletrodo de trabalho (ET) e o eletrodo auxiliar (EA) ao se aplicar uma diferença de potencial (E), controlada por um potenciostato, no ET contra um eletrodo de referência (ER). A varredura de potencial é realizada a velocidade constante em função do tempo, sendo registrado uma curva corrente vs. potencial, denominada voltamograma. Os sinais analíticos são obtidos a partir da transferência de elétrons dos processos de oxirredução da espécie eletroativa e estão relacionados a algum parâmetro intrínseco desta espécie, bem como a quantidade do analito presente no interior da solução (ALEIXO, 2003; BRETT; BRETT, 1993; PACHECO et al., 2013).

Os processos eletroquímicos que ocorrem na interface eletrodo/solução são governados por: (i) transporte de massa da espécie eletroativa; (ii) transferência de carga entre a espécie eletroativa e a superfície do eletrodo e; (iii) reações químicas que antecedem ou sucedem a transferência de carga. De maneira geral, se

considera que o transporte de massa em métodos estacionários seja feito por difusão, uma vez que o transporte por migração é minimizado com o uso de eletrólito suporte em concentração adequada e o transporte convectivo minimizado ao cessar agitação mecânica (PACHECO et al., 2013).

A corrente total do sistema é constituída de duas componentes: (i) corrente faradaica, denominada assim por obedecer a lei de Faraday e está relacionada às reações de oxirredução do analito, sendo proporcional à concentração deste no seio da solução; e (ii) corrente capacitiva, que não obedece a lei de Faraday e é gerada devido à presença de um acúmulo de carga na superfície do eletrodo, aumentando a carga da dupla camada elétrica. Além disso, essa corrente não é proporcional à concentração do analito (PACHECO et al., 2013).

Por fim, os métodos voltamétricos oferecem uma série de vantagens, como: (i) seletividade, devido à oxirredução das espécies analíticas em potencial específico, sendo melhorada com o uso de eletrodo de trabalho modificado; (ii) alta sensibilidade e baixos limites de detecção, resultantes do modo de aquisição de sinal (técnicas de pulso) que permitem baixo sinal de fundo; e (iii) versatilidade, podendo ser utilizada em métodos de triagem e em determinações simultâneas (PACHECO et al., 2013).

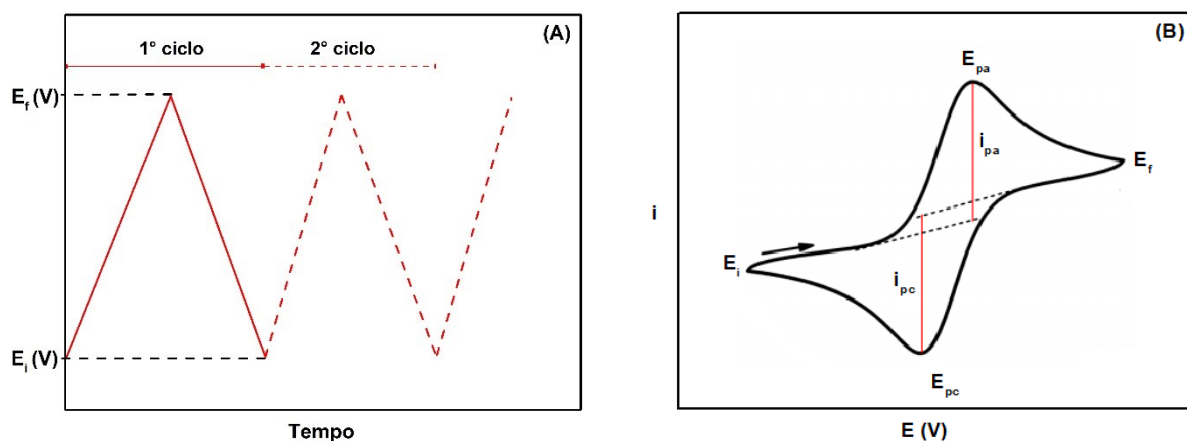
1.1.1 Voltametria Cíclica

A voltametria cíclica (VC) é uma das técnicas voltamétricas mais usuais quando se tem por finalidade adquirir informações qualitativas sobre o comportamento eletroquímico de uma molécula ou da superfície de um eletrodo, fornecendo rapidamente informações sobre a termodinâmica dos processos redox, da cinética de reações heterogêneas da transferência de elétrons e sobre reações químicas acopladas a processos adsorptivos (PACHECO et al., 2013; WANG, 2000).

Esta técnica permite estudar os processos resultantes das reações redox do analito, por meio da polarização eletroquímica da superfície do ET, quando é aplicado um valor de potencial inicial (E_i), o qual é varrido linearmente com velocidade (v) constante até o potencial final (E_f) (FONSECA; PROENÇA; CAPELO,

2015). Ao iniciar a varredura de potencial (E_i) e este atingir um valor final estabelecido (E_f), o potencial é varrido no sentido inverso até o valor inicial (E_i), completando o primeiro ciclo de varredura. De acordo com as informações desejadas, simples ou múltiplos ciclos podem ser empregados (Figura 3A). Ao final da varredura, a resposta do sistema é dada por uma curva da intensidade de corrente (i) vs. o intervalo potencial (E) aplicado, sendo denominado de voltamograma cíclico (Figura 3B) (ELGRISHI et al., 2018; FONSECA; PROENÇA; CAPELO, 2015; PACHECO et al., 2013).

Figura 3 – (A) Perfil de potencial aplicado em voltametria cíclica. (B) Voltamograma cíclico típico para sistemas reversíveis.



Fonte: Adaptado de (FONSECA; PROENÇA; CAPELO, 2015).

O voltamograma da Figura 3B apresenta duas regiões em que as correntes anódica e catódica (i_{pa} e i_{pc}) apresentam valores máximos. Os pontos de inflexão nessas regiões são chamados de E_{pa} para varredura anódica e E_{pc} para varredura catódica. O perfil do voltamograma gerado é dependente dos componentes que determinam as reações que ocorrem na superfície do eletrodo, tais como o transporte de massa do analito em solução e a transferência de carga entre o analito e o eletrodo (ELGRISHI et al., 2018; PACHECO et al., 2013).

Para sistemas reversíveis (semelhante à Figura 3B), as espécies oxidadas e reduzidas estão em equilíbrio dinâmico e a cinética de transferência de elétron é rápida ($K_s > 10^{-1} \text{ cm s}^{-1}$), portanto apenas a etapa de transferência de massa irá

limitar este processo (PACHECO et al., 2013). A corrente de pico é dada pela equação de *Randles-Sevcik* (Equação 1).

$$i_p = (2,69 \times 10^5) n^{2/3} A D_0^{1/2} v^{1/2} C_0 \quad \text{Equação 1}$$

Sendo que n é o número de elétrons envolvidos no processo, A é a área do eletrodo (cm^2), D_0 é o coeficiente de difusão ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$), C_0 é a concentração da espécie em solução (mol cm^{-3}) e v é a velocidade de varredura (V s^{-1}).

Alguns dos critérios que permitem identificar sistemas reversíveis são: (i) E_p independente de v e (ii) $|I_{pa}/I_{pc}| = 1$; (iii) $E_{pa} - E_{pc} = 57 \text{ (mV)} / n$, sendo n igual ao número de elétrons (BRETT; BRETT, 1993).

Em sistemas irreversíveis, não ocorre o comportamento Nernstiano, ou seja, a velocidade da transferência de carga é lenta ($K_s < 10^{-1} \text{ cm s}^{-1}$) quando comparada com a velocidade de varredura. Consequentemente, a forma do voltamograma cíclico é alterada, com ausência de pico na varredura reversa do potencial. Entretanto, a ausência de pico não significa que o sistema seja eletroquimicamente irreversível, pois uma reação química rápida acoplada ao processo de transferência eletrônica pode acontecer, consumindo rapidamente a espécie formada na varredura direta (BRETT; BRETT, 1993; PACHECO et al., 2013).

Neste caso, os termos α (coeficiente de transferência) e K_s (velocidade de transferência de carga) devem ser considerados sendo a corrente de pico do voltamograma dada pela Equação 2.

$$i_p = (2,99 \times 10^5) n (an)^{1/2} A C_0 D_0^{1/2} v^{1/2} \quad \text{Equação 2}$$

Alguns dos critérios que permitem identificar sistemas irreversíveis são: (i) ausência de pico na varredura reversa de potencial; e (ii) E_p desloca com aumento de v (BRETT; BRETT, 1993; PACHECO et al., 2013).

Para sistemas quase-reversíveis a cinética das reações de oxidação e redução devem ser consideradas simultaneamente. A corrente é controlada tanto

pela etapa de transferência de massa como pela etapa de transferência de carga ($10^{-1} \text{ cm s}^{-1} > K_s > 10^{-5} \text{ cm s}^{-1}$), sendo que o comportamento Nernstiano não é completamente satisfeito (PACHECO et al., 2013). De maneira geral, a extensão da irreversibilidade aumenta com o aumento de v , enquanto ao mesmo tempo há uma diminuição na corrente de pico e uma separação crescente entre os picos anódico e catódico (BRETT; BRETT, 1993).

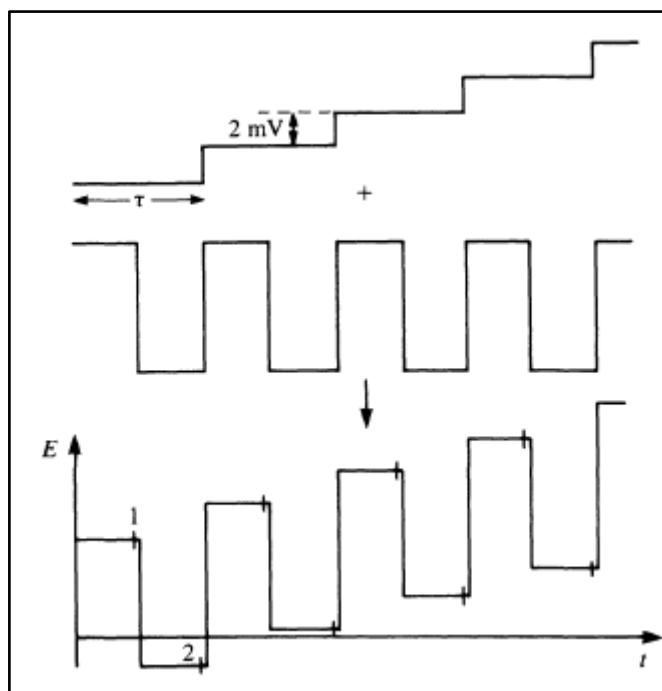
A principal limitação da VC em termos de sensibilidade está relacionada à alta corrente capacitiva em relação à faradaica. Para fins quantitativos, as técnicas de pulso são mais sensíveis, devido ao decaimento mais rápido da corrente capacitiva em relação à faradaica, sendo o sinal analítico mensurado após a corrente capacitiva ser minimizada (ALEIXO, 2003; PACHECO et al., 2013; SOUZA; MACHADO; AVACA, 2003).

1.1.2 Voltametria de Onda Quadrada

A voltametria de onda quadrada (SWV, do inglês “*Square Wave Voltammetry*”) é uma das técnicas de pulso mais rápidas e sensíveis, com limites de detecção comparáveis às técnicas cromatográficas e espectroscópicas. Além disso, a partir da análise de parâmetros característicos é possível avaliar a cinética e o mecanismo do processo eletródico em estudo (SOUZA; MACHADO; AVACA, 2003).

As medidas eletroquímicas são baseadas na aplicação de potenciais de altura ΔE_s (incremento do pulso de potencial), que variam de acordo com uma escada de potencial com largura a (amplitude do pulso de potencial) e duração τ (período). Na curva de potencial vs. tempo, a largura do pulso (t) é dada por $(\tau/2)$ e a frequência de aplicação dos pulsos (f) é dada por $(1/\tau)$. Essa medida é realizada após um tempo inicial (t_i) sendo o ET polarizado em um potencial que não ocorre a reação redox (Figura 4). Sendo assim, as correntes elétricas são medidas ao final da aplicação dos pulsos diretos (dir) e reversos (rev) sendo a corrente resultante ($\Delta I = |I_{dir} - I_{rev}|$) obtida de forma diferencial com alta sensibilidade devido à baixa contribuição da corrente capacitiva (PACHECO et al., 2013; SOUZA; MACHADO; AVACA, 2003).

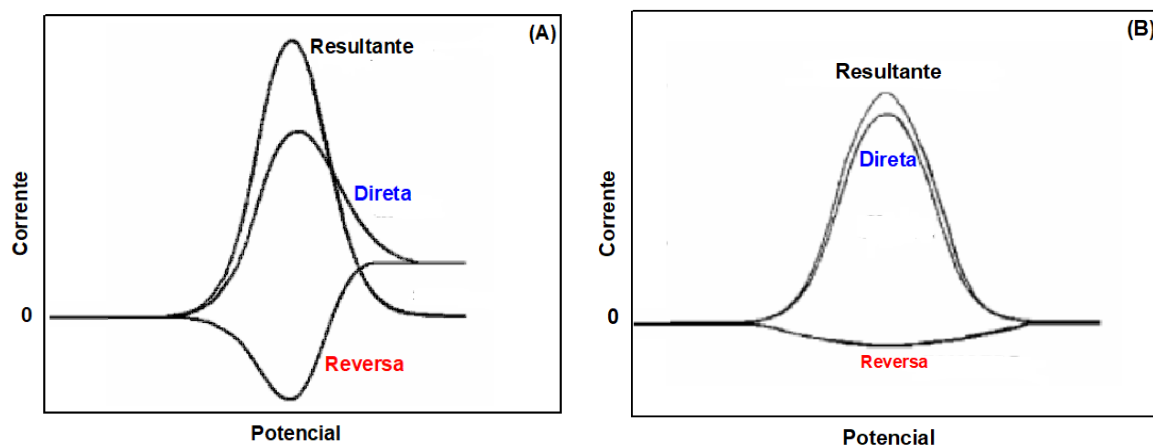
Figura 4 – Forma de aplicação do potencial em SWV.



Fonte: (BRETT; BRETT, 1993).

A partir da aplicação dos pulsos de potencial é então obtido uma curva corrente-potencial, denominado de voltamograma de onda quadrada. A Figura 5 representa os voltamogramas teóricos com a separação observada das correntes direta, inversa e resultante para: (A) sistemas reversíveis e (B) sistemas irreversíveis.

Figura 5 – Voltamogramas teóricos de SWV para: **(A)** processo redox de um sistema reversível e **(B)** processo redox de um sistema irreversível.



Fonte: Adaptado de (SOUZA; MACHADO; AVACA, 2003)

Em um gráfico de corrente vs. potencial por SWV, a corrente resultante é a somatória em módulo das correntes direta e reversa. Para reações reversíveis, há o aumento significativo da corrente resultante, ocasionado pela maior contribuição da corrente reversa, resultando em maior sensibilidade para sistemas reversíveis (SOUZA; MACHADO; AVACA, 2003).

A magnitude, o perfil e a posição dos picos redox dependem do grau de reversibilidade e do valor do coeficiente de transferência eletrônica da espécie eletroativa. A adsorção da espécie eletroativa na superfície do eletrodo pode resultar em um aumento significativo na intensidade da corrente, principalmente em sistemas irreversíveis ou quase-reversíveis. Em sistemas que não ocorrem adsorção, a sensibilidade para reações reversíveis é maior em relação aos sistemas irreversíveis, ocasionados pela maior intensidade da corrente de pico. Sendo assim, é possível definir o tipo de reação envolvida em cada sistema estudado e obter informações sobre o mecanismo e a cinética dos processos eletródicos de interesse (SOUZA; MACHADO; AVACA, 2003).

A maior vantagem da SWV é a obtenção de correntes com alta sensibilidade e picos bem definidos em experimentos executados empregando alta velocidade de varredura. Além disso, os sinais obtidos pelas varreduras direta e reversa podem ser utilizados para se obter informações análogas as obtidas por VC. Por fim, a velocidade efetiva de uma análise por SWV é dada em função do incremento de potencial e a frequência de aplicação dos pulsos (ΔE_s , f). Com isso, é possível realizar experimentos em um curto período de tempo sem haver perda da resolução dos picos (SOUZA; MACHADO; AVACA, 2003).

1.2 Células eletroquímicas

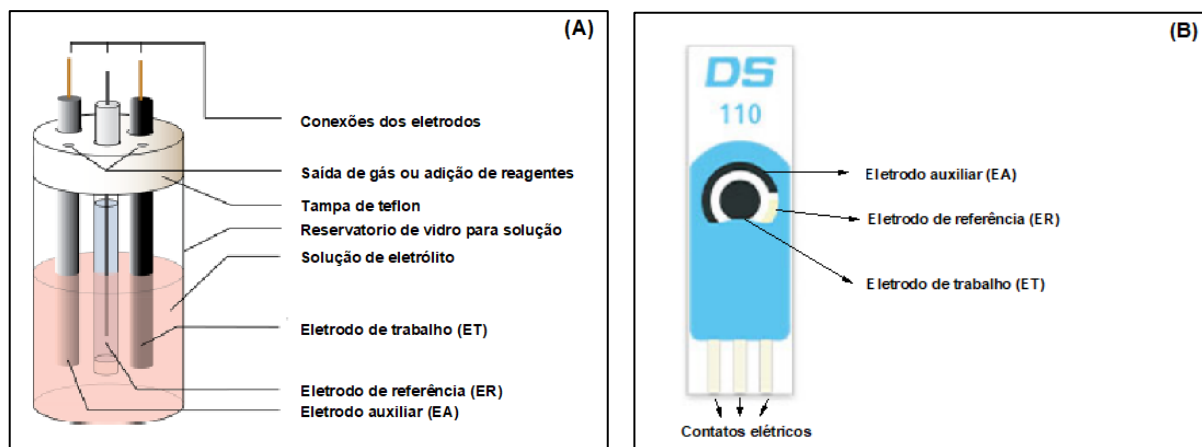
As células eletroquímicas convencionais utilizadas em voltametria geralmente são compostas por três eletrodos independentes. Essa configuração, permite assegurar uma situação potenciostática, fazendo com que a resistência do ER aumente e a do EA diminua. Com isso a corrente irá passar entre o ET e o EA.

Sendo assim, o ER cumpre sua função de manter o potencial constante, minimizando distúrbios nos voltamogramas (PACHECO et al., 2013).

A reação eletroquímica de interesse acontece no ET ao ser aplicado um potencial em função do potencial do ER. Para isso, o material do ET deve ser inerte na faixa de potencial de interesse analítico. Um ER deve apresentar um potencial estável e bem definido, sendo utilizado como referência contra o qual o potencial do ET pode ser medido em uma célula eletroquímica. Entre os ER mais empregados estão os de calomelano ($\text{Hg}_{(l)}/\text{HgCl}_{2(s)}$) e de prata/cloreto de prata ($\text{Ag}_{(s)}/\text{AgCl}_{(s)}$). Já o EA completa o circuito elétrico, sendo que é registrado a corrente elétrica que flui entre o ET e o EA. Para garantir que a cinética da reação ocorra, estes eletrodos devem apresentar área superficial maior que a do ET. Geralmente são utilizados fios de platina como EA, embora eletrodos de carbono também estejam comercialmente disponíveis (ELGRISHI et al., 2018; PACHECO et al., 2013).

Em alternativa às células eletroquímicas convencionais (Figura 6A), os eletrodos impressos (SPE, do inglês "*Screen-Printed Electrodes*") (Figura 6B) surgem como uma alternativa versátil, de menor dimensão e complexidade, contribuindo para miniaturização e praticidade do sistema de análise. Além disso, os SPE evitam alguns dos problemas mais comuns dos eletrodos sólidos clássicos, como os tediosos processos de polimento, pois caso a superfície seja contaminada entre medidas o SPE pode ser substituído por um novo (DOS SANTOS et al., 2017; NASCIMENTO; ANGNES, 1998).

Figura 6 – Representação esquemática de: **(A)** célula eletroquímica convencional **(B)** eletrodo impresso de carbono (SPE-C).



Fonte: Adaptado de (ELGRISHI et al., 2018); Adaptado de (METROHM, 2021).

Com isso, os eletrodos impressos são dispositivos interessantes em aplicações forenses, devido à sua praticidade, portabilidade e baixo custo relativo, fornecendo respostas rápidas com boa sensibilidade e seletividade (LI et al., 2012). Diferentes configurações de SPE podem ser encontradas comercialmente ou fabricados em laboratório por tecnologia de serigrafia (“silk screen”). Tais sensores são fabricados como um sistema completo, contendo eletrodos de trabalho, auxiliar e referência, todos impressos em um mesmo suporte. Durante a impressão dos eletrodos, o material mais difundido são tintas de carbono, por terem um custo relativamente baixo, fáceis de modificar e quimicamente inertes (NASCIMENTO; ANGNES, 1998).

1.3 Revisão bibliográfica de métodos para determinação de drogas

Diferentes trabalhos sobre a aplicação de métodos eletroquímicos para determinação de drogas (p.ex. NPS, ATS, canabinóides, opióides, catinonas sintéticas, etc.) são reportados na literatura, conforme destacado em um recente artigo de revisão (ZANFROGNINI; PIGANI; ZANARDI, 2020). A Tabela 1 resume alguns trabalhos recentes sobre a eletroanálise de anfetaminas e catinonas sintéticas, bem como as principais características analíticas obtidas.

Tabela 1 – Métodos e características analíticas de trabalhos realizados para a triagem ou determinação de anfetaminas e catinonas por métodos eletroquímicos.

Analito	Técnica	Eletrodo de trabalho	FL / $\mu\text{g ml}^{-1}$	LD / $\mu\text{g ml}^{-1}$	Referência
Mefedrona	VC	Bi-filme SPE	100 - 400	11,80	(SMITH et al., 2014)
MDMA	DPV	BDDE	0,21 - 96,6	0,06	(TEÓFILO et al., 2020)
Etilona	SWV	BDDE	13 - 88	3,7	(SCHEEL et al., 2018)
Metilona	SWV	SPAUEs-MIP	> 10	0,23	(COUTO et al., 2020)
MDPV	AdSDPV	SPE-Gr	0,44 - 1,73	0,14	(LIMA et al., 2020)

FL: Faixa Linear; LD: Limite de detecção; **Técnica:** AdSDPV – Voltametria adsorptiva de redissolução anódica por pulso diferencial; VC - Voltametria Cíclica; DPV – Voltametria de pulso diferencial; SWV- Voltametria de onda quadrada; **Eletrodo de trabalho:** SPE-Gr – Eletrodo impresso modificado com grafeno; Bi-Filme SPE – Eletrodo impresso recoberto com filme de bismuto; BDDE – Eletrodo de diamante dopado com boro; SPAUEs-MIP – Eletrodo impresso de ouro recoberto com polímero molecularmente impresso eletropolimerizado.

Embora diversos trabalhos relatem a detecção de drogas empregando métodos eletroanalíticos, até o presente momento não foram encontrados trabalhos envolvendo a detecção eletroquímica do MDEA.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Desenvolvimento de uma metodologia eletroanalítica rápida, sensível e portátil empregando eletrodo impresso de carbono (SPE-C) associado à voltametria de onda quadrada para a triagem (“*screening*”) de MDEA em drogas.

2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- a) Investigar o comportamento eletroquímico do MDEA utilizando SPE-C por voltametria cíclica em diferentes pHs e em diferentes velocidades de varredura;
- b) Propor um mecanismo redox para o MDEA na superfície do SPE-C;
- c) Otimizar os parâmetros da voltametria de onda quadrada para a detecção de MDEA;
- d) Verificar os parâmetros analíticos para a detecção de MDEA em SPE-C nas condições otimizadas;
- e) Avaliar o perfil voltamétrico por SWV de adulterantes (paracetamol, glicose, cafeína) e interferentes (A, MA, MDA e MDMA) encontrados em amostras apreendidas individualmente e na presença de MDEA;
- f) Realizar a triagem (“*screening*”) de MDEA em amostras apreendidas pela polícia Civil-DF empregando o método otimizado.

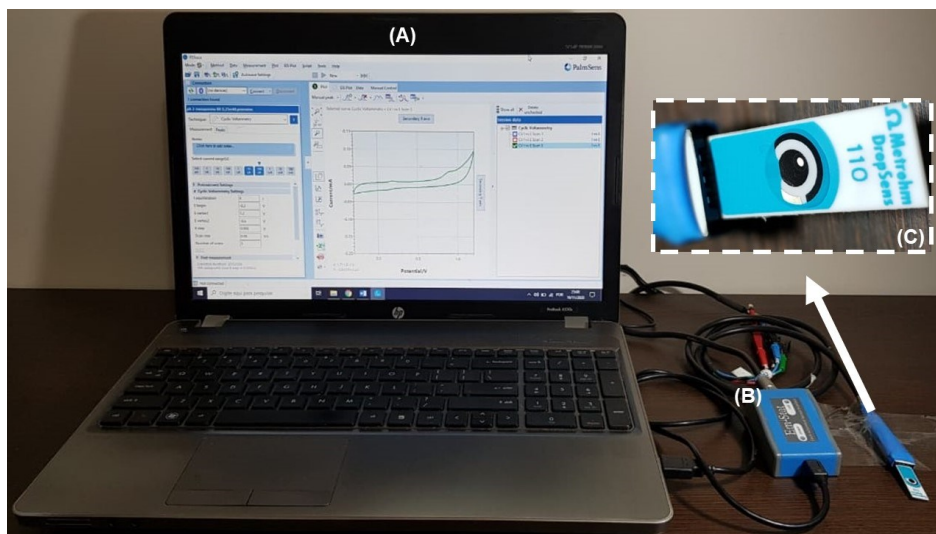
3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.1 Instrumentação e medidas eletroquímicas

As medidas eletroquímicas empregando as técnicas de voltametria cíclica e voltametria de onda quadrada foram realizadas utilizando o potenciostato μ AutoLab Tipo-III (Eco Chemie, Metrohm, Holanda) acoplado a um computador sendo controlado pelo software NOVA 1.11. Alternativamente, algumas medidas foram realizadas com o potenciostato Emstat 1 (Palmsens®, Holanda) acoplado a um computador portátil controlado pelo software PsTrace 5.7. Como parte do sistema eletroquímico foram utilizados eletrodos impressos de carbono (SPE-C) modelo 110 (Metrohm DropSens®), sendo este dispositivo constituído de um eletrodo de trabalho ($\varnothing = 4$ mm) e um eletrodo auxiliar de composto grafite não modificado e um eletrodo de pseudo-referência de prata, todos imobilizados sobre um suporte de cerâmica. As etapas com necessidade de ajuste de pH foram realizadas utilizando o pHmetro de bancada Gehaka, modelo PG2000 (São Paulo, SP, Brasil), previamente calibrado.

Precedentemente à realização das medidas, o eletrodo SPE foi submetido a um processo de limpeza para remoção de espécies adsorvidas com solução de tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 3) por sucessivas varreduras ($n=3$) nas mesmas condições empregadas na análise. As medidas eletroquímicas foram realizadas em uma gota de $100 \text{ }\mu\text{L}$ da solução contendo eletrólito e analito, garantindo que a solução preenchesse as superfícies dos três eletrodos. A Figura 7 mostra o sistema eletroquímico portátil completo empregado durante este trabalho.

Figura 7 – Componentes do sistema eletroquímico: **(A)** computador portátil; **(B)** mini potenciostato portátil (Emstat1, Palmsens®); **(C)** eletrodo SPE-C com gota da solução de trabalho ($v = 100 \mu\text{L}$).



Fonte: Autoria própria.

Os estudos eletroquímicos iniciais (pH e velocidade de varredura) foram realizados por voltametria cíclica (VC) com velocidade de varredura (v) de 50 mV s^{-1} e incremento de potencial (ΔE_s) de 5 mV , utilizando a janela de potencial de $-0,3$ a $+1,3 \text{ V}$ e solução de MDEA $250 \mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ (pH de 2 a 12). Os parâmetros analíticos foram determinados empregando SWV com correção da linha base dos voltamogramas obtidos para solução de MDEA em tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 3). Para isso, foram realizados estudos em diferentes faixas de aplicação de: amplitude de modulação (a) na faixa de 10 a 70 mV, frequência de aplicação dos pulsos de potencial (f) na faixa de 10 a 50 Hz e incremento de potencial (ΔE_s) na faixa de 10 a 70 mV.

3.2 Reagentes, soluções e amostras

As soluções deste trabalho foram preparadas com água deionizada (25°C) ($R_e \geq 18 \text{ M}\Omega \text{ cm}$) obtidas a partir do sistema de purificação Milli Q, modelo Millipore Direct-Q3 (Bedford, MA, EUA), ou pelo tratamento de osmose reversa e deionização

do equipamento Gehaka-Master-System, modelo OSLXE (São Paulo, SP, Brasil) com condutividade inferior a $0,1 \mu\text{S cm}^{-1}$.

A solução tampão Britton-Robinson (BR) foi preparada pela mistura de soluções com volumes iguais de ácido acético glacial 99,7% v/v (Alphatec, São Paulo, Brasil), ácido bórico 99,5% v/v (Sigma-Aldrich, Duque de Caxias, Brasil) e ácido fosfórico 85% v/v (Labsynth, Diadema, Brasil), todos previamente preparados sendo a concentração final do tampão BR de $0,04 \text{ mol L}^{-1}$. Os valores de pH (2-12) requeridos para cada experimento foram ajustados pela adição de uma solução $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ de hidróxido de sódio 99% (Alphatec, São Paulo, Brasil). Todos os reagentes utilizados possuem grau de pureza analítica e foram usados sem purificação prévia.

O padrão sólido de MDEA (pureza de 99,9%, m/m) foi cedido pelo Instituto de Criminalística da Polícia Civil do Distrito Federal (PC-DF). A massa cedida do padrão de MDEA foi dissolvida em 1,5 mL de metanol 99,8% v/v (Alphatec, São Paulo, Brasil), resultando em uma solução estoque na concentração de $1,83 \text{ mmol L}^{-1}$. Posteriormente, as soluções de trabalho empregadas no estudo foram diluídas a partir da solução estoque em volumes adequados de eletrólito suporte tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$.

Os padrões dos interferentes (paracetamol, glicose, cafeína, A, MA, MDMA) foram preparados pela diluição da massa necessária em metanol 99,8% v/v. Posteriormente as soluções foram diluídas a partir da solução estoque em volumes adequados de eletrólito suporte tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ para se obter uma solução de trabalho $50 \mu\text{mol L}^{-1}$. O interferente MDA foi diluído em metanol 99,8% v/v, a partir da amostra de cristal que continha esse composto de forma pura. Posteriormente essa solução foi diluída 6000 vezes para obtenção de uma solução de trabalho $50 \mu\text{mol L}^{-1}$. Todas as soluções preparadas foram armazenadas em geladeira a 4°C durante todo período do estudo.

As amostras apreendidas foram obtidas após uma etapa de extração realizada no Instituto de Criminalística da Polícia Civil do Distrito Federal e de Minas Gerais. Inicialmente, 100mg da amostra foi macerada e homogeneizada, sendo posteriormente diluída em 1 mL de metanol e colocada em banho ultrassônico por 10 minutos. A solução extraída foi diluída em eletrólito tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 3) para realização das análises por SWV, utilizando o método proposto de triagem para o MDEA. A amostra contendo MDEA + MDMA puros foi obtida a partir da

diluição em metanol 99,8% v/v. Posteriormente essa solução foi diluída 32000 vezes para obtenção de uma solução de trabalho 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

3.3 Parâmetros analíticos utilizados no método proposto

3.3.1 Sensibilidade (S)

A sensibilidade demonstra a capacidade do método em distinguir duas concentrações próximas através da variação da resposta analítica em função da concentração do analito. Em métodos sensíveis, uma pequena variação na concentração do analito causa uma grande variação no valor da resposta analítica.

Do ponto de vista prático, a sensibilidade pode ser expressa pela inclinação da reta obtida através da curva de calibração, sendo determinada simultaneamente com os testes de linearidade, conforme a Equação 3 (INMETRO, 2007).

$$S = \frac{dx}{dc} \quad \text{Equação 3}$$

Sendo que: S refere-se à sensibilidade do método, dx é a variação da resposta e dc a variação da concentração.

3.3.2 Limite de detecção (LD)

De acordo com os critérios estabelecidos para validação de métodos analíticos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2017a), o limite de detecção (LD) deve ser determinado como a menor quantidade do analito que pode

ser detectado em uma amostra, porém, não necessariamente quantificado sob as condições experimentais definidas.

A determinação do LD pode ser realizada por meio de método visual, da razão sinal-ruído, baseado na determinação do branco ou em parâmetros da curva de calibração, considerando a especificidade do método analítico. Para métodos instrumentais, o LD pode ser determinado pela razão sinal-ruído (S/N), sendo esta razão maior ou igual a 2:1. Para o cálculo do LD foi utilizado a Equação 4, conforme resolução da ANVISA.

$$LD = \frac{3,3 \cdot \sigma}{IC} \quad \text{Equação 4}$$

Sendo que: σ refere-se ao desvio padrão do branco ($n = 10$) e IC é a inclinação da curva de calibração (sensibilidade do método).

A determinação da razão S/N é feita comparando medidas com pequenas concentrações conhecidas do analito e com amostras em branco, estabelecendo a concentração mínima do analito que pode ser detectado com segurança.

3.3.3 Limite de quantificação (LQ)

A ANVISA (2017a) estabelece que o limite de quantificação (LQ) é a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão (concordância entre resultados da mesma amostra) e exatidão (concordância entre resultado obtido e o valor real) aceitáveis sob as condições experimentais definidas.

O LQ para procedimentos analíticos que apresentam ruído na linha base podem ser estabelecidos pela relação (S/N) definindo a concentração mínima na qual o analito pode ser quantificado com confiança. Para determinação deste parâmetro, deve-se adotar a razão sinal-ruído de no mínimo 10:1 (ANVISA, 2017a; ICH, 1994). Sendo assim, o LQ pode ser calculado de acordo com a Equação 5.

$$LQ = \frac{10 \cdot \sigma}{IC} \quad \text{Equação 5}$$

Sendo que: σ refere-se ao desvio padrão do branco ($n = 10$) e IC é a inclinação da curva de calibração (sensibilidade do método).

3.3.4 Precisão

A precisão é um termo geral utilizado para avaliar a dispersão dos valores obtidos em torno de um valor médio para análises de amostras preparadas conforme método a ser validado, sendo o valor numérico demonstrado pelo cálculo do desvio padrão relativo (DPR) (ANVISA, 2017a).

A precisão do método pode ser estimada de diferentes maneiras, entre elas a repetibilidade e reprodutibilidade. A repetibilidade define a precisão dos resultados obtidos dentro do próprio laboratório, por um mesmo analista e com a mesma instrumentação (RIBEIRO et al., 2008), assim como medições repetidas no mesmo objeto ou similar em um curto período de tempo. A reprodutibilidade (precisão intermediária) é o grau de concordância entre os resultados obtidos a partir de sucessivas análises de uma mesma amostra, no mesmo laboratório e utilizando o mesmo método, mas em condições diferentes, tais como analistas e equipamentos (INMETRO, 2007). Neste trabalho foi avaliada a reprodutibilidade inter-eletrodo a partir da amostra padrão de MDEA sob diferentes eletrodos SPE-C. O número de repetições para cada nível de concentração normalmente varia entre 6 a 15 medidas. O DPR pode ser calculado de acordo com a Equação 6 (ANVISA, 2017a).

$$DPR = \frac{100S}{\bar{X}} \quad \text{Equação 6}$$

Sendo que: S refere-se ao desvio padrão das medidas e \bar{X} é o valor médio do número total de medidas.

3.4 Estudo de Interferentes

Os perfis eletroquímicos de MDEA e três possíveis adulterantes - paracetamol (PAR), glicose (GLI) e cafeína (CAF) – geralmente encontrados em amostras apreendidas, foram investigados por SWV nas condições otimizadas. A solução padrão de cada interferente foi preparada dissolvendo a massa necessária em metanol, obtendo-se uma solução estoque de concentração de 2 mmol L⁻¹. No momento da análise as soluções padrões foram diluídas para 50 µmol L⁻¹ em solução de tampão BR 0,04 mol L⁻¹ (pH 3), cujo volume final de trabalho foi 100 µL. Para cada substância foram registrados três voltamogramas de onda quadrada na janela de potencial de – 0,3 a 1,3 V vs. Ag (EPR), registrados pela varredura resultante (somatório em módulo das varreduras direta e reversa). Os adulterantes foram analisados nas condições otimizadas do método proposto para a triagem de MDEA.

Foram também avaliados os perfis voltamétricos utilizando padrões analíticos de moléculas da classe dos ATS: anfetamina (A), metanfetamina (MA), 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA) e 3,4-metilenodioximetanfetamina e (MDMA ou ecstasy). A solução de trabalho de cada interferente foi diluída em tampão BR 0,04 mol L⁻¹ (pH 3) com concentração final de 50 µmol⁻¹ e volume final de 100 µL. As medidas foram registradas com os voltamogramas de onda quadrada resultante na janela de potencial de – 0,3 a 1,3 V vs. Ag (EPR). Os adulterantes foram analisados nas condições otimizadas do método proposto para a triagem de MDEA.

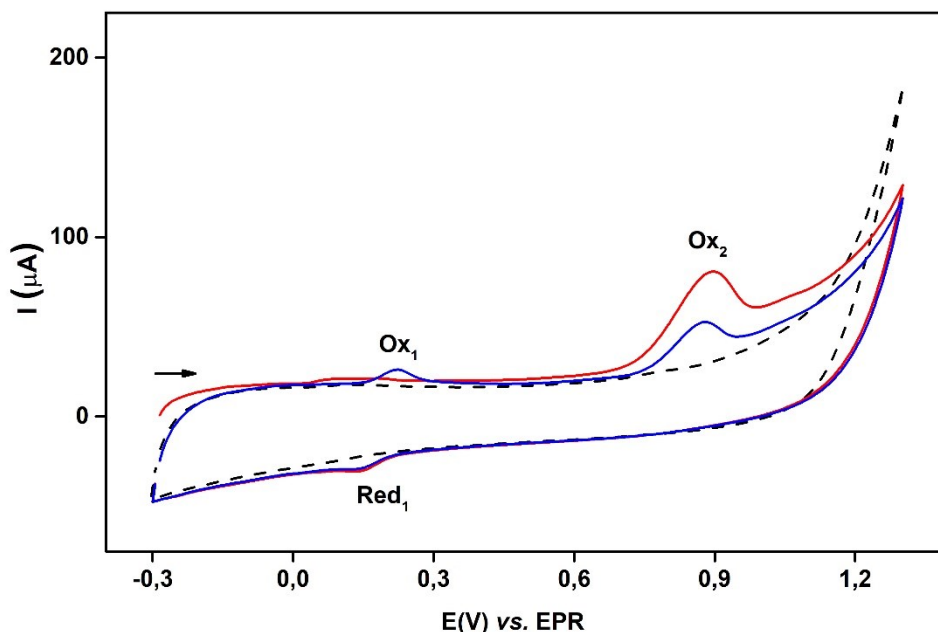
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Comportamento eletroquímico do MDEA no SPE-C

O objetivo deste estudo foi avaliar o comportamento eletroquímico do MDEA no SPE-C. Para isto, foi utilizada a técnica de voltametria cíclica (VC), uma técnica eletroquímica não muito sensível em relação às técnicas voltamétricas de pulso, mas importante para diagnóstico de sistemas eletroquímicos, como: verificação da janela de trabalho, reversibilidade do sistema, relação entre o número de prótons e elétrons envolvidos no processo redox, estimar o número de elétrons, transporte de massa do analito até a superfície do eletrodo (adsorção e/ou difusão), entre outras. A partir destes estudos, é possível comparar o perfil obtido de MDEA em SPE-C com outras moléculas de estrutura química similar analisadas eletroquimicamente em eletrodos de carbono já publicados na literatura, além de possibilitar investigar mecanismos eletroquímicos do MDEA na superfície do SPE-C.

Inicialmente foi avaliado o perfil voltamétrico do MDEA sobre o eletrodo SPE-C em tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 3) registrado por sucessivas ($n=3$) varreduras cíclicas na janela de potencial de $-0,3$ a $+1,3 \text{ V}$, sendo a varredura iniciada no potencial de $-0,3 \text{ V}$ (Figura 8).

Figura 8 – Voltamogramas cíclicos obtidos em (---) eletrólito suporte, (—) 1º ciclo e (—) 2º ciclo na presença de MDEA $250 \mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 3). Condições experimentais: $v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$.



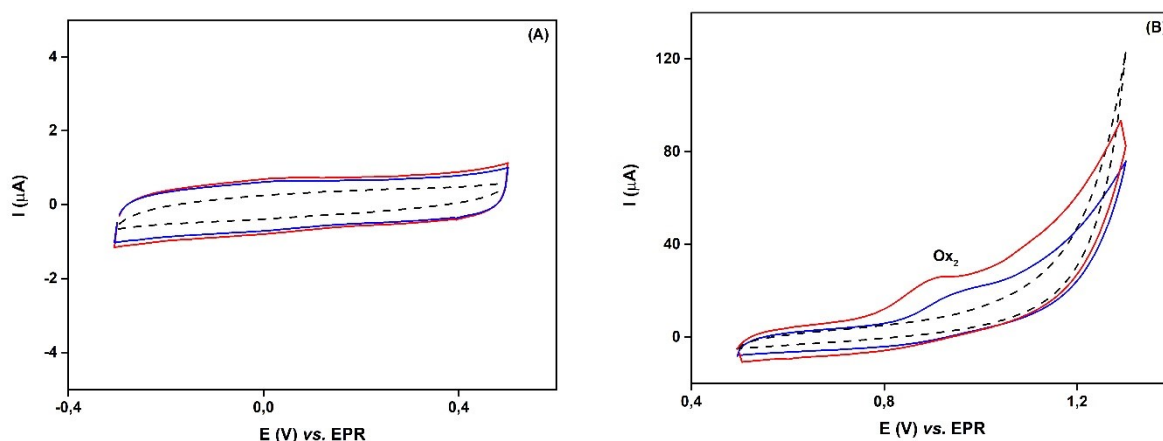
Fonte: Autoria própria.

Conforme apresentado nos voltamogramas cíclicos em TBR pH 3 (Figura 8), no primeiro ciclo pode-se observar a detecção de um pico de oxidação com $E_{pa} = +0,87 \text{ V}$ (Ox_2) na varredura anódica e um pico de redução com $E_{pc} = +0,15 \text{ V}$ (Red_1). Já no segundo ciclo, observou-se a detecção de outro pico de oxidação com $E_{pa} = +0,21 \text{ V}$ (Ox_1), formando então um par redox (Ox_1/Red_1). Deste modo, pode-se concluir parcialmente que o processo de redução Red_1 é dependente do primeiro processo de oxidação (Ox_2), e o pico de oxidação que aparece apenas a partir do segundo ciclo (Ox_1) depende da redução Red_1 .

Para melhor investigar estes processos redox, varreduras cíclicas em janelas de potenciais reduzidas foram realizadas. Nesta etapa, foi utilizado um eletrodo SPE-C diferente ao utilizado na verificação completa de potencial (-0,3 a +1,3 V), ocasionando os diferentes perfis voltametricos observados. Assim, quando realizadas varreduras entre -0,3 V e +0,5 V (Figura 9A), não foram detectados processos de oxidação e redução ocorrendo na superfície do SPE-C no primeiro e no segundo ciclo. Entretanto, quando voltamogramas cíclicos foram realizados no intervalo de +0,5 a +1,3 V, foi observado um pico de corrente em aproximadamente

0,9 V nos dois primeiros ciclos (Figura 9B), referente ao mesmo processo Ox_2 já detectado anteriormente (Figura 8). Desde modo, pode-se confirmar a hipótese de que o processo Red_1 depende do processo Ox_2 , bem como de que o processo Ox_1 , que aparece apenas no segundo ciclo da janela maior de potencial (-0,3 a +1,3 V) depende da redução Red_1 da varredura anterior.

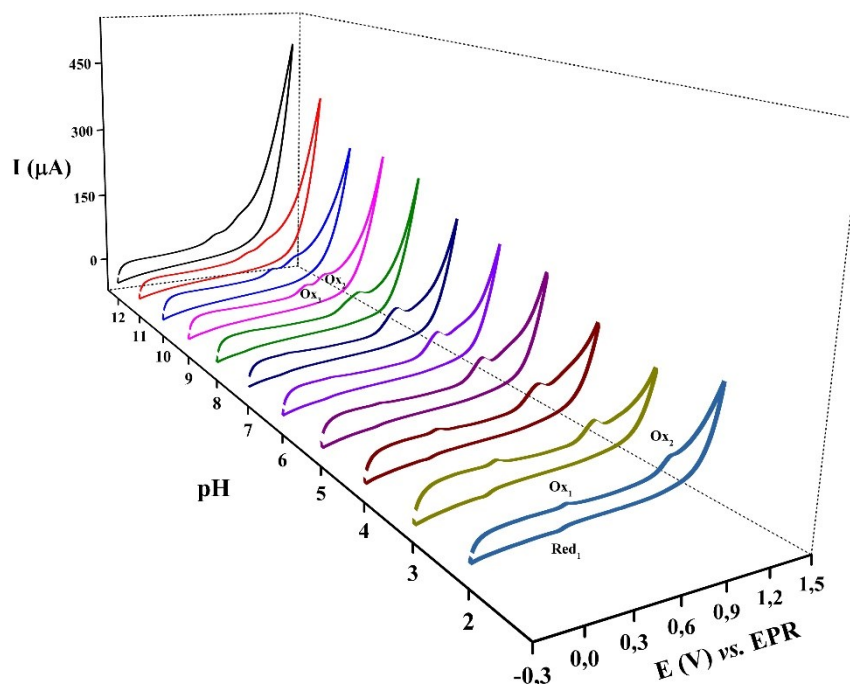
Figura 9 – Voltamogramas cíclicos: (---) eletrólito de suporte, (—) 1° ciclo e (—) 2° ciclo na presença de MDEA 250 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3). Condições experimentais: $v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$. **(A)** Janela de potencial: -0,3 a +0,5 V. **(B)** Janela de potencial: +0,5 a +1,3 V.



Fonte: Autoria própria.

Para uma verificação mais completa dos processos eletroquímicos existentes na interface solução/eletrodo, foram realizados novos estudos por VC utilizando os três eletrodos (ET, EA, ER) contidos no SPE-C em todo o intervalo de trabalho (-0,3 a +1,3 V) e em distintos pHs (2 a 12) utilizando solução MDEA 250 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR 0,04 mol L^{-1} . Estes voltamogramas cíclicos (2° ciclo) são apresentados na Figura 10.

Figura 10 – Voltamogramas cíclicos (2º ciclo) na presença de MDEA 250 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR 0,04 mol L^{-1} (pH 2 a 12) sobre o eletrodo SPE-C. Condições experimentais: $v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$.



Fonte: Autoria própria.

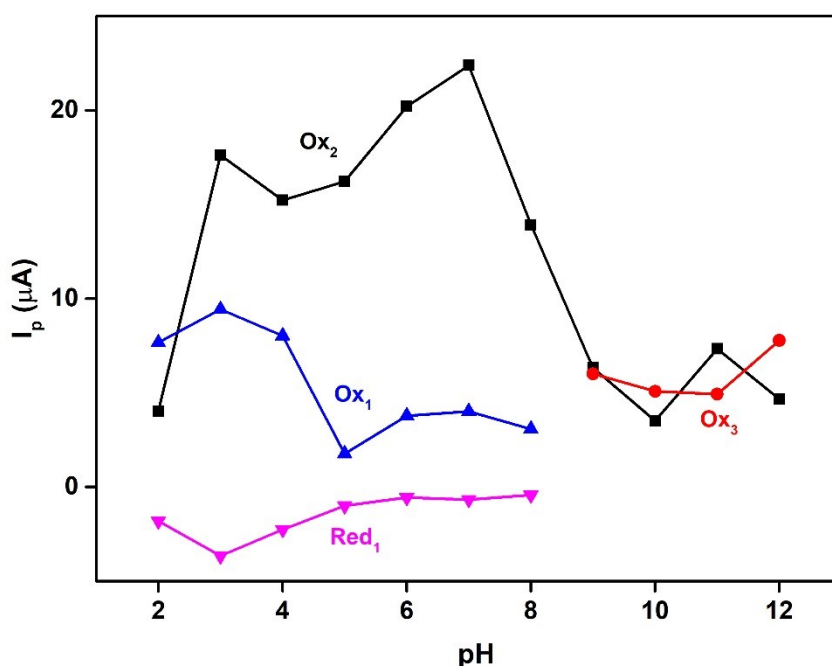
Como visto na Figura 10, constatou-se que o MDEA apresenta diferentes perfis voltamétricos sobre o eletrodo SPE-C de acordo com o pH do meio, sendo detectado o pico (Ox_2) em toda a faixa de pH e o par redox Ox_1/Red_1 no intervalo de pH de 2 a 8. Além disso, foi detectado um terceiro pico de oxidação (Ox_3) em aproximadamente 0,65 V em meio básico mais extremos (pH 9 a 12).

Visando a melhor condição para o método de triagem do MDEA, a influência do pH nas correntes de pico foi investigada por VC com solução de MDEA 250 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR 0,04 mol L^{-1} sobre o eletrodo SPE-C (Figura 11).

Em relação às correntes de pico, é possível verificar que o MDEA não segue um perfil único, apresentando diferentes valores para correntes de pico em função do pH do meio. Para fins analíticos de detecção qualitativa (“*screening*”), a escolha do pH de trabalho priorizou a melhor relação entre intensidade da corrente de pico e um maior número de picos identificáveis, uma vez que mais regiões no voltamograma poderiam trazer mais informações sobre o MDEA, permitindo uma melhor discriminação em relação às outras substâncias interferentes encontradas

em amostras apreendidas. Assim, de acordo com as Figuras 10 e 11, foi estabelecido o pH 3 nas etapas posteriores de desenvolvimento do método analítico de triagem de MDEA.

Figura 11 – Gráficos de I_p vs. pH por VC: (\blacktriangle) Ox_1 ; (\blacksquare) Ox_2 ; (\bullet) Ox_3 ; e (\blacktriangledown) Red_1 . Condições experimentais: $v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ e $\Delta E_s = 5 \text{ mV}$.



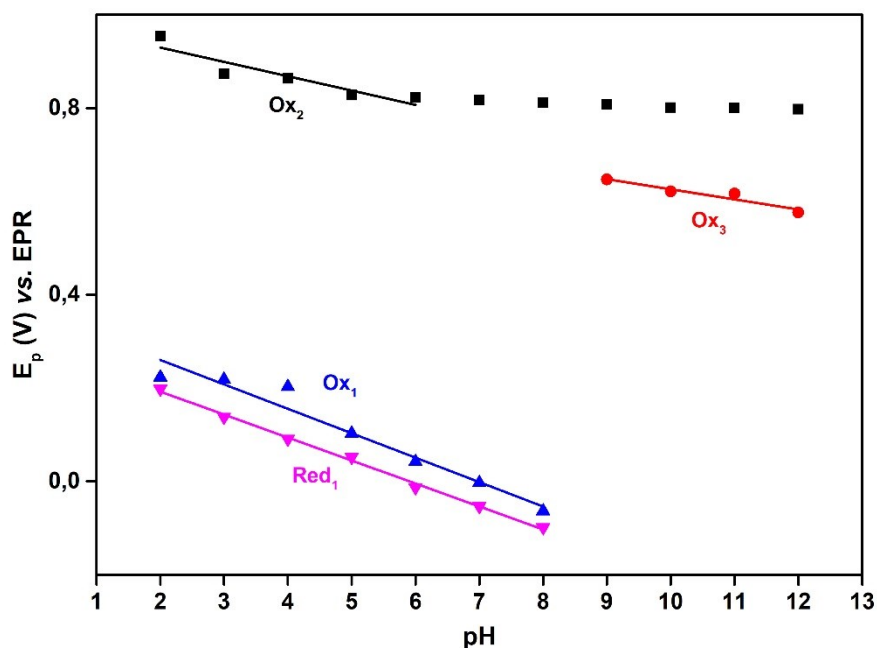
Fonte: Autoria própria.

A relação entre E_p e pH determina a proporção entre o número de prótons e elétrons envolvidos no processo de oxidação (BARD; FAULKNER, 2001). Esta relação para o estudo da variação de pH (2-12) por VC está demonstrada na Figura 12. A Equação 7 mostra a dependência do potencial de pico com o pH.

$$E_p = E^\circ - \frac{0,059m}{n} \text{ pH} \quad \text{Equação 7}$$

Em que, E° refere-se ao potencial formal, m e n ao número de prótons e elétrons envolvidos na reação, respectivamente.

Figura 12 – Gráfico da variação de E_p (V) vs. pH para os processos eletroquímicos (\blacktriangle) Ox_1 , (\blacktriangledown) Red_1 , (\blacksquare) Ox_2 e (\bullet) Ox_3 .



.Fonte: Autoria própria.

Verifica-se que os potenciais de pico deslocaram para valores menos positivos com o aumento de pH, indicando que a transferência eletrônica é dependente do pH do meio. A relação entre E_p /pH para o pico anódico (Ox_2) é linear na faixa de pH 2 a 6, sendo a equação dessa regressão apresentada na Equação 8.

$$E_{pOx_2} \text{ (V)} = 0,991 (\pm 0,031) - 0,031 (\pm 0,007) \cdot \text{pH} \quad (R^2=0,854) \quad \text{Equação 8}$$

Conforme descrito na Equação 8 a inclinação da reta para faixa de pH 2 a 6 foi de 31 mV por unidade de pH. Este valor experimental está próximo ao valor teórico de 29,6 mV (BARD; FAULKNER, 2001) para processos nos quais existe o dobro do número de elétrons em relação ao número de prótons.

Comportamento diferente foi observado para o terceiro pico anódico (Ox_3) detectado em meio básico, na faixa de pH 9 a 12. O deslocamento de 22 mV por unidade de pH indica processos com relação de 3 elétrons para 1 próton. A equação dessa regressão é apresentada na Equação 9.

$$E_{pOx3} \text{ (V)} = 0,842 (\pm 0,050) - 0,022 (\pm 0,005) \cdot \text{pH} \text{ (R}^2=0,918) \quad \text{Equação 9}$$

Para os picos correspondentes ao par redox Ox_1 e Red_1 , a relação entre E_p/pH é linear na faixa de pH 2 a 8. As equações de regressões desse par são apresentadas nas Equações 10 e 11, respectivamente.

$$E_{pOx1} \text{ (V)} = 0,365 (\pm 0,028) - 0,052 (\pm 0,005) \cdot \text{pH} \text{ (R}^2=0,952) \quad \text{Equação 10}$$

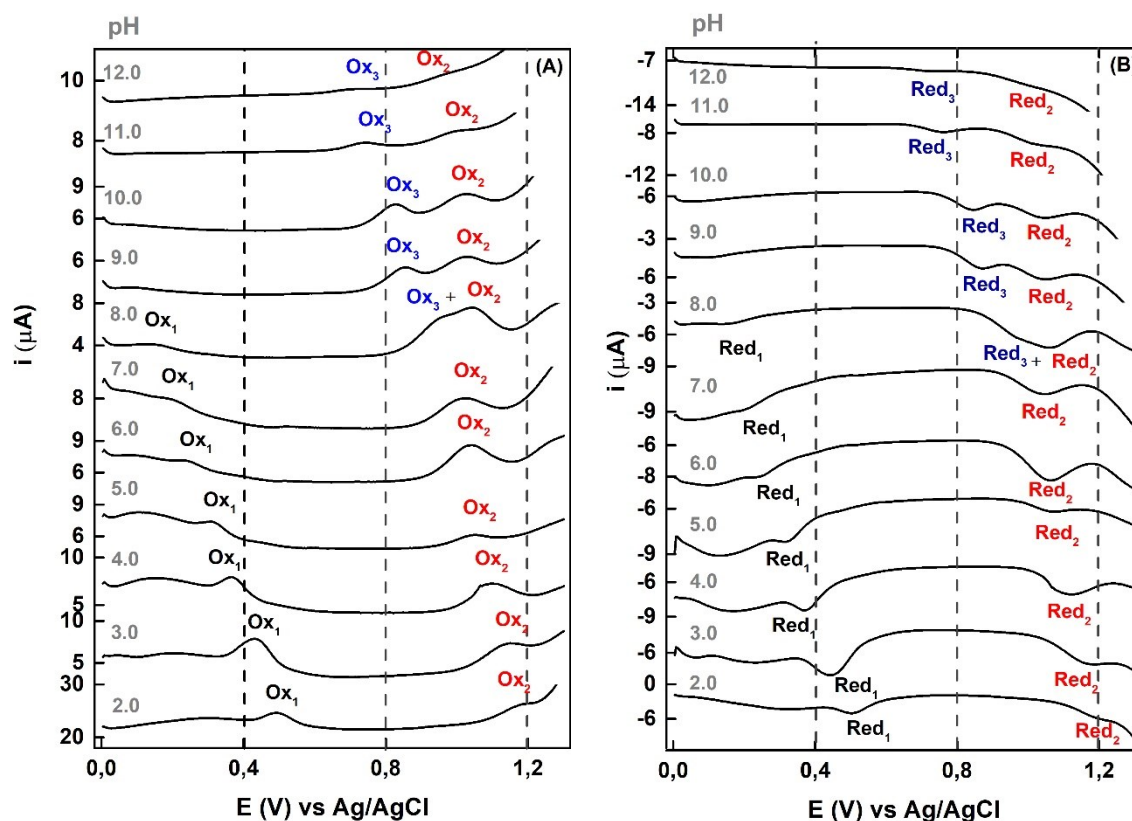
$$E_{pRed1} \text{ (V)} = 0,291 (\pm 0,007) - 0,049 (\pm 0,001) \cdot \text{pH} \text{ (R}^2=0,997) \quad \text{Equação 11}$$

Conforme as equações apresentadas, o deslocamento de potencial é de 52 mV e 49 mV por unidade de pH para Ox_1 e Red_1 respectivamente. Os valores experimentais encontrados estão relativamente próximos ao valor teórico de 59 mV (BARD; FAULKNER, 2001), indicando que o mecanismo de transferência de elétrons de ambos os picos ocorre com o mesmo número de prótons e elétrons. Além disso, utilizando a relação $E_{pa} - E_{pc} = 57 \text{ (mV)} / n$ para sistemas reversíveis (BRETT; BRETT, 1993), calculou-se o número de elétrons igual a 1,07 (~ 1). Deste modo, um elétron e um próton estão envolvidos em Ox_1 e Red_1 .

Uma vez que o estudo inicial de pH por VC foi realizado com eletrodo de pseudo-referência (EPR) de prata do SPE-C, outro estudo de pH complementar se fez necessário empregando eletrodo de referência verdadeiro, para evitar que as leituras de potencial pudessem ser afetadas pelo uso do EPR. Assim, um novo estudo de pH foi realizado por voltametria de onda quadrada (SWV) utilizando o eletrodo de trabalho e auxiliar do SPE-C e eletrodo referência miniaturizado externo de Ag/AgCl/KCl_{sat}. Este estudo foi realizado na faixa de pH (2 a 12) igual a VC. A escolha da SWV foi devido a sua maior sensibilidade e a baixa quantidade do padrão de MDEA disponível para realização deste trabalho.

Na Figura 13 são apresentados os voltamogramas de onda quadrada para a varredura direta e reversa na presença de MDEA 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução de eletrólito tampão BR 0,04 mol L^{-1} em distintos pHs (2 a 12).

Figura 13 – Voltamogramas de onda quadrada (A) direto e (B) reverso na presença de MDEA 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR 0,04 mol L^{-1} (pH 2 a 12) sobre eletrodo de SPE-C com eletrodo de referência externo de Ag/AgCl. Condições experimentais: $f = 30 \text{ Hz}$, $a = 40 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$.



Fonte: Autoria própria.

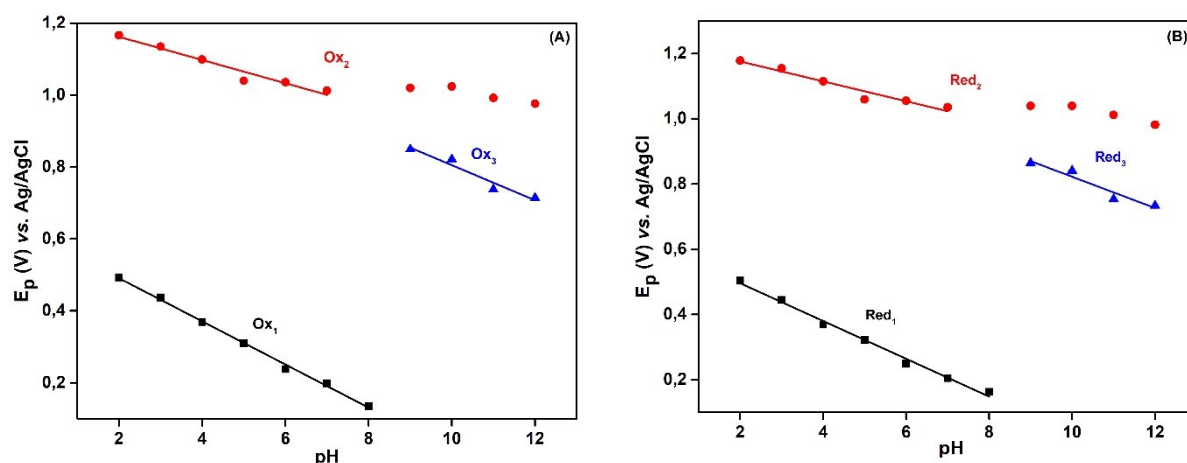
Conforme apresentado, por SWV foram identificados dois picos de redução não detectado por VC, devido à maior sensibilidade da técnica de SWV. O primeiro em aproximadamente +1,1 V (Red_2) na faixa de pH 2 a 12 e outro em +0,8 V (Red_3) em meios mais básicos (pH 8 a 12). A rápida aplicação dos pulsos de potencial direto e reverso alternados (não sequencial como na VC) permite a detecção eletroquímica de produtos com cinética mais rápida, antes que estes retornem ao seio da solução. Assim, os processos Red_2 e Red_3 (varredura reversa), correspondem à redução quase instantânea do produto gerado na oxidação da varredura direta (pico Ox_2 e Ox_3).

Assim como observado por VC, o MDEA apresenta diferentes perfis voltamétricos sobre o eletrodo SPE-C de acordo com o pH do meio (Figura 13). Como mostrado na Figura 13A e 13B, por SWV foram detectados dois pares redox,

sendo o par Ox_2/Red_2 observado em toda a faixa de pH (2 a 12) e o par redox Ox_1/Red_1 observado entre os pHs 2 a 8. Em meios básicos (pH 9 a 12), foi verificada a mudança do perfil voltamétrico, com a ausência do par redox Ox_1/Red_1 e a detecção de outro par redox (Ox_3/Red_3).

Uma relação linear entre potencial de pico (E_p) e pH foi novamente estabelecida para confirmação das proporções entre o número de prótons e elétrons envolvidos no processo de oxidação eletroquímica do MDEA (Figura 14).

Figura 14 – Gráfico de E_p vs. pH por SWV ($n=3$). **(A)** Varredura no sentido direto: (■) Ox_1 , (●) Ox_2 e (▲) Ox_3 . **(B)** Varredura no sentido inverso: (■) Red_1 , (●) Red_2 e (▲) Red_3 .



Fonte: Autoria própria.

Como observado na Figura 14A e 14B, os potenciais de pico deslocaram para valores menos positivos com o aumento do valor de pH, indicando novamente que a transferência eletrônica é dependente do pH do meio. A relação entre E_p e pH para Ox_2 e Red_2 é linear na faixa de pH 2 a 12 (Equação 12 e 13, respectivamente), sendo excluído os pontos referentes ao pH 8, devido a sobreposição de picos com Ox_3 e Red_3 .

$$E_{p\text{Ox}_2} (\text{V}) = 1,226 (\pm 0,017) - 0,032 (\pm 0,003) \cdot \text{pH} \quad (R^2=0,956) \quad \text{Equação 12}$$

$$E_{p\text{Red}_2} (\text{V}) = 1,237 (\pm 0,017) - 0,030 (\pm 0,003) \cdot \text{pH} \quad (R^2=0,949) \quad \text{Equação 13}$$

Conforme descrito nas Equações 12 e 13 o deslocamento de potencial para Ox_2 e Red_2 (pH 2 a 12) nos sentidos direto e reverso foram 32 mV e 30 mV por unidade de pH, respectivamente. Estes valores encontrados estão próximos ao valor de 31 mV obtido para Ox_2 por VC (pH 2 a 12). Estes valores são aproximados ao valor teórico de 29,6 mV, sendo que para estes processos a relação é de dois elétrons para um próton.

A relação entre E_p/pH para o Ox_1 e Red_1 por SWV (correspondente ao par redox Ox_1/Red_1 por VC) é linear no sentido direto e reverso para faixa de pH 2 a 8. As equações dessas regressões estão apresentadas nas Equações 14 e 15, respectivamente.

$$E_{pOx1} (V) = 0,611 (\pm 0,007) - 0,060 (\pm 0,001) \cdot pH (R^2=0,997) \quad \text{Equação 14}$$

$$E_{pRed1} (V) = 0,612 (\pm 0,011) - 0,058 (\pm 0,002) \cdot pH (R^2=0,993) \quad \text{Equação 15}$$

Conforme descrito nas Equações 14 e 15 o deslocamento de potencial para Ox_1 e Red_1 (pH 2 a 8) nos sentidos direto e reverso foram 60 mV e 58 mV por unidade de pH, respectivamente. Estes valores encontrados também estão de acordo aos valores obtidos por VC ($Ox_1 = 52$ mV e $Red_1 = 49$ mV) e estão mais próximos ao valor teórico de 59 mV para processos que ocorrem com o mesmo número de elétrons e prótons.

Por fim, a relação entre E_p/pH para Ox_3 e Red_3 por SWV (correspondente a Ox_3 por VC) é linear no sentido direto e reverso para faixa de pH 9 a 12. Os pontos referentes ao pH 8 foram excluídos devido a sobreposição com Ox_2 e Red_2 . As equações dessas regressões estão apresentadas nas Equações 16 e 17, respectivamente.

$$E_{pOx3} (V) = 1,293 (\pm 0,086) - 0,049 (\pm 0,008) \cdot pH (R^2=0,947) \quad \text{Equação 16}$$

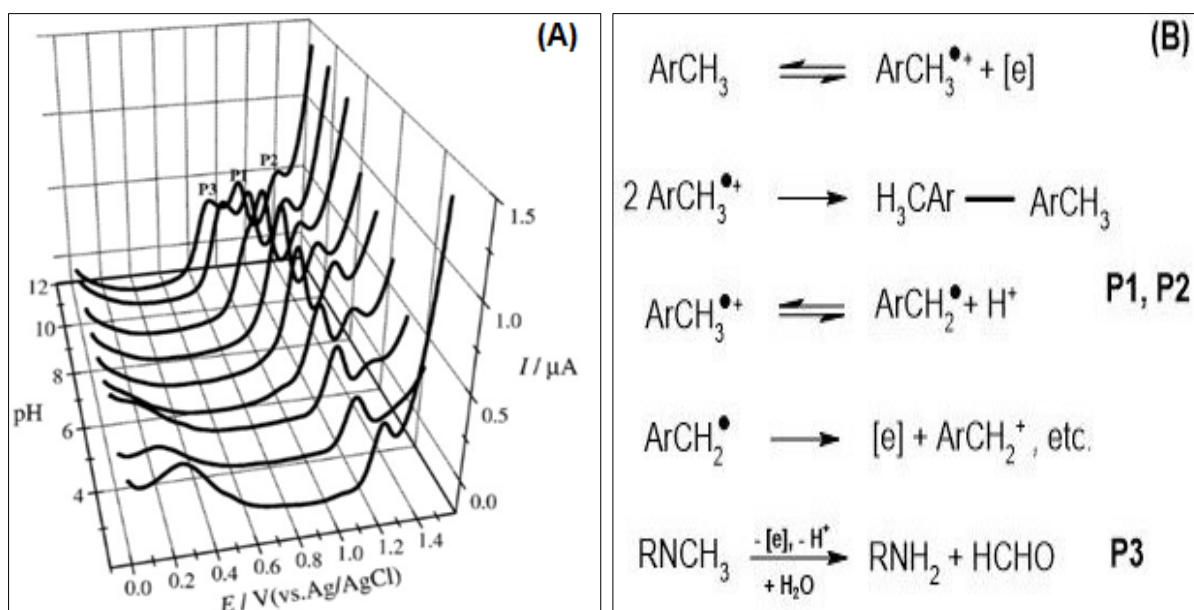
$$E_{pRed3} (V) = 1,302 (\pm 0,098) - 0,048 (\pm 0,009) \cdot pH (R^2=0,930) \quad \text{Equação 17}$$

De acordo com as Equações 16 e 17, o deslocamento de potencial para Ox_3 e Red_3 (pH 9 a 12) nos sentidos direto e reverso foram 49 mV e 48 mV por unidade de pH, respectivamente. Estes valores experimentais divergem aos valores obtidos por VC de 22 mV para o Ox_3 . Tal divergência pode ser devido ao uso do eletrodo de referência Ag/AgCl por SWV, permitindo a detecção com maior confiabilidade nesta etapa. A aproximação entre os valores experimentais e teóricos (59 mV) permite afirmar que os processos de oxidação envolvem o mesmo número de elétrons em relação ao número de prótons.

Conforme mencionado anteriormente, até o momento não é possível encontrar trabalhos que descrevam o comportamento eletroquímico do MDEA. Entretanto, trabalhos relatando estudos eletroquímicos com outros ATS, entre eles a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) já foram realizados (ADENIER et al., 2004; GARRIDO et al., 2010; MILHAZES et al., 2007; TEÓFILO et al., 2020). Conforme mostrado na Figura 2, MDMA e MDEA possuem estruturas químicas semelhantes, sendo a única diferença referente a um grupo etil ligado ao átomo de nitrogênio da amina secundária (MDEA) ao invés do grupo metil (MDMA).

Em estudo descrito por Garrido et al. (2010) foram avaliados os comportamentos eletroquímicos de diferentes compostos de ATS, entre eles o MA, MDA e MDMA. Para a molécula de MDMA em solução tampão fosfato na faixa de pH 2 a 12, empregando eletrodo de carbono vítreo (ECV) e aplicando a técnica de voltametria de pulso diferencial (DPV), foram observados três picos de oxidação, de acordo com a Figura 15A: (i) P1 ocorrendo de pH 2 a 12 com $E_{pa} = + 1,18$ V; (ii) P2 ocorrendo de pH 4 a 12 com $E_{pa} = + 1,31$ V e; (iii) P3 ocorrendo de pH 9 a 12 com $E_{pa} = + 0,86$ V. Outro pico foi observado em pH 3 e 4 com $E_{pa} = + 0,35$ V, sendo atribuído a corrente de fundo do ECV. A partir dessas informações, foi proposto o mecanismo de oxidação eletroquímica para o MDMA, sendo esquematizado conforme a Figura 15B.

Figura 15 – (A) Voltamogramas DPV para solução de MDMA 0,1 mmol L⁻¹ em diferentes valores de pH. **(B)** Mecanismo proposto para oxidação eletroquímica do MDMA



Fonte: GARRIDO et al., 2010.

A partir das evidências experimentais, os autores concluíram que o P3 observado a partir de pH 9 para MDMA (pKa 9,9), com relação E_p/pH de 60 mV (indicando a relação do mesmo número de elétrons e prótons) está relacionado a oxidação da amina secundária. Processo semelhante já havia sido observado por DPV para MA em pH acima de 9 (pKa 10,1), sendo confirmado por VC como um pico irreversível de oxidação. Tais resultados são coerentes com outros estudos (ADENIER et al., 2004; MILHAZES et al., 2007) que já demonstraram a detecção de um pico em potenciais próximos para compostos com aminas secundárias. O grupo amina é mais facilmente oxidado em solução básica, sendo a primeira etapa dessa oxidação relacionada à abstração de um elétron do par de elétrons isolado no nitrogênio amino (GARRIDO et al., 2010).

Neste trabalho para o MDEA (pKa 9,3), empregando VC foi detectado um pico de oxidação (Ox_3) irreversível em pH acima de 9. Processo de oxidação semelhante foi detectado a partir de pH 9 também por SWV (Ox_3/Red_3) com uso do eletrodo de referência externo de Ag/AgCl. A relação E_p/pH encontrada (49 mV e 48 mV) indica a relação de um elétron e um próton envolvidos nesses processos e

estão relacionados à oxidação da amina secundária, sendo estas observações coerentes às da literatura.

Ainda no estudo descrito por Garrido et al. (2010), na faixa de pH 2 a 10 com a técnica de DPV detectou um único pico anódico para MDA, molécula que possui como único grupo doador o anel aromático, referindo à remoção de um elétron do núcleo aromático e a subsequente formação de um radical cátion. Voltamogramas cíclicos para essa molécula também foram registrados, mostrando um único pico anódico irreversível, indicando que a redução desse radical não foi verificada na escala de tempo utilizado no experimento, provavelmente relacionado a reação química rápida do radical cátion (SAID et al., 2002; SQUELLA et al., 1993). Este mesmo processo de oxidação é atribuído ao P1 do MDMA (pH 2 a 12). Tanto para a molécula de MDA quanto MDMA a relação E_p/pH na faixa de pH avaliada demonstrou deslocamentos de potencial de 30 mV por unidade de pH. Neste presente estudo para MDEA por VC, em toda faixa de pH (2 a 12) foi observado um pico anódico (Ox_2) irreversível já ocorrendo no primeiro ciclo de varredura, sendo a relação E_p/pH de 31 mV. Este deslocamento do potencial foi confirmado por SWV sendo encontrados os valores de 32 (Ox_2) e 30 (Red_2) mV. Sendo assim, o mecanismo de oxidação envolve o dobro do número de elétrons em relação ao de prótons. Com isso, tais evidências observadas no MDEA podem ser correlacionadas ao descrito para MDA e MDMA.

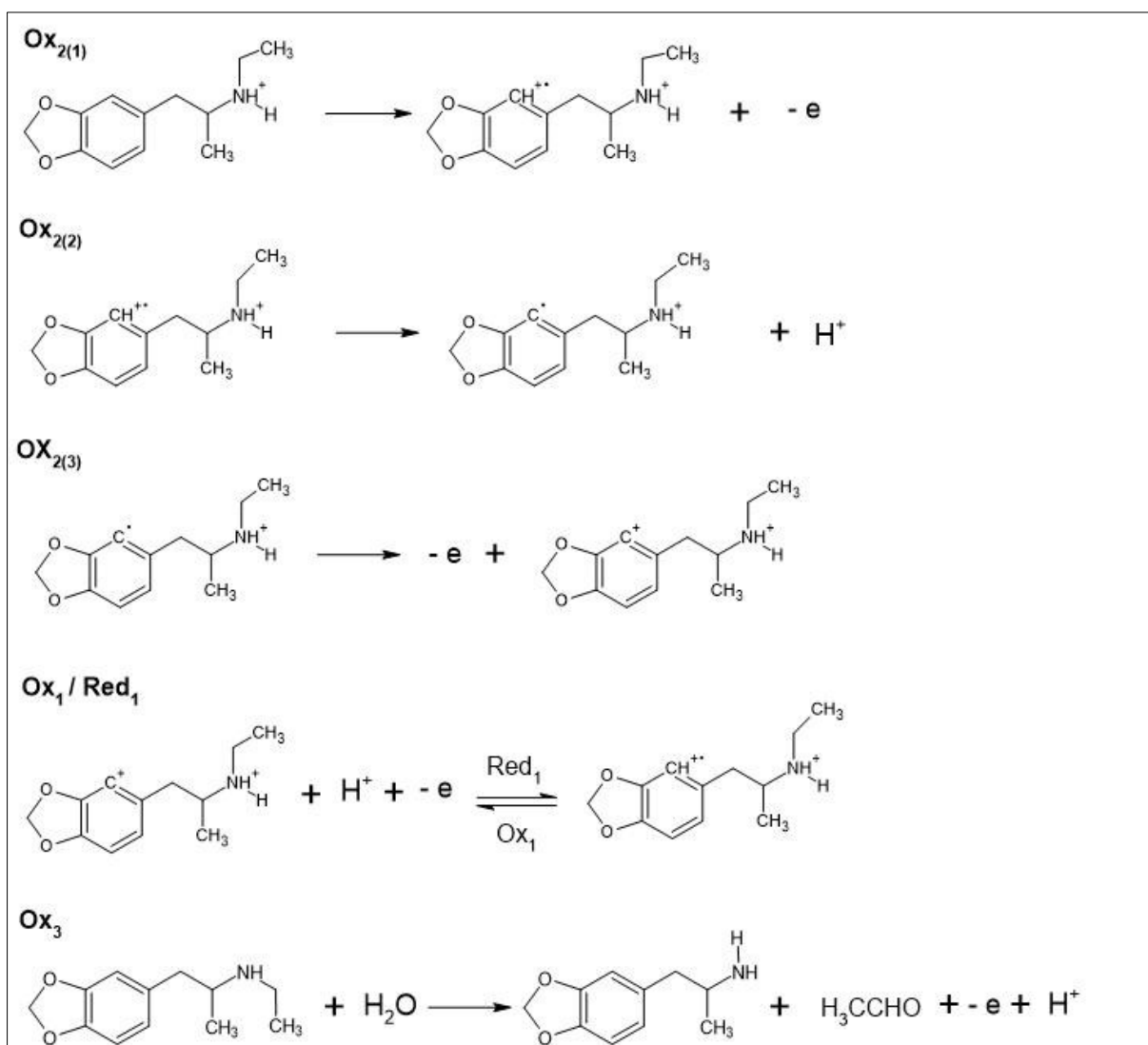
Para o MDMA (Garrido et al., 2010), o P2 começa a ser detectado em pH 4 e é atribuído à oxidação de uma espécie formada pela dimerização do radical cátion que foi inicialmente formado a partir da oxidação (P1) do núcleo aromático da molécula. A relação de E_p/pH para este processo indica o dobro de elétrons em relação ao de prótons. Para a molécula de MDEA (este trabalho), não foi observado nenhum pico de oxidação apreciável relacionado à formação deste dímero nem por VC nem por SWV em nenhum valor de pH. A não observação deste pico nesta dissertação pode ter ocorrido devido às baixas concentrações utilizadas nas leituras voltamétricas. Além disso, o MDEA apresenta um grupo etil na estrutura (grupo maior do que o metil do MDMA), o que pode ter inviabilizado a ligação de dois radicais (dimerização) devido a efeito de impedimento estérico.

Neste estudo para o MDEA, observou-se a detecção de um único pico anódico (Ox_2) no primeiro ciclo da VC, para faixa de pH 2 a 8. Após essa oxidação,

na varredura reversa de potencial é detectado um pico de redução, sendo que o produto dessa redução é oxidado na varredura anódica subsequente, formando o par redox Red_1/Ox_1 (Figura 8). Este processo não foi relatado na literatura para compostos de anfetaminas. Entretanto, no estudo descrito por Garrido et al. (2010) para MDMA foi observado um pico em pH 3 e 4, sendo atribuído à corrente de fundo do ECV por DPV. Tal pico observado pode ser referente à formação do par redox e não ter sido discutido pelos autores. Portanto, o perfil eletroquímico do MDEA observado neste trabalho corrobora parcialmente com o observado para o MDMA em ECV (P1 e P3). Entretanto, o par redox (Red_1/Ox_1) observado para o MDEA por VC no SPE-C (Figuras 8 e 10) não foi identificado e/ou discutido em outros trabalhos que investigaram o mecanismo eletroquímico de moléculas similares ao MDEA em superfícies de carbono.

De acordo com os estudos eletroquímicos para o MDEA apresentados neste trabalho e considerando outros estudos que demonstraram a oxidação eletroquímica para o MDMA usando eletrodo de carbono vítreo e diamante dopado com boro (GARRIDO et al., 2010; TEÓFILO et al., 2020) e considerando a similaridade entre essas moléculas, o presente trabalho propõe os seguintes mecanismos eletroquímicos de MDEA na superfície do SPE-C (Figura 16).

Figura 16 – Mecanismo proposto para o processo de oxidação eletroquímica do MDEA com eletrodo SPE-C.



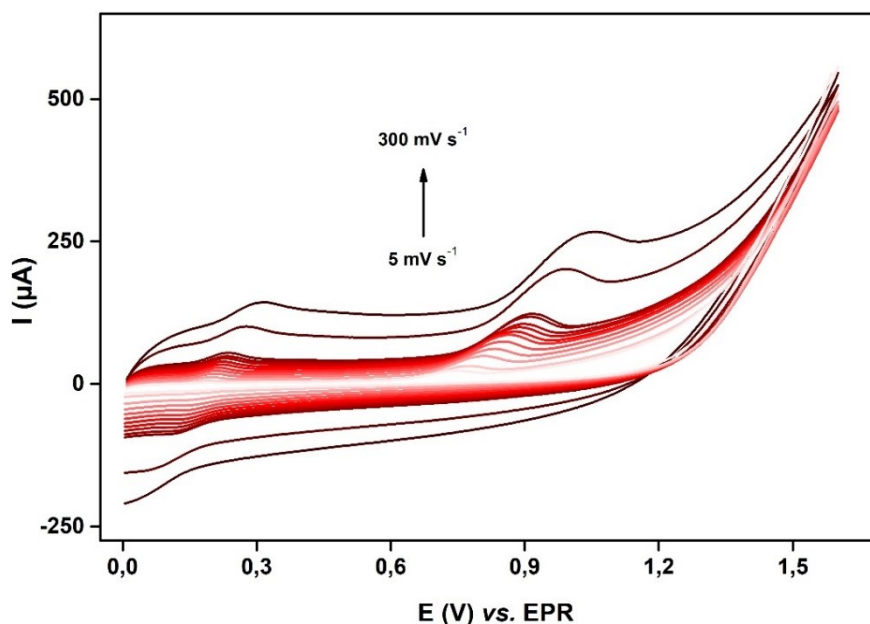
Fonte: Autoria própria.

Conforme visto na Figura 16, o mecanismo proposto sugere que na primeira etapa Ox₂₍₁₎ o processo de oxidação do MDEA em aproximadamente +0,9 V por VC corresponde à oxidação do núcleo aromático dessa molécula, o que leva a perda de dois elétrons e um próton (Ox₂₍₁₎ a Ox₂₍₃₎), levando à formação de um cátion. Vale ressaltar que este processo ocorre independente do MDEA estar protonado ou desprotonado (grupo amina), uma vez que este é observado em todo o intervalo de pH. O processo Red₁/Ox₁ (E ~ +0,2 V) corresponde à redução do cátion gerado em Ox₂ seguido da oxidação reversível no ciclo subsequente, ambos com participação

de um próton e um elétron. Já no processo Ox_3 , observado em pHs acima de 8, a molécula de MDEA desprotonada (espécie prevalente no equilíbrio em pHs acima da faixa de pK_a do MDEA ($9,3 \pm 1$)) é submetida a uma reação de hidrólise, com formação de uma amina primária, acetaldeído, um próton e um elétron.

Com a finalidade de avaliar o grau de reversibilidade e a natureza de transporte do material eletroativo para a superfície do eletrodo SPE-C, realizou-se o estudo com variação das velocidades de varredura no intervalo de 5 a 300 mV s^{-1} . A Figura 17 apresenta os voltamogramas cíclicos obtidos na presença de MDEA $250 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ e tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 3).

Figura 17 – Voltamogramas cíclicos de uma solução de MDEA $250 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 3) com diferentes velocidades de varredura de potencial (5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200 e 300 mV s^{-1}).

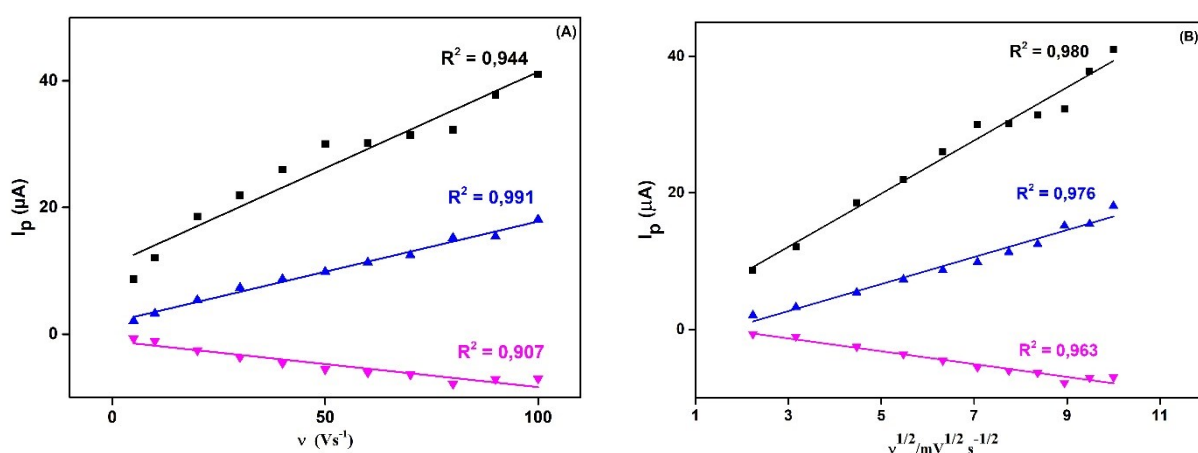


Fonte: Autoria própria.

De acordo com a Figura 17, conforme aumenta-se a velocidade de varredura de potencial, observa-se o deslocamento dos potenciais anódicos para valores mais positivos e o deslocamento dos potenciais catódicos para valores mais negativos, um perfil característico de sistemas irreversíveis e quasi-reversíveis (BRETT; BRETT, 1993).

A relação entre a corrente de pico (I_p) e a variação da velocidade de varredura (v) permite identificar se o transporte da massa da espécie redox até a superfície do eletrodo de trabalho é controlado preferencialmente por difusão ou adsorção. A Figura 18A apresenta para os processos de oxidação e redução, as variações da corrente de pico (I_p) com a velocidade de varredura (v), e a Figura 18B as variações da corrente de pico (I_p) com a raiz quadrada da velocidade de varredura ($v^{1/2}$), respectivamente.

Figura 18 – (A) I_p vs. v e (B) I_p vs. $v^{1/2}$ para (▲) Ox₁ (■) Ox₂ e (▼) Red₁.

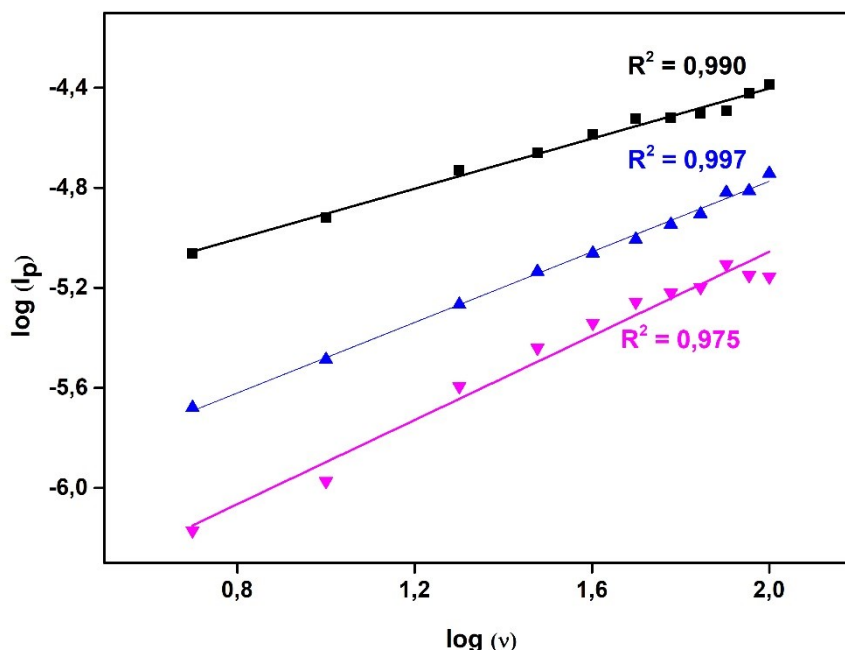


Fonte: Autoria própria.

De acordo com a Figura 18A, verificou-se uma pobre relação linear entre as correntes de pico e as velocidades de varredura para o pico Ox₂. Já na Figura 18B podem ser observadas melhores relações lineares entre as correntes de pico do MDEA com a raiz da velocidade de varredura. Este comportamento é típico de sistemas nos quais o transporte de massa é preferencialmente controlado pela difusão das espécies para a superfície do eletrodo de acordo com a equação de Randles-Sevcik (BRETT; BRETT, 1993).

Adicionalmente, a confirmação da natureza do transporte de massa para o pico Ox₂ e a definição para resultados mais conclusivos de Ox₁ e Red₁ pode ser obtida pela relação entre $\log I_p$ vs. $\log v$. A Figura 19 apresenta essa relação para os processos de oxidação e redução observados.

Figura 19 – $\log I_p$ vs. $\log v$ para: (\blacktriangle) Ox_1 ($\theta = 0,705$); (\blacksquare) Ox_2 ($\theta = 0,501$); e (\blacktriangledown) Red_1 ($\theta = 0,841$).



Fonte: Autoria própria.

De acordo com a literatura (BARD; FAULKNER, 2001; GROSSER JR, 1994), coeficientes angulares com valores próximos a 0,5 indicam a existência de processos difusionais e valores próximos a 1,0 processos controlados por adsorção. Analisando os resultados obtidos pela relação $\log I_p$ vs. $\log v$ na Figura 19 verificou-se o coeficiente angular da reta de 0,501 para o processo Ox_2 , indicando, portanto, que o mecanismo do transporte de massa na interface eletrodo solução ocorre por difusão das espécies. Este mesmo resultado foi observado no caso do MDMA em ECV (GARRIDO et al., 2010). O par redox, Red_1/Ox_1 apresentou coeficiente angular de 0,841 e 0,705 respectivamente, indicando que o transporte de massa ocorre tanto por processos de adsorção quanto de difusão, uma vez que ambos os coeficientes estão entre os valores de 0,5 (controlados por difusão) e 1,0 (controlados por adsorção).

Após estes estudos iniciais por voltametria cíclica, a metodologia para triagem eletroquímica de MDEA foi desenvolvida por voltametria de onda quadrada (SWV), pois é uma técnica mais rápida e sensível do que a VC. Nas próximas seções são apresentadas as otimizações dos parâmetros da técnica, bem como as características analíticas obtidas.

4.2 Otimização dos parâmetros da voltametria de onda quadrada (SWV)

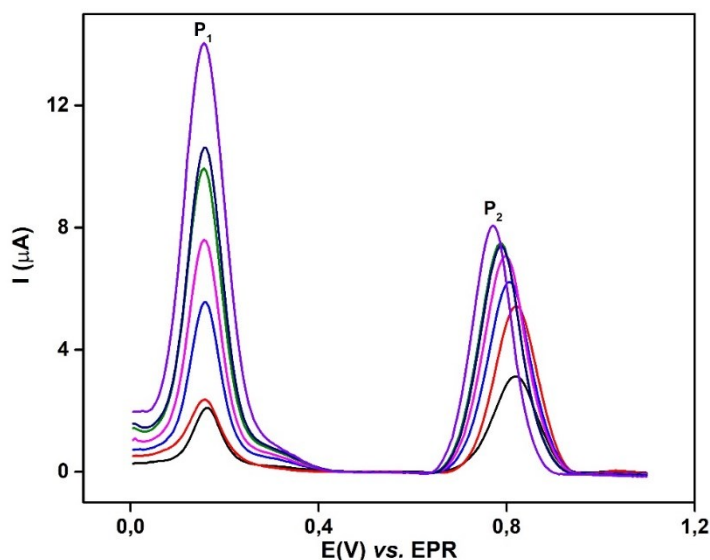
Os parâmetros experimentais da SWV foram otimizados em meio contendo solução de MDEA $30 \mu\text{mol L}^{-1}$ e eletrólito de tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ pH 3, de modo univariado, com o intuito de se obter a melhor resposta analítica, em termos de intensidade de corrente e perfil voltamétrico. Os parâmetros otimizados foram: (i) amplitude de modulação (a); (ii) frequência de aplicação dos pulsos de potencial (f); e (iii) incremento de potencial (ΔE_s). A definição dos parâmetros foi realizada observando os valores da corrente de pico, largura de meia altura e desvio padrão entre as medidas ($n=3$), optando pela condição que apresente a melhor relação entre essas características analíticas, uma vez que a intensidade das correntes de pico é proporcional à detectabilidade e a menores limites de detecção do método, sendo que a largura da meia altura está relacionada à seletividade, uma vez que picos mais largos podem resultar na sobreposição de sinal de MDEA e outras espécies eletroativas. Já o desvio padrão entre medidas em uma mesma solução está relacionado diretamente à precisão do método.

Nestes estudos, foram registrados os voltamogramas de corrente resultante, ou seja, do sinal correspondente ao somatório em módulo das correntes obtidas na varredura direta e varredura reversa. Neste caso, o pico 1 (P_1) corresponde à soma das correntes dos processos do par redox Ox_1 e Red_1 e o pico 2 (P_2) à soma dos processos Ox_2 e Red_2 .

4.2.1 Amplitude

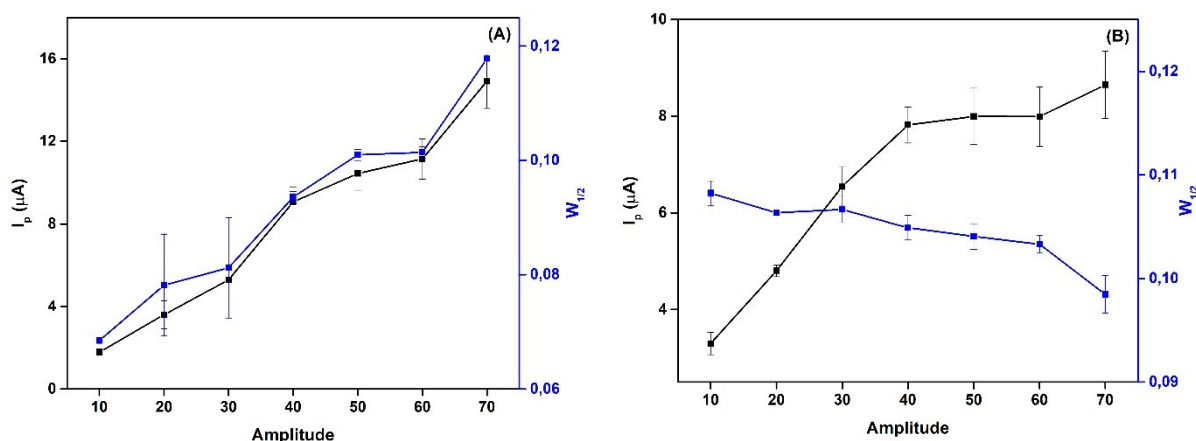
A influência da amplitude no sinal analítico do MDEA foi avaliada no intervalo de 10 a 70 mV, conforme demonstrado na Figura 20. Para isso, foram mantidos constantes os valores de frequência em 30 Hz e incremento de potencial em 5 mV. Os valores das correntes de pico (i_p) e largura de meia altura ($W_{1/2}$) com as respectivas barras de erro (desvio padrão) dos voltamogramas obtidos em triplicatas estão representados na Figura 21.

Figura 20 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base obtidos para solução de MDEA 30 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3). Valores da amplitude: (—) 10, (—) 20, (—) 30, (—) 40, (—) 50, (—) 60 e (—) 70 mV.



Fonte: Autoria própria

Figura 21 – Relação entre as correntes de pico e as larguras de meia altura com os respectivos desvios padrões (n=3) para faixa de amplitude estudada de 10 a 70 mV. (A) P₁. (B) P₂.



Fonte: Autoria própria.

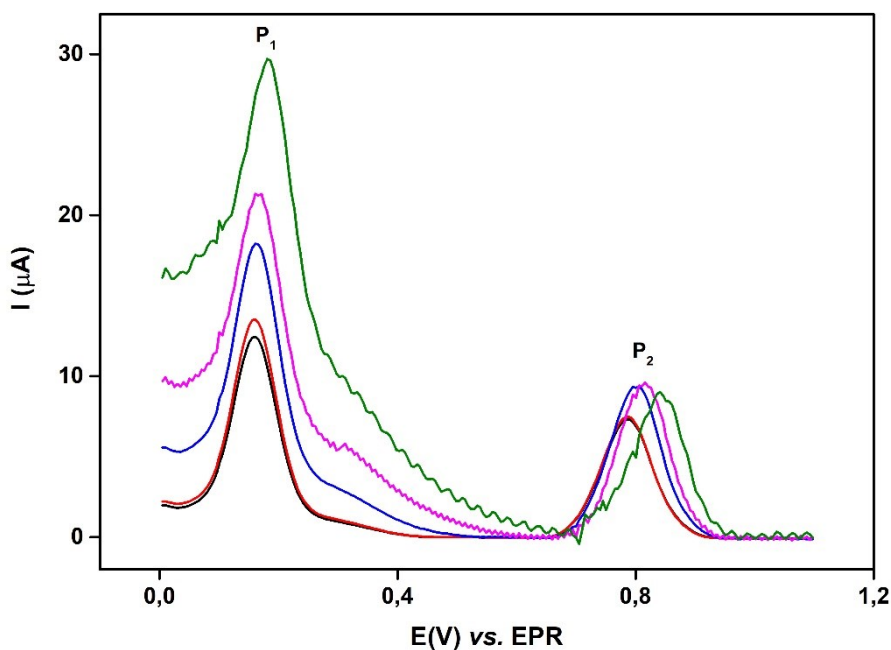
Observando as correntes de pico obtidas em diferentes amplitudes (Figuras 21A e 21B), pode-se verificar a melhoria na detectabilidade em função do aumento da amplitude, principalmente para o P₁. Entretanto, em amplitudes acima de 50 mV há também o alargamento do P₁ resultando na perda de seletividade. Além disso, para o P₂ em amplitudes acima de 50 mV houve um pequeno aumento da corrente e aumento do desvio padrão das medidas. Assim, optando por um bom compromisso

entre detectabilidade, seletividade e precisão para ambos os picos, optou-se por fixar o valor de amplitude em 40 mV nos estudos posteriores.

4.2.2 Frequência

A frequência foi avaliada no intervalo de 10 a 50 Hz mantendo constantes os valores de amplitude em 50 mV e incremento de potencial em 5 mV. Os voltamogramas por SWV são apresentados na Figura 22.

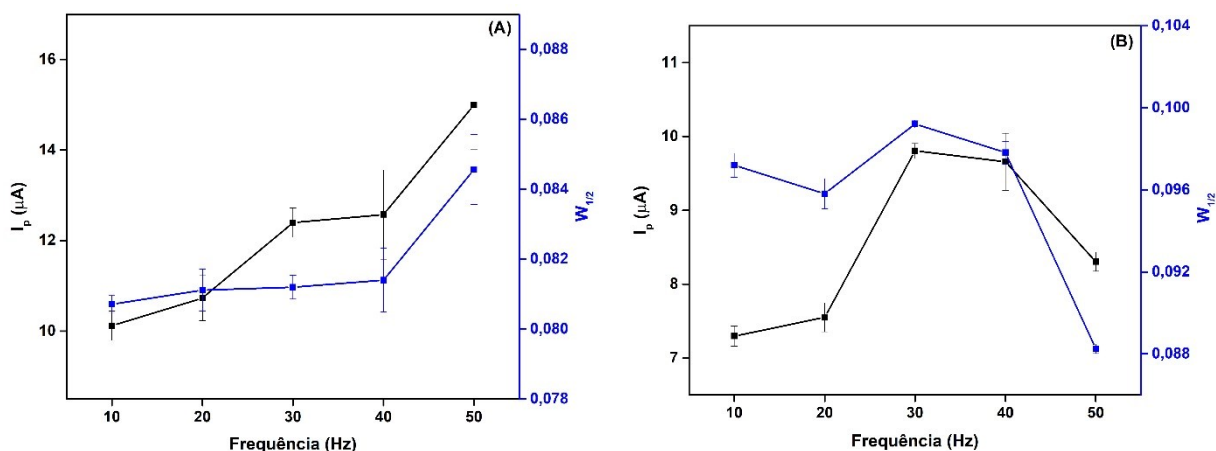
Figura 22 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base obtidos para solução de MDEA 30 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3). Valores da frequência: (—) 10, (—) 20, (—) 30, (—) 40, (—) 50 Hz.



Fonte: Autoria própria.

Os valores das correntes de pico, largura de meia altura e o desvio padrão dos voltamogramas obtidos em triplicatas estão representados na Figura 23. Neste parâmetro, a intensidade do ruído da linha base também foi considerada.

Figura 23 – Relação entre as correntes de pico e as larguras de meia altura com os respectivos desvios padrões (n=3) para faixa de frequência estudada de 10 a 50 Hz. (A) P₁ (B) P₂.



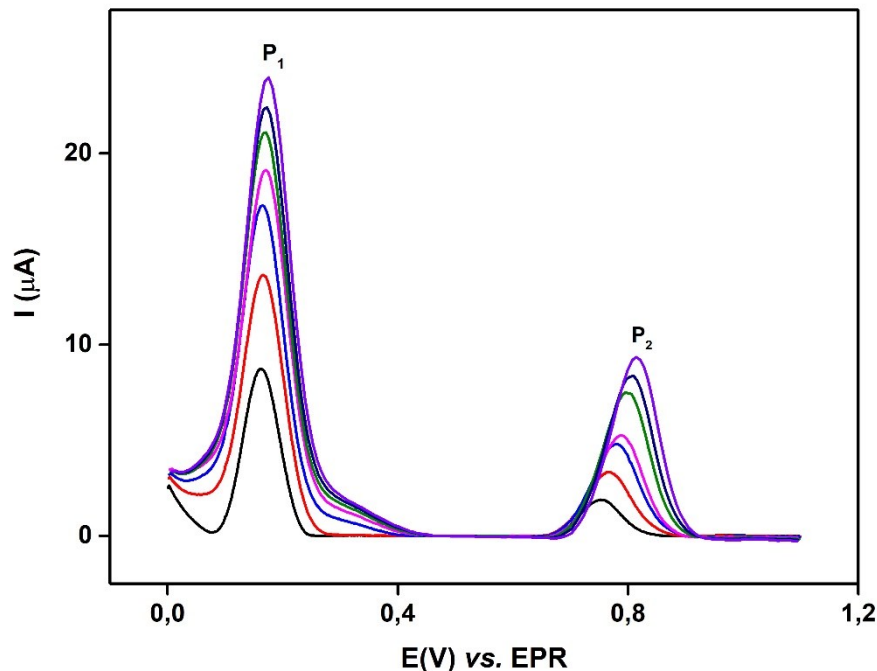
Fonte: Autoria própria.

A Figura 23A mostra o aumento da detectabilidade e largura do P₁ em função do aumento da frequência. Entretanto, como mostrado nos voltamogramas, há grande aumento do ruído da linha base (Figura 22) e aumento do desvio padrão das medidas em frequências acima de 40 Hz (Figura 23). Na Figura 23B observou-se um grande aumento da corrente do P₂ e baixo desvio padrão das medidas na frequência de 30 Hz em relação às demais frequências. A partir de tais evidências foi definido a frequência de 30 Hz, permitindo uma boa combinação entre a detectabilidade e precisão da detecção eletroquímica de MDEA.

4.2.3 Incremento de potencial

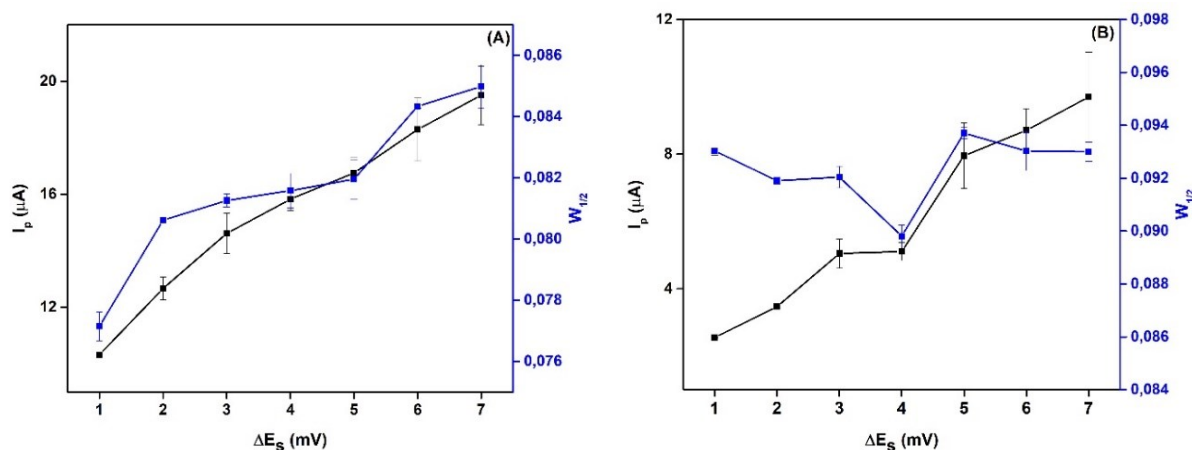
O último parâmetro de SWV a ser otimizado foi o incremento de potencial, sendo mantidos constantes os valores de amplitude em 50 mV e frequência de 30 Hz, variando o incremento de potencial de 1 a 7 mV. Os voltamogramas deste estudo são mostrados na Figura 24, e os respectivos perfis obtidos (correntes de pico, largura de meia onda com barras de desvios) são apresentados na Figura 25.

Figura 24 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base da variação do incremento de potencial no intervalo de 1 a 7 mV empregando solução de MDEA $30 \mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 3). Valores de incremento de potencial: (—) 1, (—) 2, (—) 3, (—) 4, (—) 5, (—) 6 e (—) 7 mV.



Fonte: Autoria própria.

Figura 25 – Relação entre as correntes de pico e as larguras de meia altura com os respectivos desvios padrões ($n=3$) para faixa de incremento de potencial estudada de 1 a 7 mV. (A) P_1 (B) P_2 .



Fonte: Autoria própria.

Pela análise das Figuras 25, verifica-se o aumento das correntes de pico e uma grande diminuição da largura de meio pico para o P_2 em 4 mV. Considerando a busca por uma boa sensibilidade analítica sem a perda de seletividade e visando o

menor tempo de análise, o incremento de potencial foi fixado em 4 mV nos demais experimentos.

Diante disso os parâmetros analíticos avaliados bem como os valores otimizados estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 – Parâmetros avaliados e otimizados para voltametria de onda quadrada.

Parâmetro	Faixa estudada	Valor otimizado
Amplitude	10 a 70 mV	40 mV
Frequência	10 a 50 Hz	30 Hz
Incremento de potencial	1 a 7 mV	4 mV

Fonte: Autoria própria

As condições otimizadas permitiram uma boa relação entre a detectabilidade, seletividade e precisão para ambos os picos (P_1 e P_2). Além disso, empregando estas condições, uma varredura completa na faixa de potencial investigada (0,0 V a +1,2 V) é realizada em aproximadamente 10 s, o que é uma característica atrativa pensando em uma triagem rápida de MDEA.

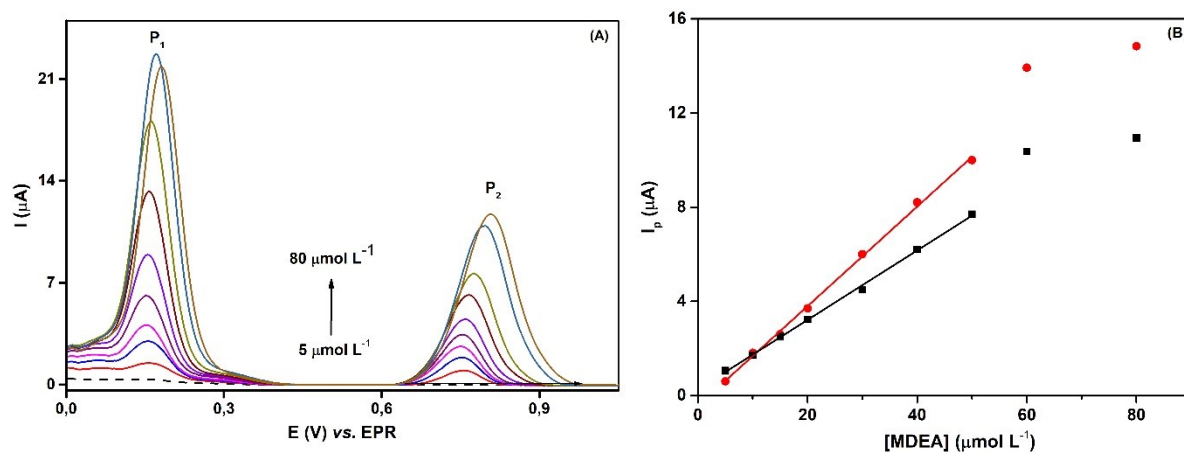
4.3 Parâmetros analíticos do método

Utilizando os parâmetros otimizados da SWV foi realizado um estudo para estimar a linearidade do método, que corresponde ao intervalo que o sinal analítico (I_p) é linearmente proporcional à concentração do MDEA. Matematicamente esta relação é realizada pelo método dos mínimos quadrados, representada por uma curva de calibração externa (RIBEIRO et al., 2008).

Para isso, foram realizadas varreduras de onda quadrada em concentrações crescentes de solução de MDEA (5,0 a 80,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$) em tampão BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3). Na Figura 26A, são mostrados os voltamogramas de onda quadrada

registrados neste intervalo de concentração e na Figura 26B são apresentados os valores de correntes obtidos para essa faixa de concentração.

Figura 26 – (A) Voltamogramas de onda quadrada para concentrações crescentes de MDEA (5 a 80 $\mu\text{mol L}^{-1}$) com correção de linha base. Condições experimentais: $f = 30 \text{ Hz}$; $a = 40 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$. **(B)** Curva de calibração obtida com linearidade de 5,0 a 50,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de MDEA para P_1 (●) e P_2 (■).



Fonte: Autoria própria.

As curvas de calibração demonstradas na Figura 26B foram desenvolvidas aplicando a média calculada das correntes de pico obtidos para cada concentração em triplicata. As equações das retas para a curva analítica são dadas pelas Equações 18 (P_1) e 19 (P_2). Como observado, foram obtidas boas relações lineares entre as correntes de pico (P_1 e P_2) e as concentrações de MDEA no intervalo de 5,0 a 50,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de MDEA ($R^2 > 0,99$) empregando o método de SWV otimizado. Comparando as duas equações de reta, observa-se que o P_1 apresentou uma maior sensibilidade para MDEA do que o P_2 (0,217 vs. 0,144 $\mu\text{A}/\mu\text{mol L}^{-1}$), um comportamento oposto ao observado na voltametria cíclica.

$$I_p (\mu\text{A}) = -0.452 + 0.217 \times C_{\text{MDEA}} (\mu\text{mol L}^{-1}) \quad R^2=0,989 \quad \text{Equação 18}$$

$$I_p (\mu\text{A}) = 0.354 + 0.144 \times C_{\text{MDEA}} (\mu\text{mol L}^{-1}) \quad R^2=0,992 \quad \text{Equação 19}$$

A partir das curvas de calibração obtidas e com o objetivo de avaliar a sensibilidade da metodologia analítica, o limite de detecção (LD) e o limite de quantificação (LQ) foram calculados de acordo com as Equações 4 e 5,

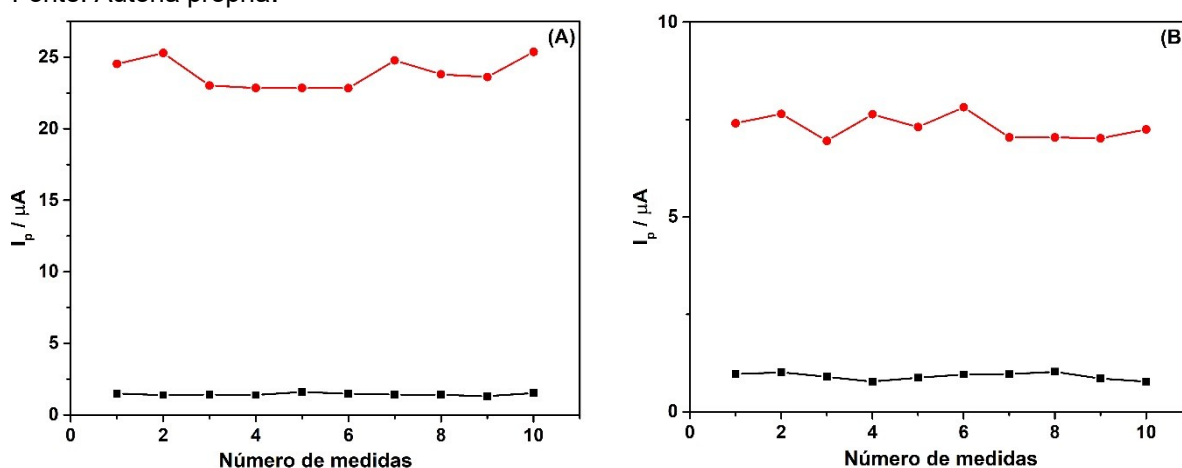
respectivamente. Desta maneira, o LD e o LQ para o P_1 são iguais a $0,07 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $0,21 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. Para o P_2 , o LD e o LQ foram iguais a $0,11 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $0,32 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente.

Diferentes estudos (COLE et al., 2002; COLE; SUMNALL, 2003), relataram apreensões de comprimidos de ecstasy com princípio ativo de MDMA, sendo que tais comprimidos apresentaram também a presença de MDEA na faixa de 6,1 mg a 197 mg. Apesar da ampla faixa de adulteração encontrada entre os comprimidos e correlacionando com os LD e LQ determinados, este método se mostra promissor para a triagem (“*screening*”) de MDEA em drogas apreendidas, sendo que para o menor valor de adulteração e com diluição de cerca de 420 vezes o método proposto ainda se mostra adequado para detecção do analito.

A precisão do método proposto foi avaliada por meio do estudo de repetibilidade. Para isso, dez medidas sucessivas em solução de MDEA foram realizadas na concentração de $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ e dez medidas na concentração de $50,0 \mu\text{mol L}^{-1}$. Na Figura 27 são mostradas as respectivas correntes de pico (P_1 e P_2) obtidas na concentração de $5,0$ e $50,0 \mu\text{mol L}^{-1}$.

Figura 27 – Correntes de pico obtidas por SWV para análises sucessivas ($n=10$) da solução de MDEA em $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ (■) e $50,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ (●) para P_1 (A) e P_2 (B). Condições: a : 40 mV; ΔE s: 4 mV; f : 30 Hz; Eletrólito: tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 3).

Fonte: Autoria própria.



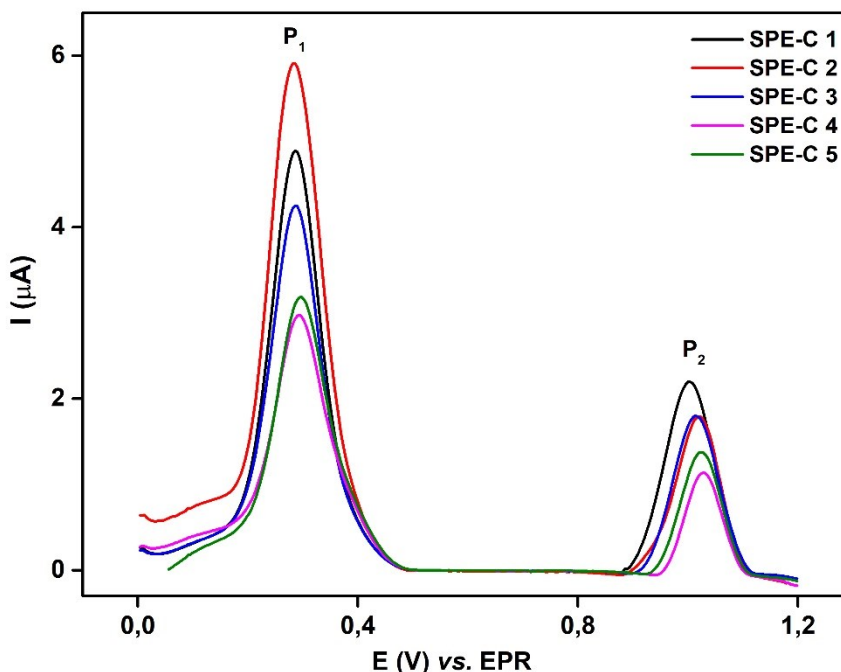
Os resultados demonstrados na Figura 27 apresentam flutuações aleatórias nas correntes de pico ao longo das medidas, indicando que não há contaminação

significativa ou adsorção do analito sob a superfície do eletrodo SPE-C, visto que não é observado um decaimento sucessivo nos valores das correntes.

Os desvios padrões relativos (DPR) calculados para as concentrações de $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $50,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ de MDEA para o P_1 foram de 6,0 % e 4,3 % respectivamente. Para o P_2 , os DPR foram de 9,8 % e 4,2 %. Estes valores atendem aos critérios estabelecidos pela AOAC (2016), que estabelecem valores de DPR de até 7,3 % e 11,0 % para concentrações na ordem de 10^{-5} e $10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ respectivamente.

A reprodutibilidade inter-eletrodo foi realizada através de três medidas consecutivas da solução de MDEA $30 \mu\text{mol L}^{-1}$ em cinco eletrodos SPE-C da mesma marca (Methrom DropSens®) e lote, sendo os voltamogramas SWV da terceira varredura obtida em cada eletrodo apresentados na Figura 28.

Figura 28 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base da terceira varredura para os diferentes eletrodos utilizados, empregando solução de MDEA $30 \mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 3).



Fonte: Autoria própria.

Conforme apresentado, as correntes de pico não foram reprodutíveis entre eletrodos, sendo verificado um DPR de 35,4% para o P_1 e 23,0% para o P_2 (n=5).

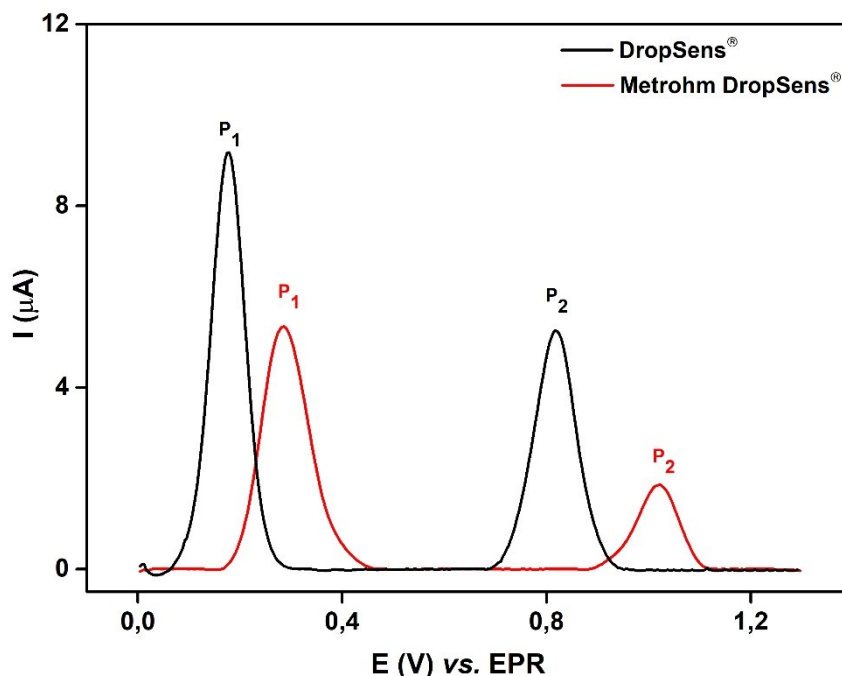
Esta baixa reprodutibilidade inter-eletrodo pode estar associada às variações da área eletroativa dos eletrodos estudados ou pelo armazenamento indevido, uma vez que são guardados de forma conjunta resultando no constante atrito entre as superfícies, o que pode ocasionar uma perda desigual de carbono na superfície.

A partir deste mesmo experimento (Figura 28), a variação entre os potenciais dos picos entre eletrodos também foi avaliada. Em termos de potencial de pico, verificou um DPR de 2,3% para o P_1 e 1,0% para o P_2 ($n=5$). Este resultado indica que, apesar dos eletrodos SPE-C apresentarem baixa reprodutibilidade em termos de corrente, estes SPE-C podem ser empregados para a triagem de MDEA, pois esse analito pode ser identificado em potenciais semelhantes, independente do SPE-C escolhido. Deste modo, a seletividade do método é mantida empregando qualquer SPE-C.

Além disso, cálculos complementares foram realizados para melhor verificar o adequado uso dos eletrodos SPE-C. Para isso, foi normalizado a razão entre os picos (I_{p2}/I_{p1}) do MDEA obtidos por SWV, sendo esperado que em eletrodos com menor área eletroativa ambas as correntes variassem de maneira proporcional em relação aos eletrodos com maior área eletroativa. A razão média entre as correntes de pico foi de 0,41 com DPR de 11,53% ($n=5$). Além disso, a distância entre os picos ($|E_{P1} - E_{P2}|$) também pode ser utilizada para melhor discriminar o MDEA. A distância média entre os potenciais de pico foi de 0,73 V com DPR de 1,20% ($n=5$). Assim, estes cálculos (razão e distância entre picos) podem fornecer informações complementares para discriminar MDEA puro de outras substâncias.

Durante o desenvolvimento deste método de triagem para o MDEA foram utilizados diferentes eletrodos SPE-C de duas empresas: DropSens® e Methrom DropSens®. Desse modo, foi observado a não reprodutibilidade dos potenciais quando se alternava a marca do eletrodo utilizado, mesmo empregando condições experimentais iguais, sendo verificado o deslocamento de potenciais dos picos (P_1 e P_2) por SWV para valores mais positivos quando se utilizava os eletrodos da Methrom DropSens® (Figura 29).

Figura 29 – Voltamogramas de onda quadrada obtidos utilizando as mesmas condições para eletrodos SPE-C das marcas DropSens® e Metrohm DropSens®. Condições experimentais: MDEA 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em tampão BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3). Parâmetros da SWV: a: 40 mV; ΔE_s : 4 mV e f : 30 Hz.



Fonte: Autoria própria.

Como visto na Figura 29, em eletrodos da DropSens® foram detectados para o MDEA picos em potenciais de + 0,17 V (P₁) e + 0,81 V (P₂). Em eletrodos da Metrohm DropSens® foram detectados picos em potenciais de +0,29 V (P₁) e +0,98 V (P₂). Sendo assim, a distância entre os picos ($|E_{P1} - E_{P2}|$) para o eletrodo DropSens® é 0,64 V e para Metrohm DropSens® é 0,69 V. Portanto, ao se comparar entre os dois eletrodos a diferença de potenciais foi de 0,05 V. Sendo assim, mesmo com a utilização dos eletrodos SPE-C de diferentes marcas, as distâncias entre os potenciais de pico se mantêm praticamente inalterada, indicando, portanto, que apesar da diferença de potencial absoluto dos diferentes SPE-C, estes podem ser empregados para a triagem de MDEA independente da marca e eletrodo utilizado. Tal deslocamento dos potenciais de pico pode ser verificado nos diferentes experimentos realizados durante desenvolvimento deste método de triagem, porém é também observado o deslocamento dos picos de todas as espécies analisadas para regiões mais positivas ao se utilizar os eletrodos da Metrohm DropSens®.

Sendo assim, a Tabela 3 resume as características analíticas do método proposto para a triagem de MDEA por SWV em SPE-C.

Tabela 3 – Características analíticas da metodologia proposta (SPE-C / SWV) para a detecção de MDEA.

Característica Analítica		Valor obtido
Faixa linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)		5,0 a 50,00 (P_1) / 5,0 a 50,00 (P_2)
Sensibilidade ($\mu\text{A/ mol L}^{-1}$)		0,217 (P_1) / 0,144 (P_2)
Limite detecção ($\mu\text{mol L}^{-1}$)		0,07 (P_1) / 0,11 (P_2)
Limite quantificação ($\mu\text{mol L}^{-1}$)		0,21 (P_1) / 0,32 (P_2)
Repetibilidade DPR do P_1 (%; n=10)		6,0 (5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$) / 4,3 (50,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$)
Repetibilidade DPR do P_2 (%; n=10)		9,8 (5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$) / 4,2 (50,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$)
Reprodutibilidade inter-eletrodo (I_p)		35,4 (P_1) / 23,0 (P_2)
DPR (%; n=5)		
Repetibilidade inter-eletrodo (E_p)	DPR	2,3 (P_1) / 1,1 (P_2)
(%; n=5)		

Fonte: Autoria própria

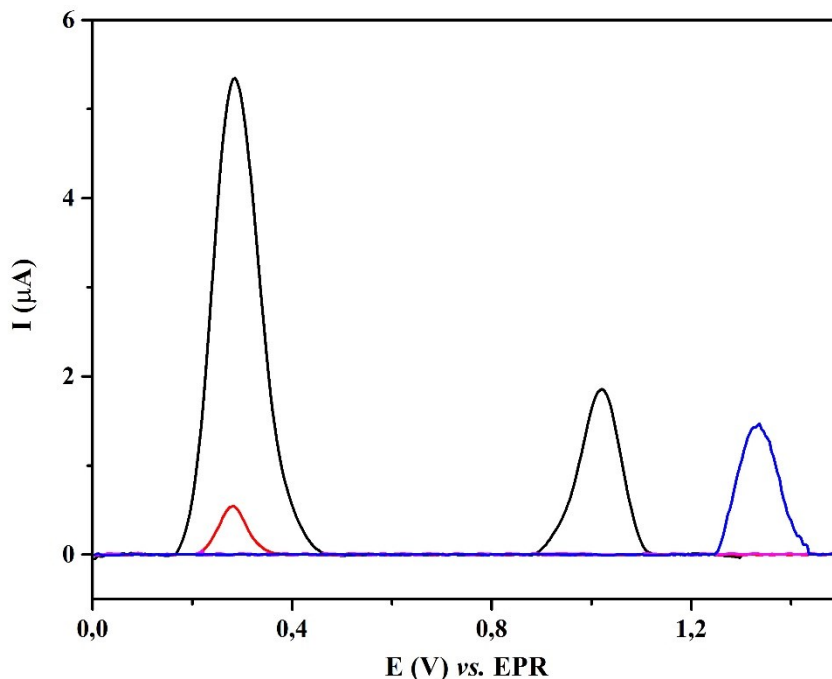
Os baixos DPR, indicam a possibilidade de realização de sucessivas análises sobre o eletrodo SPE-C para detecção do MDEA, o que é altamente conveniente para a detecção em campo, reduzindo o custo associado a cada determinação e favorecendo ainda mais sua aplicação na área forense. Apesar dos eletrodos serem irreprodutíveis em termos de corrente, estes se mostraram reprodutíveis em relação aos potenciais de pico, característica importante na discriminação do MDEA de outras drogas e adulterantes. Apesar disso, os parâmetros analíticos verificados para este método de triagem se mostraram adequados para a detecção de baixas concentrações de MDEA, uma característica importante para métodos de triagem de drogas ilícitas, uma vez que qualquer quantidade detectada é indicio de evasão das medidas de controle aplicadas às substâncias controladas.

4.4 Avaliação de interferentes em potencial

O estudo com potenciais interferentes na triagem de MDEA em amostras reais apreendidas foi realizado para as substâncias de glicose (GLI), paracetamol (PAR) e cafeína (CAF). Estes compostos estão frequentemente listados como os principais adulterantes em amostras apreendidas de drogas da classe dos ATS (ALCÂNTARA, 2016; DRUGSDATA, 2021). Tais substâncias são adicionadas à apresentação final da droga com o objetivo de se obter maiores lucros através do aumento do volume final, disfarçar o sabor da droga facilitando a administração e mascarar a baixa qualidade através da potencialização dos efeitos estimulantes e analgésicos dos ATS (ALCÂNTARA, 2016).

O comportamento eletroquímico dos adulterantes foi investigado a partir do registro de voltamogramas por SWV (Figura 30) de soluções individuais dos padrões de interferentes em meio tampão BR 0,04 mol L⁻¹ (pH 3). Para isso, foram utilizados os mesmos parâmetros previamente otimizados de SWV com eletrodo SPE-C para detecção do MDEA.

Figura 30 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base para (—) MDEA 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e diferentes interferentes (—) PAR 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$, (—) GLI 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e (—) CAF 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$, empregando tampão BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3). Condições experimentais: $f = 30 \text{ Hz}$; $a = 40 \text{ mV}$; e $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$.



Fonte: Autoria própria.

Inicialmente, foi obtido o perfil eletroquímico do MDEA 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ por SWV, para ser utilizado como referência de comparação em relação aos demais adulterantes estudados. Como visto, o MDEA apresentou no SWV resultante um pico (P_1) em potencial de +0,28 V e um segundo pico (P_2) em +1,02 V.

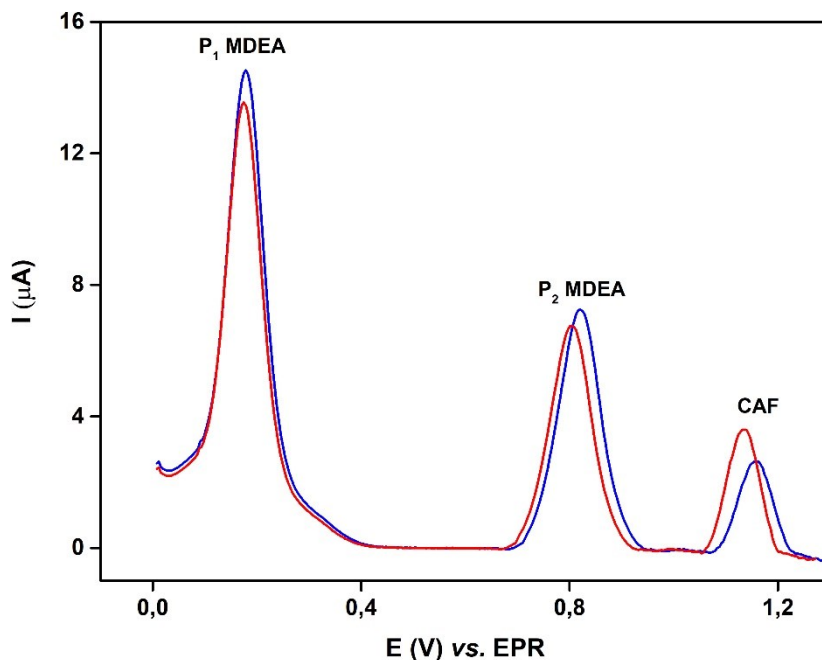
Como pode ser visto na Figura 30 a GLI 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ não apresentou atividade eletroquímica no intervalo de potencial e nas condições utilizadas para detecção de MDEA, indicando que a GLI não interfere na triagem de MDEA com o método proposto. Esta ausência de picos redox corrobora com outro trabalho que realizou a eletroanálise de metilenodioxipirovalerona (MDPV) em eletrodo impresso de carbono (LIMA et al., 2020).

A molécula de PAR (Figura 30) apresentou pico resultante apenas em aproximadamente +0,28 V. Apesar do PAR apresentar pico em potencial próximo ao encontrado para o P_1 do MDEA, não se espera que esta molécula interfira na detecção do MDEA, uma vez que a diferenciação dessas moléculas poderá ser feita analisando o sinal eletroquímico do P_2 do MDEA com potencial de pico de +1,02 V.

O perfil da CAF por SWV apresentou um único pico de oxidação em potencial de +1,34V (Figura 30). Sendo assim, a CAF não apresenta interferência devido à sobreposição de sinais com o segundo processo de oxidação do MDEA. Além disso, mesmo que houvesse sobreposição da CAF, o MDEA apresenta um primeiro pico resultante (P_1) em aproximadamente +0,28V, o que não ocorre com a CAF. Estas informações seriam úteis para discriminar o MDEA de CAF em um eventual *screening* de MDEA em amostras reais.

Em um levantamento dos principais adulterantes encontrados em amostras reais contendo MDEA apreendidas de 2001 a 2021, de acordo com análises realizadas pelo laboratório de análises de drogas do programa *Erowid Center* (DRUGSDATA, 2021), foi verificado que 23% das amostras apreendidas contendo MDEA continham também CAF em diferentes proporções. Outras drogas também são encontradas de maneira recorrente junto ao MDEA, sendo as mais prevalentes: MDMA em 69%, metanfetamina (MA) em 31% e 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA) em 21% das amostras que foi identificado MDEA. De acordo com essas proporções encontradas, foram realizadas varreduras de MDEA na presença de CAF, utilizando razão máxima e mínima de CAF em relação à MDEA, de modo a simular uma varredura eletroquímica de uma amostra real contendo essas moléculas. Considerando isso, foram realizadas varreduras por SWV utilizando diferentes razões molares de concentrações, de 1:1 e 1:4 (MDEA:CAF). Estes voltamogramas são apresentados na Figura 31.

Figura 31 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base para MDEA $50 \mu\text{mol L}^{-1}$ dopado com diferentes concentrações de CAF (—) $50 \mu\text{mol L}^{-1}$ e (—) $200 \mu\text{mol L}^{-1}$. Condições experimentais: $f = 30 \text{ Hz}$; $a = 40 \text{ mV}$; e $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$.

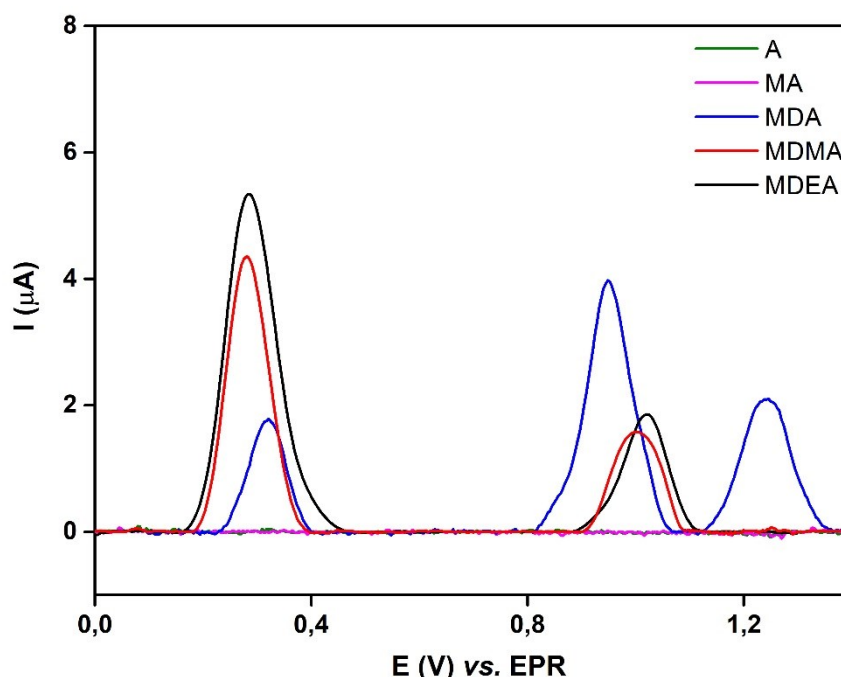


Fonte: Autoria própria

Como observado nos voltamogramas de SWV com correção da linha base (Figura 31), mesmo com altas concentrações de CAF ($200 \mu\text{mol L}^{-1}$), não há sobreposição dos picos de CAF sobre os picos do MDEA, apenas uma diminuição na intensidade do P_1 e P_2 do MDEA. A partir das evidências observadas neste estudo de interferentes para PAR, GLI e CAF, o método proposto se mostrou adequado para detecção eletroquímica (“*screening*”) do MDEA sobre eletrodo SPE-C, uma vez que nenhum adulterante avaliado é capaz de sobrepor os sinais eletroquímicos ($E_{p1} = +0,28 \text{ V}$ e $E_{p2} = +1,02 \text{ V}$) do MDEA nas condições otimizadas.

As soluções individuais dos estimulantes do tipo anfetamina (ATS), que são frequentemente detectados (DRUGSDATA, 2021) em amostras que contém MDEA (A, MA, MDA e MDMA), foram também avaliadas na concentração de $50 \mu\text{mol L}^{-1}$ e empregando as condições otimizadas para a triagem de MDEA (tampão BR $0,04 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 3) e SWV otimizada), sendo demonstrado na Figura 32.

Figura 32 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base para soluções dos ATS 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ usando SPE-C em meio BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3). Condições experimentais: $f = 30 \text{ Hz}$; $a = 40 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$.



Fonte: Autoria própria

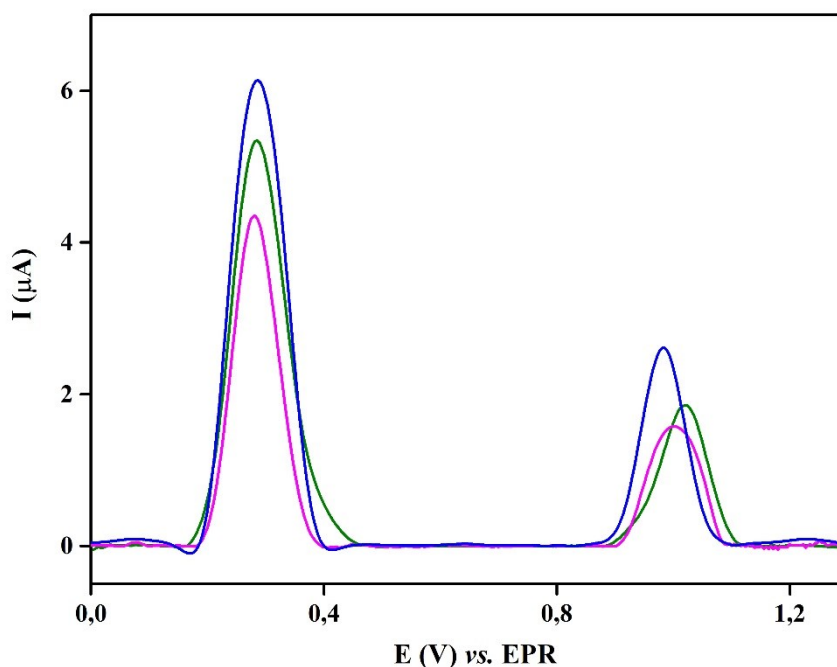
Como pode ser visto na Figura 32, os padrões de A e MA não apresentaram sinal eletroquímico no intervalo de potencial avaliado, portanto essas moléculas não são interferentes no método proposto para MDEA. Como já relatado na literatura (TEÓFILO et al., 2020), as moléculas de A e MA são eletroativas, porém apresentam sinais em potenciais mais positivos ($E_p = + 1,65 \text{ V}$), sendo detectadas em eletrodos com uma maior faixa de trabalho anódica, tal como o diamante dopado com boro. Já os padrões de MDA e MDMA também apresentaram processos de oxidação no SPE-C similares ao MDEA nas condições experimentais utilizadas.

O MDA apresentou processos eletroquímicos semelhante aos do MDEA, sendo a distância entre os picos ($|E_{p1} - E_{p2}|$) menor para o MDA (627 mV) em comparação com o MDEA (740 mV), o que poderia ser um critério para discriminação de ambos. Além disso, o MDA apresenta um terceiro pico em potencial de +1,24 V, o que não foi observado para o MDEA. Provavelmente este pico adicional do MDA está relacionado à oxidação do dímero (processo não notado no MDEA). Tais parâmetros podem ser utilizados na identificação de MDEA em amostras apreendidas, mesmo que ambos os compostos estejam presentes nessas amostras.

O MDMA apresentou processos de oxidação sobrepostos ao MDEA, sendo portanto, um possível interferente. Outros critérios para discriminação entre essas moléculas seria a distância entre os picos ($E_{p2} - E_{p1}$), que é similar para ambos compostos (+0,72 V para MDMA e +0,73 V para MDEA) e a razão entre os picos, sendo para o MDMA ($i_{pa2}/i_{pa1} = 0,36$) semelhante à do MDEA ($i_{pa2}/i_{pa1} = 0,35$), o que não auxilia para a distinção destas substâncias.

Para uma melhor compreensão da sobreposição dos picos de MDEA e MDMA e como isso influenciaria o perfil voltamétrico de uma amostra real é demonstrado na Figura 33 os perfis voltamétricos por SWV com correção da linha base para soluções padrões de MDEA e MDMA, e para solução de uma amostra real de cristal contendo a mistura de MDEA + MDMA (previamente confirmada por HPLC-MS).

Figura 33 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base para soluções 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de: (—) MDEA, (—) MDMA e (—) MDEA + MDMA, usando SPE-C em meio BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3). Condições experimentais: $f = 30 \text{ Hz}$; $a = 40 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$.



Fonte: Autoria própria.

Conforme visto (Fig. 33), por SWV para o primeiro sinal de oxidação eletroquímica (P_1) houve a sobreposição dos sinais eletroquímicos dos padrões e

também da amostra real, que apresentou maior intensidade devido à somatória das correntes de MDEA + MDMA. Para o segundo sinal da oxidação eletroquímica (P_2) o MDEA apresentou $E_p = +1,02$ V e o MDMA em $E_p = +1,00$ V. Entretanto ao aplicar a amostra real essa pequena diferença de potencial foi sobreposta, somando a intensidade das correntes do P_2 , não colaborando para discriminação entre ambas moléculas.

A detecção simultânea de compostos orgânicos semelhantes por métodos eletroquímicos diretos (sem separação prévia) é sempre um desafio pois, devido à similaridade entre as estruturas químicas e suas propriedades, essas substâncias podem apresentar picos sobrepostos. Uma possibilidade para tentar detectar MDEA e MDMA em potenciais diferentes e, assim discriminando ambas moléculas, seria a realização de medidas no SPE-C em pH próximos aos pKas das duas substâncias (p.ex. 8 a 10), no qual a distribuição diferenciada entre as espécies presentes em cada equilíbrio poderia fornecer informações de discriminação satisfatórias. Outra estratégia para melhorar a resolução entre dois ou mais picos voltamétricos seria a modificação do SPE-C com materiais carbonáceos de maior área superficial e contendo grupos funcionais da superfície. Neste sentido, modificadores de carbono nanoestruturado altamente organizados como o grafeno e nanotubos de carbono tem sido frequentemente utilizado na literatura. Entretanto, materiais amorfos e de menor custo como o negro de fumo (“carbon black”) ou biocarvão (“biochar”) também podem melhorar a resolução de picos voltamétricos de substâncias semelhantes, bem como a sensibilidade, atividade eletrocatalítica, seletividade e resolução voltamétrica (redução da largura de pico). Em um trabalho publicado por Ferreira et al., 2018 foi demonstrado que um eletrodo de carbono vítreo modificado com biocarvão foi capaz de detectar picos voltamétricos em potenciais distintos sem sobreposição dos sinais de moléculas com estruturas orgânicas similares, tal como os isômeros catecol e hidroquinona, os análogos levofloxacin e norfloxacin, além de terc-butilhidroquinona (TBHQ) e butilhidroxianisol (BHA). Assim, o biocarvão é promissor para melhorar a resolução de picos voltamétricos, uma vez que não houve separação dos picos (sobreposição total ou parcial) dessas moléculas no eletrodo de carbono vítreo não modificado, bem como em outros eletrodos comerciais como diamante dopado com boro, SPE-C e SPE-CNT (Eletrodo impresso modificado com nanotubo de carbono).

Diante disso a modificação dos eletrodos SPE-C com materiais de baixo custo e fácil preparo surge como uma alternativa promissora para aplicação em amostras que contenham simultaneamente MDEA e MDMA, possibilitando a discriminação eletroquímica adequada entre essas moléculas. Apesar disso, o método proposto de triagem do MDEA se mostrou adequado para identificação de ambas as moléculas (MDEA e MDMA), sendo que a partir do momento em que se detectar o sinal dessas moléculas, esta identificação pode ser confirmada por métodos mais sensíveis e seletivos como o HPLC-MS. Além disso, com foco nas aplicações forenses, ambas as moléculas são proibidas por diversos órgãos reguladores e a identificação seja de qual for a molécula é confirmatória de evasão das medidas de controle já estabelecidas e estão sujeitas as sanções previstas em lei.

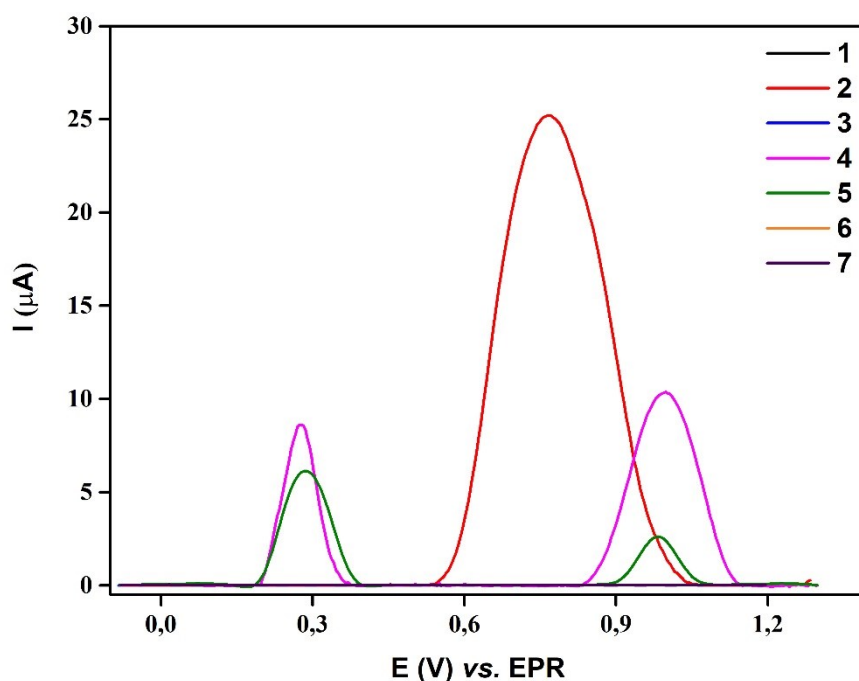
Apesar dessa interferência de sinais, a proposta do método de triagem para o MDEA não é minimizada, uma vez que o objetivo desses métodos é identificar de maneira preliminar a substância. Com isso, as amostras apreendidas podem ser submetidas à aplicação desse método proposto (SPE-C/SWV), o qual vai responder de maneira adequada a uma serie de interferentes, com exceção do MDMA, sendo que posteriormente essa amostra pode ser confirmada por métodos definitivos, como HPLC-MS o qual possibilita discriminar a estrutura química.

4.5 Triagem de MDEA em amostras forenses apreendidas

O método proposto para triagem (*“screening”*) da molécula de MDEA foi aplicado a amostras de comprimidos e cristais apreendidas entre 2014 e 2015, sendo a composição até o momento desta triagem desconhecida. As amostras foram cedidas pela Policia Civil do Distrito Federal e de Minas Gerais para colaboração no desenvolvimento de métodos de detecção eletroquímica com aplicações forenses.

As análises foram feitas a partir da diluição de 5 μL da amostra (exceto para amostra 5 que foi diluída 32000 vezes) em 95 μL do eletrólito tampão BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3), sendo o volume final da análise de 100 μL . A Figura 34 apresenta os voltamogramas obtidos com a aplicação do método proposto para a triagem de MDEA e empregado nas sete amostras apreendidas.

Figura 34 – Voltamogramas de onda quadrada com correção da linha base obtidos na triagem em amostras reais em tampão BR 0,04 mol L^{-1} (pH 3). Condições experimentais: $f = 30 \text{ Hz}$; $a = 40 \text{ mV}$ e $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$.



Fonte: Autoria própria

Os resultados obtidos aplicando o método de triagem rápida para MDEA em amostras apreendidas não apresentaram sinal para as amostras 1, 3, 6 e 7, indicando ausência de MDEA. A amostra 2 apresentou apenas picos voltamétricos sobrepostos entre +0,6 e +1,0 V, portanto não indicando a presença de MDEA, bem como MDA ou MDMA.

A amostra 4 apresentou picos voltamétricos resultantes em + 0,28 V e + 0,99 V (perfil característico ao MDEA), entretanto o segundo pico apresentou intensidade de corrente maior em relação primeiro, o que pode estar associado à sobreposição de sinal com outra molécula. Sendo assim, é possível suspeitar da presença de

MDEA nesta amostra. Por fim, a amostra 5 apresentou picos voltamétricos resultantes característico ao observado para o MDEA, sendo que a intensidade do primeiro pico (+0,29 V) superior ao segundo (+0,98 V), sendo possível suspeitar a presença de MDEA nesta amostra.

Na Tabela 4 consta um resumo dos resultados obtidos pela metodologia de triagem rápida proposta para o MDEA em comparativo aos resultados encontrados por métodos cromatográficos (HPLC-MS).

Tabela 4 – Comparação entre os resultados obtidos pelo método de triagem proposto para MDEA com resultados de métodos cromatográficos para amostras apreendidas.

Amostra	Triagem pelo método proposto	Composição da amostra por HPLC-MS	Tipo
1	Ausência de MDEA	Não analisado	Comprimido
2	Ausência de MDEA	1-(3-Clorofenil)piperazina	Comprimido
3	Ausência de MDEA	Metanfetamina	Comprimido
4	Suspeita de MDEA	Não analisado	Comprimido
5	Suspeita de MDEA	MDEA + MDMA	Cristal
6	Ausência de MDEA	Não analisado	Comprimido
7	Ausência de MDEA	Não analisado	Comprimido

Fonte: Autoria própria

A partir da triagem de diversas amostras pelo método eletroquímico proposto (SWV em SPE-C), foi possível suspeitar ou descartar a presença de MDEA. A confirmação da presença de MDEA nestas amostras poderia ser realizada através da análise com outros métodos mais sensíveis e seletivos, como o HPLC-MS. De qualquer modo, o método proposto mostra-se promissor para a triagem de MDEA, bem como outros ATS do grupo do ecstasy (MDMA e MDA) em amostras apreendidas.

Sendo assim, o método desenvolvido para triagem do MDEA se mostra conveniente em relação aos testes colorimétricos amplamente empregados (*Marquis*, *Simons's*, *Chen's* e ácido gálico). Os testes colorimétricos não são seletivos, identificando a classe da substância e não a molécula de interesse. Outra desvantagem dos métodos colorimétricos é a necessidade da plataforma de teste estar rigorosamente limpa e sem possibilidade de contaminação (UNODC, 2006), o

que facilmente pode ser resolvido empregando a análise eletroquímica com a realização de uma varredura da solução em branco. O método proposto demonstrou certa seletividade na detecção eletroquímica de MDEA, com possibilidade de discriminar MDEA de outras drogas e adulterantes pela identificação das regiões discriminantes nos voltamogramas.

Outro inconveniente dos métodos colorimétricos é a necessidade de um padrão de referência ou uma amostra conhecida do analito, para servirem de indicação na mudança de cor que virá ocorrer (UNODC, 2006). Este problema poderia ser resolvido a partir da revisão bibliográfica de métodos eletroquímicos já propostos para triagem de diferentes drogas sintéticas (COUTO et al., 2020; GARRIDO et al., 2010; LIMA et al., 2020; MILHAZES et al., 2007; SCHEEL et al., 2018; TEÓFILO et al., 2020).

5 CONCLUSÕES

Neste trabalho a detecção eletroquímica da feniletilamina MDEA foi demonstrada pela primeira vez, no qual foram observados distintos perfis voltamétricos dependendo do pH do eletrólito. Em pH 3 foram identificados três picos característicos por VC (dois processos anódicos e um catódico) e quatro picos característicos por SWV (presentes em dois pares redox) na superfície do SPE-C.

O MDEA apresentou mecanismos de adsorção e difusão sobre a superfície do eletrodo SPE-C. A partir dessas características o mecanismo de oxidação eletroquímica do MDEA utilizando SPE-C foi demonstrada pela primeira vez. A técnica de SWV foi utilizada durante o desenvolvimento do método de triagem de MDEA e para verificar o perfil eletroquímico de possíveis adulterantes. A metodologia apresentou limites de detecção adequados para a detecção de MDEA em amostras apreendidas, mesmo em pequenas concentrações. O SPE-C apresentou baixa reprodutibilidade inter-eletrodo em termos de corrente de pico, porém alta em relação aos potenciais de pico, o que é essencial em métodos de triagem. A precisão entre as medidas foi adequada com baixo DPR, proporcionado devido a mínimos efeitos de passivação da superfície do eletrodo de trabalho, o que possibilita a reutilização do SPE-C em várias medidas, reduzindo o custo associado a cada medida.

Além disso, os adulterantes estudados (CAF, PAR e GLI), comumente encontrados junto ao MDEA em amostras apreendidas não apresentaram picos que sobrepuseram os picos característicos de MDEA, o que demonstram o potencial do método para uma triagem seletiva de MDEA em amostras reais. A seletividade do método para triagem de MDEA foi investigada com outros estimulantes do tipo anfetamina (A, MA, MDA), sendo que os sinais dessas moléculas não sobrepuseram completamente ao MDEA e/ou podem ser discriminados aplicado os diferentes cálculos descritos neste trabalho. A molécula de MDMA se apresentou como um possível interferente, sendo que discriminação entre as estruturas deve ser feita posteriormente por métodos definitivos. O método foi aplicado a sete amostras reais, sendo possível suspeitar a presença de MDEA em duas delas e em outras cinco amostras é possível suspeitar da ausência de MDEA. A confirmação da estrutura

química presente nessas amostras poderiam ser realizadas pelo o método definitivo (HPLC-MS), assim como é a proposta dos métodos eletroquímicos de triagem.

Portanto o método proposto demonstra uma alternativa simples, rápida e de baixo custo para determinação de MDEA em amostras apreendidas, com potencial para aplicação como método de triagem em análises forenses rotineiras. Este método se mostrou ainda promissor em relação aos testes colorimétricos, uma vez que elimina diversas possibilidades de resultados falsos positivos e negativos, com possibilidade de discriminação do MDEA de diversas outras drogas e adulterantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADENIER, A. et al. Electrochemical oxidation of aliphatic amines and their attachment to carbon and metal surfaces. **Langmuir**, v. 20, n. 19, p. 8243–8253, 2004. <https://doi.org/10.1021/la049194c>
- ALCÂNTARA, L. T. A. Adulterantes Encontrados Em Drogas Ilícitas: Uma Abordagem Forense. **Acta de Ciências e Saúde**, v. 02, n. 5, p. 1–16, 2016.
- ALEIXO, L. M. Voltametria: Conceitos e Técnicas | Chemkeys Português. **Apostila**, n. li, p. 40, 2003.
- ANVISA. RDC N° 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, v. 2017, p. 22, 2017a.
- ANVISA. Orientações Sobre a Classificação De Substâncias Proscritas Por Classes Estruturais Do Grupo Das Catinonas Sintéticas (Rdc N° 175, De 19 De Setembro De 2017). p. 33, 2017b.
- AOAC. Appendix F: Guidelines for Standard Method Performance Requirements. **AOAC Official Methods of Analysis**, p. 1–17, 2016.
- BARD, A. J.; FAULKNER, L. R. **Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications**. 2nd. ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2001.
- BIJLSMA, L. et al. Identification and characterization of a novel cathinone derivative 1-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)-ethanone seized by customs in Jersey. **Forensic Toxicology**, v. 34, n. 1, p. 144–150, 2016. <https://doi.org/10.1007/s11419-015-0299-0>
- BRASIL. **Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial**, 1998.
- BRASIL. **Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao trá**, 2006.
- BRETT, C. M. A.; BRETT, A. M. O. **Electrochemistry: Principles, Methods, e Applications**. New York: Oxford University Press Inc., 1993.

COLE, J. C. et al. The content of ecstasy tablets: Implications for the study of their long-term effects. **Addiction**, v. 97, n. 12, p. 1531–1536, 2002. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00222.x>

COLE, J. C.; SUMNALL, H. R. The pre-clinical behavioural pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 27, n. 3, p. 199–217, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(03\)00031-9](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(03)00031-9)

CONCHEIRO, M. et al. Simultaneous quantification of 28 synthetic cathinones and metabolites in urine by liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 405, n. 29, p. 9437–9448, 2013. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7386-z>

COUTO, R. A. S. et al. Methylone screening with electropolymerized molecularly imprinted polymer on screen-printed electrodes. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 316, n. March, p. 128133, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.128133>

DE ARAUJO, W. R. et al. Portable analytical platforms for forensic chemistry: A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 1034, p. 1–21, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.06.014>

DOS SANTOS, S. M. V. et al. Screen-printed electrodes constructed using carbon black as conductive material. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 626–640, 2017. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170037>

DRUGSDATA. **DrugsData**. Disponível em: <<https://www.drugsdata.org/>>. Acesso em: 3 jan. 2021.

ELGRISHI, N. et al. A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry. **Journal of Chemical Education**, v. 95, n. 2, p. 197–206, 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.7b00361>

FONSECA, I.; PROENÇA, L.; CAPELO, S. A voltametria cíclica e de varrimento linear unidirecional: suas potencialidades na caracterização de processos de corrosão. **Corrosão e Protecção de Materiais**, v. 34, n. 1, p. 12–21, 2015.

GARRIDO, E. M. P. J. et al. Electrochemical oxidation of amphetamine-like drugs and application to electroanalysis of ecstasy in human serum. **Bioelectrochemistry**, v. 79, n. 1, p. 77–83, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2009.12.002>

GROSSER JR, D. K. Electrochemical modeling -- Cyclic Voltammetry: Simulation and Analysis of Reaction Mechanisms. **Analytical Chemistry**, v. 66, n. 15, p. 792A, 1994. <https://doi.org/10.1021/ac00087a719>

ICH, I. C. ON H. **Guidance for Industry Q2B: Text on Validation of Analytical Procedures**. Disponível em: <[https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29 Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf)>.

INMETRO. **Orientação sobre validação de métodos de ensaios químicos**. Disponível em: <http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/CGCRE/DOQ/DOQ-CGCRE-8_02.pdf>.

KELLY, J. P. Cathinone derivatives: A review of their chemistry, pharmacology and toxicology. **Drug Testing and Analysis**, v. 3, p. 439–453, 2011. <https://doi.org/10.1002/dta.313>

LI, M. et al. Recent developments and applications of screen-printed electrodes in environmental assays-A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 734, p. 31–44, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.05.018>

LIMA, C. D. et al. Electrochemical detection of the synthetic cathinone 3,4-methylenedioxypyrovalerone for forensic samples using carbon screen-printed electrodes: A fast, simple and sensitive screening method. **Electrochimica Acta**, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2020.136728>

MACÊDO, M. L. S. et al. **Grupo de trabalho para classificação de substâncias controladas: relatório de atividades 2017/2018**. [s.l: s.n.].

METROHM. **No Title**. Disponível em: <metrohm.com>. Acesso em: 11 jan. 2021.

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. **Analytica Chimica Acta**, v. 596, n. 2, p. 231–241, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.06.027>

MOHR, S. et al. Chiral separation of new cathinone- and amphetamine-related designer drugs by gas chromatography-mass spectrometry using trifluoroacetyl-l-prolyl chloride as chiral derivatization reagent. **Journal of Chromatography A**, v. 1269, p. 352–359, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.09.079>

- MOLNÁR, B. et al. Structure-related related new approach in the gas chromatography/mass spectrometry analysis of cathinone type synthetic drugs. **Journal of Chromatography A**, v. 1477, p. 70–75, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.11.033>
- NASCIMENTO, V. B.; ANGNES, L. Eletrodos fabricados por “silk-screen”. **Quimica Nova**, v. 21, n. 5, p. 614–629, 1998. <https://doi.org/10.1590/S0100-40421998000500014>
- OLIVEIRA, L. P. DE et al. Forensics in hand: New trends in forensic devices (2013-2017). **Analytical Methods**, v. 10, n. 43, p. 5135–5163, 2018. <https://doi.org/10.1039/C8AY01389F>
- PACHECO, W. F. et al. Voltammetry: A brief review about concepts. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 4, p. 516–537, 2013. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20130040>
- POLÍCIA FEDERAL. **Drogas Sintéticas: Relatório 2018**. [s.l: s.n.].
- RIBEIRO, F. A. L. et al. Planilha De Validação: Uma Nova Ferramenta Para Estimar Figuras De Mérito Na Validação De Métodos Analíticos Univariados. **Quim. Nova**, v. 31, n. 1, p. 164–171, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000100029>
- ROJKIEWICZ, M. et al. Spectroscopic and crystallographic characterization of two cathinone derivatives: 1-(4-fluorophenyl)-2-(methylamino)pentan-1-one (4-FPD) hydrochloride and 1-(4-methylphenyl)-2-(ethylamino)pentan-1-one (4-MEAP) hydrochloride. **Forensic Toxicology**, v. 36, n. 1, p. 141–150, 2018.
- ROMÃO, W. et al. Química forense: Perspectivas sobre novos métodos analíticos aplicados à documentoscopia, balística e drogas de abuso. **Quimica Nova**, v. 34, n. 10, p. 1717–1728, 2011. <https://doi.org/10.1007/s11419-017-0393-6>
- SAID, A. H. et al. Mechanistic investigation of the anodic oxidation of 3,4,5-trimethoxytoluene in acetonitrile. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 537, n. 1–2, p. 39–46, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0022-0728\(02\)01226-3](https://doi.org/10.1016/S0022-0728(02)01226-3)
- SANCHEZ, J. S. DE B. Sur un homologue de l'éphedrine. **Bulletin de la Société Chimique de France**, v. 45, p. 284–286, 1929.
- SCHEEL, G. L. et al. Feasibility study of ethylone determination in seized samples using boron-doped diamond electrode associated with solid phase extraction. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 259, p. 1113–1122, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.12.129>

- SMITH, J. P. et al. Forensic electrochemistry applied to the sensing of new psychoactive substances: Electroanalytical sensing of synthetic cathinones and analytical validation in the quantification of seized street samples. **Analytical Chemistry**, v. 86, n. 19, p. 9985–9992, 2014. <https://doi.org/10.1021/ac502991g>
- SOUZA, D. DE; MACHADO, S. A. S.; AVACA, L. A. Voltametria de onda quadrada. Primeira parte: aspectos teóricos. **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 81–89, 2003. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000100015>
- SQUELLA, J. A. et al. Electrochemical oxidation of methylenedioxyamphetamines. **Talanta**, v. 40, p. 1379–1384, 1993. [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(93\)80214-C](https://doi.org/10.1016/0039-9140(93)80214-C)
- STEWART, S. P. et al. Raman spectroscopy for forensic examination of β -ketophenethylamine “legal highs”: Reference and seized samples of cathinone derivatives. **Analytica Chimica Acta**, v. 711, p. 1–6, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.10.018>
- TEÓFILO, K. R. et al. Electrochemical detection of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) using a boron-doped diamond electrode with differential pulse voltammetry: Simple and fast screening method for application in forensic analysis. **Microchemical Journal**, v. 157, n. May, p. 105088, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105088>
- UNODC. **The Identification and Analysis of Amphetamine , Methamphetamine and Their Ring-Substituted**. New York: [s.n.].
- UNODC. **Amphetamines and Ecstasy: 2011 Global ATS Assessment**. [s.l: s.n.].
- UNODC. **UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances**. Disponível em: <<https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>>. Acesso em: 4 jun. 2020.
- WANG, J. **Analytical Electrochemistry**. 2a. ed. ed. New Jersey: Wiley-VCH, 2000.
- WANG, J. Portable electrochemical systems. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 21, n. 4, p. 226–232, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(02\)00402-8](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(02)00402-8)
- WESTPHAL, F. et al. Mass, NMR and IR spectroscopic characterization of pentedrone and pentylone and identification of their isocathinone by-products. **Forensic Science International**, v. 217, n. 1–3, p. 157–167, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.10.045>

YI, R. et al. Detection and elimination profile of cathinone in equine after norephedrine (Propalin®) administration using a validated liquid chromatography-tandem mass spectrometry method Anti-doping Analysis. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 405, n. 30, p. 9711–9722, 2013. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7073-0>

ZANFROGNINI, B.; PIGANI, L.; ZANARDI, C. Recent advances in the direct electrochemical detection of drugs of abuse. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 24, n. 11–12, p. 2603–2616, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10008-020-04686-z>