



UNIVERSIDADE
ESTADUAL de LONDRINA

LUANA RIANNE DA ROCHA

**DESENVOLVIMENTO DE UM MÉTODO ELETROANALÍTICO
EMPREGANDO ELETRODO DE DIAMANTE DOPADO COM
BORO PARA DETERMINAÇÃO DE 1-(3-CLOROFENIL)
PIPERAZINA (*m*CPP)**

LUANA RIANNE DA ROCHA

**DESENVOLVIMENTO DE UM MÉTODO ELETROANALÍTICO
EMPREGANDO ELETRODO DE DIAMANTE DOPADO COM
BORO PARA DETERMINAÇÃO DE 1-(3-CLOROFENIL)
PIPERAZINA (*mCPP*)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. César Ricardo Teixeira Tarley

Londrina
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Rocha, Luana Rianne.

Desenvolvimento de um método eletroanalítico empregando eletrodo de diamante dopado com boro para determinação de 1-(3-clorofenil)piperazina (mCPP) / Luana Rianne Rocha. - Londrina, 2019.
107 f. : il.

Orientador: César Ricardo Teixeira Tarley.

Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2019.
Inclui bibliografia.

1. Química Analítica - Tese. 2. Desenvolvimento de métodos voltamétricos - Tese. 3. Drogas - Tese. 4. Eletroquímica - Tese. I. Tarley, César Ricardo Teixeira. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

LUANA RIANNE DA ROCHA

**DESENVOLVIMENTO DE UM MÉTODO ELETROANALÍTICO
EMPREGANDO ELETRODO DE DIAMANTE DOPADO COM BORO
PARA DETERMINAÇÃO DE 1-(3-CLOROFENIL) PIPERAZINA (mCPP)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Química.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. César Ricardo Teixeira
Tarley
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Roberta Antigo Medeiros
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Marcos Fernando de Souza Teixeira
Universidade Estadual Paulista - UNESP

Londrina, 07 de março de 2019.

*“Faça o teu melhor, na condição que você tem,
enquanto você não tem condições melhores,
para fazer melhor ainda.”*

Mário Sérgio Cortella

AGRADECIMENTOS

A Deus e a Nossa Senhora Aparecida, por ter me dado forças, me amparado, me abençoado, protegido e guiado em todos os momentos. Sem a fé no amor Deles, não teria superado todas as dificuldades para chegar até aqui. E mais, obrigada Senhor, por me cercar de tantas pessoas incríveis ao longo da vida.

Ao Prof. Dr. César Ricardo Teixeira Tarley por ter sido professor, orientador e amigo durante essa jornada. Obrigada por acreditar e contribuir para meu crescimento profissional.

Ao meu pai, Valmir, por ser minha luz. Dono da minha saudade e do meu coração.

A minha mãe, Sueli, que mesmo ausente me ensinou muito e faz parte da mulher que sou hoje.

Ao meu irmão, Renan, por ser minha metade de corpo, alma e coração, e principalmente, a certeza de que nunca estarei sozinha. E ao Pedro Henrique, meu irmão, príncipe da minha vida, que chegou para termos ainda mais certeza de que nosso pai nunca nos deixaria sozinhos.

Ao meu namorado, Jeferson, que em mais de 12 anos nunca mediu esforços para me fazer feliz e estar ao meu lado. Obrigada pelo amor incondicional, por tudo que vivemos e principalmente por trazer a alegria de volta aos meus dias com a chegada da Madonna. A família que estamos constuindo me ajuda a nunca desistir.

Aos meus amigos de laboratório, com quem eu passei a maior parte dos meus dias durante este período. Em especial aos amigos Alexandra, Eduardo, Fábio Cajamarca, Fernanda Midori, Gabriel Rabelo, Guilherme Scheel, Juliana, Maiyara, Leandro e Leonardo que me deram todo carinho, atenção e suporte quando mais precisei e que tenho certeza que levarei para vida toda. Amo vocês!

Aos melhores amigos que a Química poderia me proporcionar, Gabriel, Hígor, Cláudia e Tainara. Vocês são os irmãos que meu coração escolheu e nossas brigas são prova disso.

As meninas do Potenciostato, minhas amigas lindas, Jhessica e Tainara. Que encontro lindo Deus proporcionou para nós. Foi um prazer dividir essa fase, por vezes tão difícil com vocês. As nossas gordices e a companhia de vocês deixaram todo o trabalho mais leve. Aliás, sem vocês não seria tão especial quanto foi. Amo,

amo, amo, pra sempre.

Aos professores, colaboradores e técnicos que tive durante o período de

graduação e mestrado, dos quais muito deles levo como referência para a vida.

As minhas melhores e eternas amigas da vida, Fran, Isabela, Maiara, Patty, Talita e Vivian que mesmo longe, se fizeram presente todos os dias e em todos os momentos. Que bom dividir a vida e crescer ao lado de vocês. E agora nosso mundo ficou mais azul com a chegada de Davi e Vicente. Que venha essa nova fase para estarmos ainda mais juntas. Amor sem fim por vocês!

As minhas companheiras Verena e Maria Fernanda, por dividirem comigo não só as conta de casa, mas também uma vida.

A minha família e amigos que deixei no meu interior amado, Osvaldo Cruz, para correr atrás dos meus objetivos, que acreditam em mim e perdoam a minha ausência.

Aos tantos amigos que fiz desde que cheguei em Londrina e tornam a trajetória mais divertida e prazerosa.

E a todas as pessoas que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

“...este trabalho é a soma de vocês.

E se ele não é melhor,

É por falta de memória,

Mas não por falta de amigos...”

OBRIGADA

*Muitas pessoas passam a vida à procura do seu grande amor, e eu, por uma benção de Deus, encontrei o meu desde o dia em que nasci e pude chamá-lo de PAI. No dicionário da minha vida, saudade, amor e exemplo tem apenas um significado: V A L M I R!
Meu coração é seu, Paí!*

ROCHA, Luana Rianne. **Desenvolvimento de um método eletroanalítico empregando eletrodo de diamante dopado com boro para determinação de 1-(3-clorofenil)piperazina (mCPP)**. 2019. 99. Dissertação. Mestrado em Química da Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

RESUMO

A 1- (3-clorofenil) piperazina (*mCPP*), é um dos derivados de piperazina mais conhecido e utilizado como droga de abuso, apresentando efeitos estimulantes e alucinógenos semelhantes ao “*ecstasy*”. A *mCPP* tem sido apreendida no Brasil e, devido ao seu potencial de uso e abuso, identificá-la e quantificá-la em comprimidos apreendidos assume particular relevância no cenário de ciência forense. Portanto, o desenvolvimento de um método simples, rápido e de baixo custo visando a determinação desta droga se faz necessário. Neste trabalho, foi desenvolvido um método voltamétrico utilizando um eletrodo de diamante dopado com boro (EDDB) para determinar *mCPP*, visando a aplicação em drogas de abuso apreendidas. Medidas por voltametria cíclica em $0,5 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ apresentaram a presença de um pico anódico irreversível para a eletrooxidação de *mCPP* ($1,02 \text{ V vs Ag/AgCl}$, $3 \text{ mol L}^{-1} \text{ KCl}$) com intensidade superior comparado com o eletrodo de carbono vítreo. O efeito da terminação superficial do eletrodo também foi estudado, e os melhores resultados foram obtidos com o EDDB pré-tratado catódicamente. Posteriormente, foram estudados os efeitos do pH, tipo e concentração do eletrólito, obtendo-se o melhor desempenho com pH 10,0 e tampão Britton-Robinson $0,5 \text{ mol L}^{-1}$. Mediante ao estudo de velocidade de varredura foi possível identificar que a eletrooxidação da *mCPP* é controlada por difusão. A partir da aplicação de cronoamperometria foi possível determinar o coeficiente de difusão (D_0), sendo este igual a $7,5 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$. Um mecanismo para a oxidação da *mCPP* envolvendo 2 elétrons e um próton foi proposto. Os parâmetros das técnicas eletroanalíticas de voltametria de pulso diferencial (DPV) (velocidade de varredura, amplitude de pulso e tempo de pulso) e voltametria de onda quadrada (SWV) (frequência, amplitude de pulso e incremento de potencial) foram otimizados por meio de Matriz de Doehlert constituída por treze experimentos (com triplicata no ponto central), utilizando como resposta a corrente de pico anódica. Com a construção da curva analítica, foram obtidos os parâmetros analíticos para ambas as técnicas, DPV foi escolhida para o desenvolvimento do método. A presença de possíveis adulterantes em comprimidos de drogas apreendidas como lidocaína (LID), paracetamol (PAR), ácido acetilsalicílico (AAs), cocaína (COC), 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e cafeína (CAF) não apresentaram interferência na determinação do *mCPP*. Por outro lado, observou-se a sobreposição dos picos na presença de benzocaína (BEN), fenacetina (PHE) e procaína (PRO). Na presença do surfactante dodecil sulfato de sódio (SDS), a sobreposição dos picos é diminuída e a *mCPP* pode ser identificada. Sob condições otimizadas, um limite de detecção de $1,05 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ foi alcançado, além de boa reprodutibilidade e precisão do método. Afim de avaliar o potencial de aplicação, uma amostra sintética constituída de PAR, BEN, PHE, PRO, MDMA e *mCPP* foi preparada e submetida à análise pelo método. Os resultados foram concordantes com a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) mediante ao teste t-pareado, atestando a exatidão do método na quantificação de *mCPP*.

Palavras-chave: Piperazina, drogas sintéticas, diamante dopado com boro, DPV.

ROCHA, Luana Rianne. **Development of an electroanalytical method using a boron-doped diamond electrode for determination of 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP)**. 2019. 99. Thesis. Master in Chemistry of the State University of Londrina, Londrina, 2019.

ABSTRACT

The 1-(3-Chlorophenyl) piperazine (*mCPP*) is one of the most well-known piperazine derivatives and utilized as drug abuse, exhibiting stimulant and hallucinogenic effects similar to 'ecstasy'. The *mCPP* has been seized in Brazil and, due to its potential for use and abuse, the identification and quantification in seized tablets assumes particular relevance in forensic science scenarios. Therefore, the development of a simple, fast and low cost method for routine analysis of this drug is necessary. In this work, a voltammetric method using a boron doped diamond electrode (BDDE) to determine *mCPP*, aiming at the application in drugs of abuse seized, was developed. Measurements by cyclic voltammetry at 0.5 mol L⁻¹ H₂SO₄ reveal the presence of irreversible anodic peak current for the electrooxidation of *mCPP* (1.02 V vs Ag / AgCl) with higher intensity compared to the glassy carbon electrode. The effect of surface electrode termination was also studied, and the best results were obtained with the BDDE cathodically pretreated. Afterwards, the effects of the pH, type and concentration of the electrolyte were studied, obtaining the best performance with pH 10.0 and buffer Britton-Robinson 0.5 mol L⁻¹. From the scan rate study it was possible to identify that electrooxidation reaction on the electrode surface is diffusional-controlled. By chronoamperometry application it was possible to determine the diffusion coefficient (D_0), which is equal to 7.5x10⁻⁵ cm² s⁻¹. A mechanism to *mCPP* oxidation involving two electrons and one proton was proposed. The parameters of the electroanalytical techniques of differential pulse voltammetry (DPV) (scan rate, pulse amplitude and modulation time) and square wave voltammetry (SWV) (frequency, pulse amplitude and potential increment) were optimized by Doehlert matrix containing thirteen experiments (with triplicate in the central point) and using anodic peak current as response. By the obtained analytical parameters from the analytical curve to both techniques, DPV was chosen for the method development. The presence of possible adulterants in seized drug tablets, such as lidocaine (LID), paracetamol (PAR), acetylsalicylic acid (AAs), cocaine (COC), 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and caffeine (CAF), did not interfere in *mCPP* determination. However, to benzocaine (BEN, phenacetin (PHE) and procaine (PRO), peaks overlaps were observed. In the presence of the SDS surfactant, the peaks overlaps were minimized and *mCPP* could be identified. Under optimized conditions, a detection limit of 1.05 μmol L⁻¹ was achieved, as well as good method reproducibility and precision. In order to evaluate the application potential, a synthetic sample consisting of PAR, BEN, PHE, PRO, MDMA and *mCPP* was prepared and submitted to analysis by the method. The results were consistent with high performance liquid chromatography (HPLC) using the t-paired test, attesting to the accuracy of the method in the quantification of *mCPP*.

Key words: Piperazine, synthetic drugs, boron-doped diamond, DPV.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estrutura química dos principais derivados de piperazina.....	20
Figura 2. Fotografias de comprimidos apreendidos contendo mCPP.....	21
Figura 3. Estrutura química da piperazina.....	27
Figura 4. Via metabólica principal da biotransformação da mCPP.	31
Figura 5. Estrutura química dos antidepressivos da classe das piperazinas. Em destaque, a parte piperazinil-pirimidina dos antidepressivos.....	32
Figura 6. Via metabólica de bioatransformação de trazodona para mCPP.	32
Figura 7. Representação esquemática de uma dopagem do tipo p.....	39
Figura 8. Representação esquemática das diferentes terminações superficiais do EDDB.....	41
Figura 9. Representação esquemática da célula eletroquímica utilizada nas medidas voltamétricas. (Linha preta- eletrodo auxiliar, linha azul- eletrodo de referência e linha vermelha- eletrodo de trabalho).	45
Figura 10. Fotografia do EDDB utilizado nas medidas voltamétricas deste trabalho...	45
Figura 11. Voltamogramas cíclicos empregando EDDB em (A) na presença de <i>m</i> CPP 100,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (faixa de potencial: -1,0 V a 2,0 V) e em (B) na ausência (linha pontilhada) e na presença (linha sólida) de <i>m</i> CPP 100,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (faixa de potencial: 0,6 V a 1,5 V), em H_2SO_4 0,5 mol L^{-1} . 1º ciclo e velocidade de varredura de 50,0 mV s^{-1}	51
Figura 12. Voltamogramas cíclicos empregando EDDB pré-tratado catodicamente e ECV em termos de (A) corrente (μA) e (B) densidade de corrente ($\mu\text{A cm}^{-2}$). Condições experimentais: <i>m</i> CPP 100,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$; eletrólito H_2SO_4 0,5 mol L^{-1} e velocidade de varredura de 50,0 mV s^{-1}	53
Figura 13. Voltamogramas cíclicos obtidos empregando EDDB com diferentes pré-tratamentos: pré-tratamento anódico (PtA) e pré-tratamento catódico (PtC) em <i>m</i> CPP 100,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, H_2SO_4 0,50 mol L^{-1} , velocidade de varredura de 50,0 mV s^{-1}	54
Figura 14. Voltamogramas de onda quadrada empregando EDDB pré-tratado catodicamente em solução de 100,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de <i>m</i> CPP em (A) diferentes concentrações de pH e (B) Dependência do pH com o potencial de pico anódico, Tampão BR 0,5 mol L^{-1} ($f = 13 \text{ Hz}$; $a = 50 \text{ mV}$; $\Delta E_s = 10 \text{ mV}$).	56
Figura 15. Distribuição das espécies de <i>m</i> CPP em função do pH.....	57
Figura 16. Esquema de mecanismo proposto para oxidação de <i>m</i> CPP na superfície do EDDB pré-tratado catodicamente.	59

Figura 17. Efeito da influência do Tampão BR e Tampão Amoniacal, ambos em pH 10,0 e concentração de 0,5 mol L ⁻¹ , na eletroxidação da mCPP sobre EDDB-PtC. Condições voltamétricas: f = 13,0 Hz; a = 50,0 mV; ΔE _S = 10,0 mV, n=3.	60
Figura 18. Avaliação do efeito da concentração do eletrólito de suporte Tampão BR pH 10,0 na eletroxidação da mCPP sobre EDDB-PtC. Condições voltamétricas: f = 13,0 Hz; a = 50,0 mV; ΔE _S = 10,0 mV, n=3.	61
Figura 19. Voltamogramas cíclicos empregando EDDB pré-tratado catódicamente em solução de 100,0 μmol L ⁻¹ de mCPP (A) em diferentes velocidades de varredura (5,0, 10,0, 20,0, 30,0, 50,0, 70,0, 90,0 e 100,0 mV s ⁻¹); (B) dependência entre I _{pa} vs v ^{1/2} (mV s ⁻¹) ^{1/2} e (C) dependência entre log I _{pa} vs log v. Tampão BR 0,5 mol L ⁻¹ pH 10,0.	62
Figura 20. (A) Cronoamperograma e (B) relações lineares entre I _{pa} versus t ^{-1/2} obtidos a partir dos respectivos amperogramas, para mCPP em tampão BR 0,5 mol L ⁻¹ pH 10,0 empregando EDDB-PtC.	65
Figura 21. Superfícies de resposta obtidas a partir da Matriz de Doehlert para (A) AP x IP, (B) F x AP e (C) IP x F.	72
Figura 22. Superfícies de resposta obtidas a partir da Matriz de Doehlert para (A) VV x E _{pulso} , (B) VV x t _{pulso} e (C) t _{pulso} x E _{pulso}	73
Figura 23. Voltamogramas de (A) Onda Quadrada e (B) respectiva curva analítica para mCPP em condições otimizadas. Voltamogramas de (C) Pulso Diferencial e (D) respectiva curva analítica para mCPP em condições otimizadas. Condições: tampão BR 0,5 mol L ⁻¹ , pH 10,0.	74
Figura 24. Fórmulas estruturais dos interferentes testados.	78
Figura 25. Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução de 100 μmol L ⁻¹ de mCPP e 40 μmol L ⁻¹ de PAR. Tampão BR 0,5 mol L ⁻¹ , pH 10,0. (VV= 74 mV s ⁻¹ ; E _{pulso} = 180 mV; t _{pulso} = 5 ms).	79
Figura 26. Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução de 100 μmol L ⁻¹ de mCPP e 40 μmol L ⁻¹ de MDMA. Tampão BR 0,5 mol L ⁻¹ , pH 10,0. (VV= 74 mV s ⁻¹ ; E _{pulso} = 180 mV; t _{pulso} = 5 ms).	79
Figura 27. Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução de 100 μmol L ⁻¹ de mCPP e 40 μmol L ⁻¹ de (A) CAF e (B) COC. Tampão BR 0,5 mol L ⁻¹ , pH 10,0. (VV= 74 mV s ⁻¹ ; E _{pulso} = 180 mV; t _{pulso} = 5 ms).	80
Figura 28. Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução individuais de 100 μmol L ⁻¹ de mCPP e 40 μmol L ⁻¹ de BEN, PHE e PRO. Tampão BR 0,5 mol L ⁻¹ , pH 10,0. (VV= 74 mV s ⁻¹ ; E _{pulso} = 180 mV; t _{pulso} = 5 ms).	81
Figura 29. Voltamograma de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução de 100 μmol L ⁻¹ e 40 μmol L ⁻¹ PHE. Tampão BR 0,5 mol L ⁻¹ , pH 10,0. (VV= 74 mV s ⁻¹ ; E _{pulso} = 180 mV; t _{pulso} = 5 ms).	81

- Figura 30.** Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução binária de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de mCPP e 40 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de BEN e PRO. Tampão BR 0,5 mol L^{-1} , pH 10,0. ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$; $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$; $t_{\text{pulso}}= 5 \text{ ms}$)..... 82
- Figura 31.** Relação linear do pH com o Epa para mCPP, BEN e PRO e suas estruturas químicas com os valores de pKa. 83
- Figura 32.** Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de mCPP e 40 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de (A) BEN e (B) PRO, variando o pH entre 2 e 10. Tampão BR 0,5 mol L^{-1} . ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$; $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$; $t_{\text{pulso}}= 5 \text{ ms}$). 83
- Figura 33.** Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de mCPP e 40 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de (A) BEN e (B) PRO, em tampão BR 0,5 mol L^{-1} pH 10,0 na presença de 550 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de diferentes surfactantes. ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$; $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$; $t_{\text{pulso}}= 5 \text{ ms}$). Linha pontilhada representa o voltamograma na ausência de surfactante..... 85
- Figura 34.** Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de mCPP e 40 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de (A) BEN e (B) PRO, em tampão BR 0,5 mol L^{-1} pH 10,0 na presença de diferentes concentrações do surfactante aniônico SDS. ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$; $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$; $t_{\text{pulso}}= 5 \text{ ms}$). Linha pontilhada representa o voltamograma na ausência de surfactante. 87
- Figura 35.** Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC, mantendo fixa em 40 $\mu\text{mol L}^{-1}$ a concentração de (A) BEN e (B) mCPP, enquanto a concentração da outra molécula é variada; e (C) representa a curva analítica para mCPP na presença de BEN. Tampão BR 0,5 mol L^{-1} pH 10,0 na presença de 550 $\mu\text{mol L}^{-1}$ SDS. ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$, $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$ e $t_{\text{pulso}}= 7 \text{ ms}$)..... 88
- Figura 36.** Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC, mantendo fixa em 40 $\mu\text{mol L}^{-1}$ a concentração de (A) PRO e (B) mCPP, enquanto a concentração da outra molécula é variada; e (C) representa a curva analítica para mCPP na presença de PRO. Tampão BR 0,5 mol L^{-1} pH 10,0 na presença de 550 $\mu\text{mol L}^{-1}$ SDS. ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$, $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$ e $t_{\text{pulso}}= 7 \text{ ms}$)..... 89
- Figura 37.** Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC, na presença de 40 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de PAR, BEN, PHE, PRO, COC, MDMA, LID, AAs e variando as concentrações de mCPP. Tampão BR 0,5 mol L^{-1} pH 10,0 e 550 $\mu\text{mol L}^{-1}$ SDS. ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$, $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$ e $t_{\text{pulso}}= 7 \text{ ms}$)..... 90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Matriz de Doehlert para otimização de amplitude de pulso, frequência e incremento de potencial da técnica SWV. Entre parênteses, os valores reais utilizados em cada experimento.....	67
Tabela 2. ANOVA para o modelo gerado pela Matriz de Doehlert para a técnica de SWV.	68
Tabela 3. Matriz de Doehlert para otimização de amplitude de pulso, frequência e incremento de potencial da técnica DPV. Entre parênteses, os valores reais utilizados em cada experimento.....	69
Tabela 4. ANOVA para o modelo gerado pela Matriz de Doehlert para a técnica de DPV.	70
Tabela 5. Parâmetros analíticos para a determinação voltamétrica de mCPP por SWV e DPV.....	75
Tabela 6. Precisão intra-dia e inter-dia avaliada em diferentes concentrações para o método proposto.....	77
Tabela 7. Determinação de <i>m</i> CPP em amostra simulada empregando o método proposto e comparação com a técnica de HPLC.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA _s	Ácido acetilsalicílico
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AP	Amplitude de Pulso
BEN	Benzocaína
BIA	Análise de Injeção em Batelada
BIA	Análise de Injeção em Batelada
BR	Britton-Robinson
BZP	Benzilpiperazina
CAF	Cafeína
COC	Cocaína
CPB	Brometo de Cetilpiridínio
CV	Voltametria Cíclica
DPV	Voltametria de Pulso Diferencial
EA	Eletrodo Auxiliar
ECV	Eletrodo de Carbono Vítreo
EDDB	Eletrodo de Diamante Dopado com Boro
E _{pa}	Potencial de pico anódico
E _{pulsp}	Amplitude de pulso
ER	Eletrodo de Referência
ET	Eletrodo de Trabalho
F	Frequência
HAc	Ácido Acético
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
IP	Incremento de Potencial
I _{pa}	Corrente de pico anódico
LD	Limite de Detecção
LID	Lidocaína

LLE	Extração líquido-líquido
LQ	Limite de Quantificação
<i>m</i> CPP	1-(3-clorofenil)piperazina
MDA	Metilenodioxianfetamina
MDE	3,4-metilenodioxi-N-etil-anfetamina
MDMA	3,4-metilenodioximetanfetamina
MeOH	Metanol
MeOPP	4-metoxifenilpiperazina
MSTFA	N-metil-N-(trimetilsilil) trifluoroacetamida
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAR	Paracetamol
<i>p</i> CPP	1-(4-clorofenil)piperazina
PFPA	Anidrido pentafluoropropiônico
pH	Potencial Hidrogeniônico
PHE	Fenacetina
PRO	Procaína
PtA	Pré-tratamento Anódico
PtC	Pré-tratamento Catódico
SDS	Dodecil Sulfato de Sódio
SPE	Extração em fase sólida
SWGDRUG	Grupo de trabalho científico para análise de drogas apreendidas
SWV	Voltametria de Onda Quadra
TFMPP	1,3-trifluorometilfenilpiperazina
THC	Tetra-hidrocanabinol
TMS	Trimetilclorosilano
<i>t</i> _{pulso}	Tempo de pulso
TX 114	Triton X114
VV	Velocidade de Varredura

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	26
2.1. NOVAS DROGAS SINTÉTICAS: PIPERAZINAS E A <i>mCPP</i>	26
2.2. ELETRODO DE DIAMANTE DOPADO COM BORO	37
3. OBJETIVOS	43
3.1. OBJETIVO GERAL	43
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
4. PARTE EXPERIMENTAL	44
4.1. REAGENTES E SOLUÇÕES	44
4.2. INSTRUMENTAÇÃO	44
4.3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAIS	46
4.3.1. Pré-tratamentos aplicados à superfície do EDDB	46
4.3.2. Estudo do comportamento voltamétrico da <i>mCPP</i> sobre o EDDB e desenvolvimento dos procedimentos eletroanalíticos	46
4.3.3. Estudo de interferentes	49
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	50
5.1. AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO ELETROQUÍMICO DA <i>mCPP</i> EM DIFERENTES PRÉ-TRATAMENTOS ELETROQUÍMICOS APLICADOS AO EDDB	50
5.2. EFEITO DO PH, TIPO E CONCENTRAÇÃO DO ELETRÓLITO SUPORTE NO COMPORTAMENTO VOLTAMÉTRICO DA <i>mCPP</i>	56
5.3. INFLUÊNCIA DA VELOCIDADE DE VARREDURA NO COMPORTAMENTO ELETROQUÍMICO DA <i>mCPP</i>	61
5.4. OTIMIZAÇÃO MULTIVARIADA DOS PARÂMETROS OPERACIONAIS DAS TÉCNICAS ELETROANALÍTICAS PARA DETERMINAÇÃO DE <i>mCPP</i>	66
5.5. DETERMINAÇÃO DAS CURVAS ANALÍTICAS E FIGURAS DE MÉRITO PARA O MÉTODO PROPOSTO	74
5.6. ESTUDO DE INTERFERENTES	77
6. CONCLUSÃO	91
6.1. PERSPECTIVAS FUTURAS	92
7. REFERÊNCIAS	93
ANEXO A	105
ANEXO B	107

1. INTRODUÇÃO

Por séculos o consumo de substâncias químicas que agem sobre o sistema nervoso central está presente na humanidade. A utilização destas substâncias, também chamadas de substâncias psicoativas, estão presentes em diversas culturas e sociedades mediante rituais religiosos, medicamentos ou simplesmente pelo prazer que podem proporcionar. Exemplos dessas substâncias psicoativas são as espécies alucinógenas da planta de *lótus*, muito utilizada pelos antigos Egípcios em rituais religiosos, assim como a folha de coca pelos Incas (BERTOL et al., 2004).

Ao longo dos anos, o consumo destes tipos de substâncias passou por diversos períodos de aceitação e proibição e, por isso, algumas substâncias são aceitas em determinadas culturas e proibidas em outras, sendo em último caso utilizadas de forma clandestina (GIJSMAN et al., 1998). Contudo, na era da globalização, o consumo de drogas se intensificou, diversificou-se e, por alcançar proporções consideráveis, é apontado como um dos principais problemas de saúde pública (HENRIQUES, 2002).

A diversificação no uso de drogas ilícitas proporcionou nas últimas décadas um acréscimo do consumo das drogas de origem sintética, no qual, a partir de uma síntese química são obtidas as substâncias psicoativas referentes aos fármacos sintéticos, com uma estrutura molecular similar aos fármacos já conhecidos e que são utilizados em práticas terapêuticas (LANARO et al., 2010). Entre os termos droga e fármaco é importante ressaltar que há uma diferença fundamental.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), classifica-se como droga “qualquer substância natural ou sintética que, ao entrar em contato com um organismo vivo, pode alterar uma ou várias de suas funções; é uma substância química que tem ação biológica sobre as estruturas celulares do organismo, com fins terapêuticos ou não, criando dependência psicológica, física ou ambas” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1969).

No Brasil, segundo a lei 11.343/2006, o conceito de droga refere-se a “substâncias ou os produtos capazes de causar dependências, assim especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas

periodicamente pelo Poder Executivo da União”(BRASIL, 2006), no qual as drogas são consideradas lícitas ou ilícitas. O termo droga ilícita pode ser definida como uma substância que é proibida ou não é autorizada pela lei e pelas regras da sociedade. O conceito de fármaco pode ser definido como toda substância de estrutura química definida, responsável por desencadear um efeito biológico ao organismo receptor, caso seja usado de modo correto e em uma dose dentro da faixa de concentração terapêutica. Assim, como exemplificação, tem-se o Δ^9 -tetraidrocanabinol que é considerado um fármaco e o constituinte principal da *Cannabis sativa* (maconha) que é considerada uma droga (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

Por outro lado, o termo droga de abuso refere-se a qualquer substância ou preparação psicoativa ou psicotrópica, com pouco ou nenhum uso médico, consumido excessivamente ou esporadicamente, usado principalmente, na busca dos efeitos prazerosos, exóticos ou estimulantes, capazes de alterar o estado de consciência, o humor, o comportamento, as motivações e os processos do pensamento do indivíduo que a consomem (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1969).

Quando uma substância é usada sem propósitos terapêuticos, levando a dependência, esta pode ser considerada uma droga de abuso. As substâncias lícitas como bebidas alcoólicas, tabaco, alguns medicamentos e as substâncias ilícitas como cocaína, 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, “ecstasy”), dietilamida ácido lisérgico (LSD), opiáceos e entre outros, podem ser englobadas na definição de drogas de abuso, assim como os casos de doping de atletas de alta competição, por meio do uso de anabolizantes (FILHO et al., 2004; MAES et al., 2001). Por conta de efeitos estimulantes e alucinógenos, algumas substâncias ilícitas adquiriram visibilidade e elevação no consumo. Muitas delas são denominadas drogas de abuso sintéticas ou “*designer drugs*” (EUROPOL–EMCDDA, 2005).

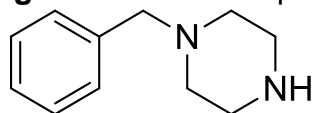
As *designers drugs* são comumente produzidas em laboratórios clandestinos, geralmente sintetizadas a partir de outras substâncias que já possuem atividade biológica conhecida para evitar sanções penais e poderem circular legalmente, visto que muitos países tentam banir as drogas ou regulamentar o seu uso (KALANT, 2001; LANARO et al., 2010; OEDT, 2001).

Para que uma substância seja catalogada, a mesma deve ser bem conhecida quanto a sua estrutura química e seus efeitos biológicos. Assim, os fornecedores ilegais, mais conhecidos como traficantes, realizam constantes mudanças nas estruturas químicas de drogas ilícitas a fim de produzir novas drogas com efeitos psicoativos similares ou até mais potentes daquelas já existentes, burlando as legislações, consequências penais e repondo rapidamente uma droga semelhante àquela proibida (BECK; MORGAN, 1986; WOHLFARTH; WEINMANN; DRESEN, 2010).

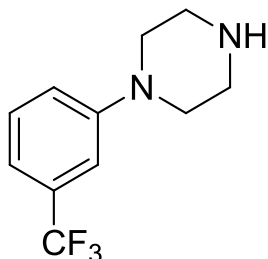
Este termo, *designer drugs*, não necessariamente se refere apenas as substâncias recém descobertas ou sintetizadas, mas também àquelas drogas que surgiram nos últimos anos no mercado de drogas ilícitas e das quais se faz um uso abusivo. Muitas *designers drugs* podem ser agentes farmacêuticos fracos, porém sem utilidade terapêutica, que permanecem em uso restrito e não persistem por muito tempo (ELLIOTT; SMITH, 2008; GIJSMAN et al., 1998; OEDT, 2010). As *designers drugs* podem ser divididas quanto a estrutura de suas substâncias em seis principais grupos: fenilalquilaminas, triptaminas, piperazinas, pirrolidinofenonas, derivados fenilciclohexil e canabinóides sintéticos (WOHLFARTH; WEINMANN, 2010).

Os derivados de piperazina considerados *designer drugs* e também conhecidos como *Party Pills* ou *Herbal Highs* podem ser divididos em duas classes: as benzilpiperazinas, no qual destaca-se a 1-benzilpiperazina (BZP) e as fenilpiperazinas, destacando-se a 1-(3-trifluorometilfenil)piperazina (TFMPP), a 1-(3-clorofenil)piperazina (mCPP) e a 1-(4-metoxifenil)piperazina (MeOPP) (BARROSO et al., 2010; YEAP et al., 2010), conforme suas estruturas, apresentadas na Figura 1.

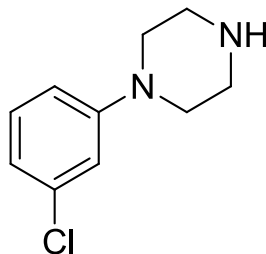
Figura 1. Estrutura química dos principais derivados de piperazina.



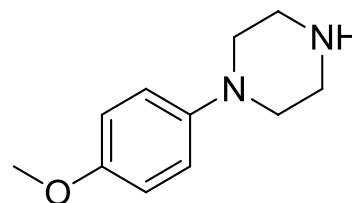
N-benzilpiperazina (BZP)



1-(3-trifluorofenil)piperazina (TFMPP)



1-(3-clorofenil)piperazina (*m*CPP)



1-(4-metoxifenil)piperazina (MeOPP)

Fonte: O próprio autor.

Dentre as piperazinas, a 1-3-clorofenilpiperazina (*m*CPP) tem se tornado muito comum nos países da Europa, onde foi identificada pela primeira vez em 2004, sendo que em 2006, estima-se que mais de 800.000 comprimidos desta droga foram apreendidos em países europeus (EUROPOL–EMCDDA, 2005; KOVALEVA et al., 2008). A *m*CPP também está presente na popular “X4”, uma mistura de 4 piperazinas (*m*CPP, TFMPP, *m*CPP e *p*CPP)(BOSSONG; VAN DIJK; NIESINK, 2005; LANARO et al., 2010; STAACK et al., 2007), e já foi encontrada em amostras apreendidas de comprimidos, sendo vendida como *ecstasy* e após análise, na maioria dos comprimidos, continham apenas *m*CPP ou uma mistura *m*CPP/MDMA. Sob a forma de pó, a *m*CPP já foi encontrada sendo vendida como cocaína (BOSSONG et al., 2010).

Esta nova droga é muitas vezes classificada pelos especialistas como “genérica” do *ecstasy*, devido aos seus efeitos psicotrópicos como euforia e alucinações serem semelhantes. Muito usada por jovens frequentadores de festas *raves* e boates, os comprimidos de *m*CPP possuem tamanho similar ao de um analgésico e na maior parte das vezes são desenhados, coloridos e brilhantes, como mostrado na Figura 2, semelhantes até mesmo fisicamente aos comprimidos de *ecstasy*, não sendo possível distingui-los somente pela aparência e por isso muitas vezes os consumidores são enganados (EUROPOL–EMCDDA, 2005; LANARO et al., 2010; ROMÃO et al., 2011).

Estima-se que em doses de 75 e 150 mg da droga produzem um efeito euforizante que pode durar entre 6 e 8 horas, devido *mCPP* ser um agonista dos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A} e/ou 5-HT_{1B} (GOBBI et al., 2002).

Figura 2. Fotografias de comprimidos apreendidos contendo *mCPP*.



Fonte: Imagens retiradas e adaptadas de (EUROPOL–EMCDDA, 2005; ROMÃO et al., 2011; SOUZA E ESCADA, 2007).

No Brasil, o primeiro relato de apreensão de *mCPP* foi em 2007. Segundo a Polícia Federal de Goiás, 1000 comprimidos que seriam encaminhados para o Rio de Janeiro foram apreendidos. Ainda no estado de Goiás, houve uma segunda apreensão de 500 comprimidos, em que foi identificado a presença de *mCPP* (LEITE; SANTOS, 2007; MEDEIROS, 2009; SANTANA; SOUZA; CUNHA, 2007). No estado de São Paulo, entre os meses de janeiro e maio de 2008, 112 comprimidos apreendidos passaram por perícia pela Polícia Técnico Científico do Estado de São Paulo e constatou-se a presença de *mCPP* (LANARO et al., 2010).

Segundo dados da Polícia Federal, até o ano de 2008, foram apreendidos cerca de 2000 comprimidos que continham *mCPP*. Esse número elevado de apreensões deve-se a falta de regulamentações até a data que restringissem o uso desta substância. Contudo, em 2008 e 2009, a *mCPP* e seus isômeros, BZP e TFMPP foram adicionadas a lista F2 da Portaria n° 344/98 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que elenca as substâncias psicotrópicas de uso prescrito no Brasil, no qual se encontra

substâncias como o MDMA, 3,4-metilenodioxo-N-etil-anfetamina (MDE), tetra-hidrocanabinol (THC) e diversas outras (ANVISA, 2009, 2017). Mesmo após a inserção destas substâncias na lista de controle, entre 2010 e 2015, a Polícia Federal fez ao menos duas apreensões por ano desta classe de drogas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015).

A *Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs* (SWGDRUG), preconiza que as técnicas analíticas utilizadas para análises de drogas são separadas em três categorias (A, B e C). No grupo A, estão as técnicas de infravermelho e espectrometria de massas; no grupo B se enquadram as técnicas de cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês *High Performance Liquid Chromatography*-HPLC) e no grupo C faz-se análise quanto a propriedades físico-químico e testes colorimétricos (BRUNI; VELHO; OLIVEIRA, 2012; SWGDRUG, 2016). Desta forma, a SWGDRUG sugere que a identificação de drogas seja feita por um teste do grupo A seguido de algum outro teste pertencente aos demais grupos ou ainda, quando não é possível a realização de testes do grupo A, pode ser feito três testes sendo dois do grupo B e um do grupo C (BRUNI; VELHO; OLIVEIRA, 2012; SWGDRUG, 2016).

Sendo assim, há na literatura diversos métodos desenvolvidos para a determinação e quantificação de drogas com potencial de uso e abuso, dentre elas as piperazinas que a partir dos anos 2000 houve um crescente interesse nesta classe de substâncias, sendo determinadas em diferentes tipos de amostras. Muitos desses métodos fazem uso de técnicas cromatográficas, em geral a HPLC (DE BOER et al., 2001; LANARO et al., 2010; MORENO et al., 2012; STAACK; MAURER, 2003; TSUTSUMI et al., 2005).

Contudo, métodos cromatográficos requerem o uso de solventes orgânicos e tempo de análise elevado, apresentando alto custo relativo, não sendo viáveis para testes locais e rotineiros, que muitas vezes requerem os cenários forenses. Em vista disso, o desenvolvimento de metodologias mais simples, rápidas e com equipamento de menor custo torna-se necessárias para determinar piperazinas em amostras de drogas de abuso apreendidas.

Como alternativa, a utilização de técnicas eletroanalíticas para este propósito, destacando-se as voltamétricas, têm crescido significativamente ao longo dos anos, seja para a determinação de compostos orgânicos ou inorgânicos. Estas técnicas apresentam como características alta precisão, exatidão, sensibilidade, além da instrumentação ser de baixo custo, portátil e requerer um tempo de análise menor, quando comparado com as técnicas cromatográficas (CUMBA et al., 2016; FREITAS et al., 2017; GARRIDO et al., 2010). Além disso, o desempenho das técnicas voltamétricas, envolvendo aplicação de pulso de potencial, possibilita o alcance de sensibilidade adequada, semelhante as técnicas cromatográficas, permitindo análise de diversos tipos de amostras e matrizes (BRONDANI et al., 2009; DUARTE; KUBOTA; TARLEY, 2012; FRANÇA et al., 2012; HUDARI et al., 2013).

O desempenho das técnicas voltamétricas está diretamente relacionado às características do eletrodo de trabalho como, por exemplo, janela de potencial de trabalho, propriedades físicas e mecânicas, condutividade elétrica, entre outras. A escolha do tipo de material do eletrodo de trabalho reflete diretamente nas respostas obtidas em relação às reações de oxi-redução que ocorrem na superfície eletródica, o que favorece a interação do analito e sua transferência eletrônica (GALLI et al., 2006; WANG, 1985).

Os eletrodos a base de carbono são os mais utilizados, destacando-se entre eles o eletrodo de carbono vítreo, que entre suas diversas características tem a desvantagem de possuir correntes de fundo relativamente alta, o que dificulta os métodos desenvolvidos alcançarem baixos limites de detecção, além de ser passível à adsorção de moléculas, especialmente as orgânicas, gerando bloqueios de respostas, assim como a dificuldade de limpeza da sua superfície (BRETT; BRETT, 1996).

A busca por materiais eletródicos mais eficazes se intensificou e dentre os materiais que tem apresentado resultados mais atraentes cita-se o eletrodo diamante dopado com boro (do inglês *Boron Doped Diamond*, EDDB), o qual possui propriedades eletroquímicas superiores aos demais eletrodos comerciais (HUPERT et al., 2003; MEDEIROS et al., 2008), o que o torna um excelente material alternativo para o desenvolvimento dos mais diversos métodos com aplicações analíticas.

Dentre as propriedades eletroquímicas e mecânicas do EDDB destacam-se a ampla faixa de potencial em solução aquosa, uma baixa e estável corrente de fundo, medidas estáveis a longo prazo em diferentes meios, boa robustez mecânica, estável à corrosões e baixa adsorção de espécies em sua superfície (AZEVEDO; FERREIRA, 2006; COMPTON; FOORD; MARKEN, 2003; HUPERT et al., 2003; PLESKOV, 2002; SWAIN; ANDERSON; ANGUS, 1998). Devido a ampla janela de potencial, pode ser aplicado ao EDDB altos valores de potenciais tanto em janelas catódicas quanto anódicas sem que ocorra reações de desprendimento de oxigênio e hidrogênio (COMPTON; FOORD; MARKEN, 2003; PECKOVÁ; MUSILOVÁ; BAREK, 2009).

Um outro ponto importante sobre o EDDB é que suas propriedades eletroquímicas podem ser afetadas pelas terminações presentes em sua superfície, seja ela predominada por oxigênio ou hidrogênio. Um pré-tratamento catódico (superfície predominantemente de hidrogênio) ou anódico (superfície predominantemente de oxigênio) pode ser aplicado para ativação da superfície, melhorando a resposta voltamétrica e assegurando uma melhor precisão e possibilitando uma maior sensibilidade para o método (BROCENSCHI et al., 2016; DUARTE et al., 2014; SALAMANCA-NETO et al., 2016; SALAZAR-BANDA et al., 2006; SARTORI et al., 2017).

No âmbito forense, recentemente o EDDB vem sendo utilizado para determinação de drogas por métodos voltamétricos, como por exemplo os canabinóides sintéticos (DRONOVA; SMOLIANITSKI; LEV, 2016), cocaína (FREITAS et al., 2017) e etilona (SCHEEL et al., 2018). Portanto, poucos eletrodos mostram tanta versatilidade para fins eletroquímicos e eletroanalíticos quanto o EDDB, podendo ser utilizado para análises de diferentes analitos e compostos orgânicos eletroativos, proporcionando um aumento da estabilidade, precisão, além de LD e LQ comparáveis aos métodos cromatográficos.

Embora existam na literatura diversos trabalhos para determinação de diferentes tipos de drogas utilizando técnicas eletroquímicas, especificamente para determinação de piperazina esses números são bem

reduzidos, sendo a BZP o único derivado de piperazina quantificado por um método eletroquímico (WADDELL et al., 2017).

Mediante o exposto, devido ao potencial de uso e abuso a identificação, determinação e quantificação de piperazinas, em especial a *mCPP*, em drogas tornam-se de fundamental importância para o cenário forense, uma vez que podem ser obtidas informações sobre o consumo de drogas, visto que essas substâncias são usadas constantemente por laboratórios clandestinos na produção de novas drogas ilícitas. Neste contexto, devido aos poucos estudos sobre a determinação e quantificação de piperazinas por técnicas eletroanalíticas, o desenvolvimento de um método eletroanalítico simples, rápido e sensível para a determinação de *mCPP* torna-se interessante, uma vez que existem poucos trabalhos na literatura para este fim empregando métodos eletroquímicos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Considerando a ideia geral desta dissertação de Mestrado e buscando seu melhor entendimento, a revisão bibliográfica abordará inicialmente, a origem das piperazinas como drogas sintéticas, com ênfase na *mCPP* e suas implicações na saúde humana. Posteriormente, serão apresentados alguns métodos analíticos reportados na literatura que abordam a determinação de *mCPP* e demais piperazinas em drogas e amostras biológicas. Além disso, serão apresentadas informações acerca das características do EDDB bem como seu emprego em análises eletroquímicas voltadas à determinação de drogas.

2.1. NOVAS DROGAS SINTÉTICAS: PIPERAZINAS E A *mCPP*

Ao final da década de 90, a procura por *designers drugs* cresceu em países industrializados e em desenvolvimento, em face destas drogas poderem ser facilmente sintetizadas, pois sua produção não depende de safras agrícolas, como ocorre com a cocaína (folha de coca). As *designers drugs* permitem que desde o processo de produção até a comercialização nas ruas seja feita por uma única organização criminosa, o que proporciona lucros elevados e dificuldade do controle dessas substâncias (OEDT, 2010, 2017b).

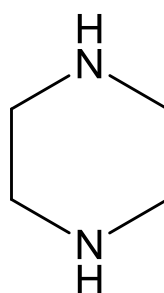
Segundo o Observatório Europeu de Drogas e Toxicodependência (OEDT), as *designers drugs* estão entre as drogas mais consumidas no ocidente. Esta classe de substâncias possui propriedades estimulantes como aumento da capacidade de comunicabilidade, empatia e autoconhecimento o que fundamenta sua utilização como drogas de abuso e as distingue dos compostos alucinógenos que causam alucinações auditivas e visuais (OEDT, 2017a).

Estudos da Organização Mundial das Nações Unidas (ONU), revelam que o MDMA presente no *ecstasy* é o principal representante das *designer drugs*, sendo que as substâncias do grupo dos estimulantes anfetamínicos (*amphetamine-type stimulants*), estão em segundo lugar na lista de drogas de abuso mais consumidas mundialmente, superadas apenas pelo uso da maconha (LANARO et al., 2010).

Como o MDMA é ilegal em todo o mundo, houve um aumento na busca por novas substâncias não ilícitas e com efeitos semelhantes aos produzidos pelo *ecstasy*. Assim, novas drogas de abuso sintéticas surgiram e os derivados de piperazina, como a BZP, TFMPP, *m*CPP e a MeOPP passaram a ter notoriedade (BARROSO et al., 2010; MAURER et al., 2004; PETERS et al., 2003; YEAP et al., 2010). As piperazinas tem potencial como *designers drugs* devido as suas propriedades psicoativas e ação serem semelhantes aos de outros estimulantes como a anfetamina e o *ecstasy*, tornando-se uma alternativa barata destas drogas (DE BOER et al., 2001).

As piperazinas possuem similaridade química com a piperidina existente em baixas quantidades na pimenta preta (*Piper nigrum L.*), porém os compostos piperazínicos não são de origem natural, mas sim obtidos por síntese química. Essa similaridade faz com que as drogas de abuso da classe das piperazinas sejam chamadas erroneamente de “*herbal ecstasy*” ou drogas naturais (EUROPOL–EMCDDA, 2005; LIN et al., 2011; YEAP et al., 2010). As piperazinas e seus derivados são compostos que possuem uma estrutura heterocíclica hexagonal com dois átomos de nitrogênio em posições opostas, conforme apresentado na Figura 3.

Figura 3. Estrutura química da piperazina.



Fonte: O próprio autor.

Muitos dos derivados das piperazinas apresentam propriedades farmacológicas, pertencendo à diferentes classes terapêuticas como antidepressivos, antipsicóticos, antivirais, antifúngicos e substâncias serotoninérgicas (KOVALEVA et al., 2008; YEAP et al., 2010). No início, os derivados da piperazina foram utilizados para o combate de infecções parasitárias em aves, além de ter sido pesquisado seu uso como vasodilatador

e inibidor de células cancerígenas, mas por não corresponderem às expectativas da área médica, estas substâncias entraram para o mercado de drogas devido aos efeitos serem similares ao *ecstasy* (BYRSKA; ZUBA; STANASZEK, 2010; STANASZEK; ZUBA, 2006). Recentemente, os compostos piperazínicos podem ser encontrados em agente antipsicóticos como olanzapina e clozapina, antidepressivos, tais como, trazadona e nefazodona e até mesmo em fármacos utilizados para o tratamento de disfunção erétil (sildenafil e vardenafil)(EUROPOL–EMCDDA, 2005; KOVALEVA et al., 2008; VORCE et al., 2008).

A 1-(3-clorofenil)piperazina (meta-clorofenilpiperazina) ou *mCPP* é uma nova droga de abuso de origem sintética que surgiu pela primeira vez em 2004 na Suécia. Desde então se difundiu pela Europa e demais países ao redor do mundo devido ao fato de produzir efeitos similares ao MDMA e, no início, não existir legislação quanto ao seu uso. Além da *mCPP* outros derivados de piperazinas como BZP e TFMPP são comumente apreendidas no mercado ilícito (BOSSONG et al., 2010; JOHNSTONE et al., 2007; KOVALEVA et al., 2008).

Conhecida por diversos nomes como X4, *regenboogies*, *arlequin*, *rainbow*, entre outros, a *mCPP* é comercializada, principalmente, na internet ou em festas, baladas e *raves*, essencialmente, na forma de comprimidos, mas também há relatos das clorofenilpiperazinas serem encontradas na forma de pó ou soluções (VORCE et al., 2008). Na internet foi possível encontra-la, sob o nome de X4, uma mistura de 4 piperazinas: *mCPP*, TFMPP, *pCPP* e MeOPP(EUROPOL–EMCDDA, 2005).

Normalmente, a *mCPP* é utilizada por via oral e boa parte dos comprimidos apreendidos contém uma combinação de *mCPP* e MDMA, além de poder ocorrer adições de diversas outras substâncias adulterantes ou diluentes nestes comprimidos (BOSSONG et al., 2010; BOSSONG; VAN DIJK; NIESINK, 2005). As doses de substância ativa de *mCPP* encontradas nos comprimidos apreendidos variam de 2 a 80 mg (BOSSONG et al., 2010; DE BOER et al., 2001; KOVALEVA et al., 2008). Além do *ecstasy*, esta substância pode estar misturada com outras drogas de abuso para potencializar seus efeitos estimulantes e euforizantes, como é o caso de anfetaminas e cetaminas

(ELLIOTT; SMITH, 2008; YEAP et al., 2010). Na forma de pó, a *mCPP* já foi encontrada sendo vendida como cocaína ou em uma mistura, na qual a mesma era um componente em baixa percentagem (5 a 8%) (EUROPOL–EMCDDA, 2005).

A rápida difusão do uso de *mCPP* e outros derivados de piperazina ocorreu devido à segurança assimilada pelos usuários, já que em muitos países, principalmente europeus, não havia legislações vigentes para estas substâncias. O primeiro derivado de piperazina a ser utilizado como droga de abuso foi a BZP, em que, segundo a *U.S. Enforcement Administration* (DEA), em 1996 na Califórnia, foi divulgada a primeira suspeita de uso abusivo de BZP (DEA- U.S. DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION, 2002), porém, sua primeira apreensão ocorreu apenas em 1999 na Suécia, mostrando a rápida disseminação da droga pelo mundo (BYRSKA; ZUBA; STANASZEK, 2010).

Em 2002, nos EUA, BZP e TFMPP foram inseridas na *Schedule I*, que faz parte da *Controlled Substance Act*, que torna ilegal fabricar, adquirir, deter ou distribuir (seja por venda ou troca) estas substâncias sem uma licença específica (COHEN; BUTLER, 2011; STAACK; FRITSCHI; MAURER, 2003). A partir de 2003, o Japão também passou a proibir estas substâncias, sendo que estão presentes na *Narcotics and Psychotropics Control Law* (TSUTSUMI et al., 2005). Em 2003, a BZP passou a ser controlada na Austrália, e a partir de 2007 na Itália e Grécia. Na Alemanha não há restrições diretas para o uso de piperazinas, porém substâncias psicoativas que são conhecidas como pó branco são consideradas ilícitas (EUROPOL–EMCDDA, 2005).

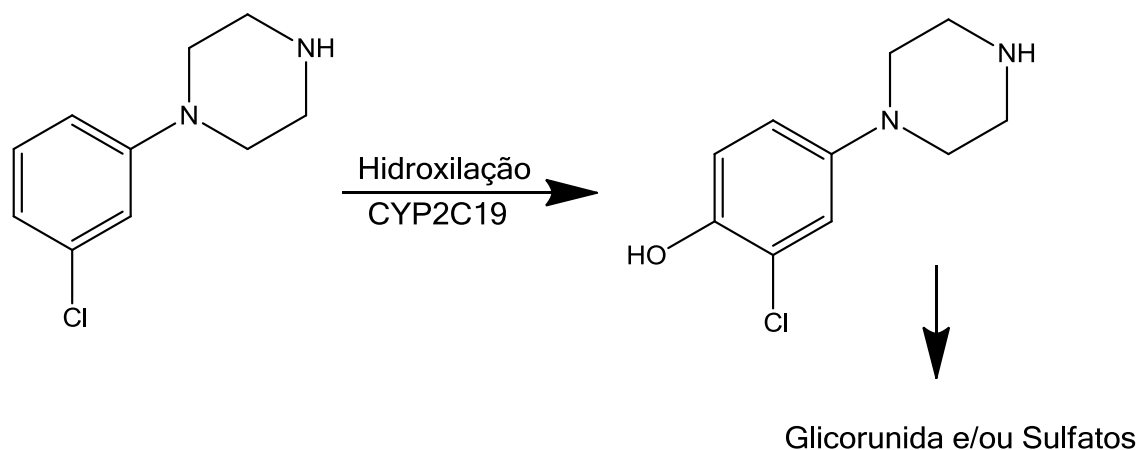
No Brasil, entre 2007 e 2015, as piperazinas fizeram parte dos principais grupos de drogas apreendidos pela Polícia Federal, sendo a *mCPP* o único derivado de piperazinas encontrado no país (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015). As primeiras apreensões deste tipo de substância ocorreram em 2007 no estado de Goiás, em que foi constatada a presença de *mCPP* em mais de 1000 comprimidos apreendidos (LEITE; SANTOS, 2007; MEDEIROS, 2009; SANTANA; SOUZA; CUNHA, 2007). Outras apreensões feitas nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Rio

Grande do Norte foram feitas, somando mais de 2000 comprimidos apreendidos que continham a presença de *mCPP* (LANARO et al., 2010).

A alta apreensão de *mCPP* no Brasil se deu devido a percepção de ser uma droga segura, visto que até 2008 não havia regulamentação para restringir o uso desta substância no país. Além da falta de legislação, a aparência inofensiva dos comprimidos coloridos e brilhantes acabam sendo atrativos para os consumidores, visto que essa droga não está associada a efeitos colaterais, como doenças infecciosas, causadas pelas drogas injetáveis, por exemplo (ROMÃO et al., 2011). Entretanto, em novembro de 2008 a *mCPP* e seus isômeros, e em fevereiro de 2009, a BZP e TFMPP foram incluídas na lista das substâncias psicotrópicas de uso prescrito no Brasil (lista F2 da Portaria SVS/MS 344/98) (ANVISA, 2017).

Dentre as piperazinas, a *mCPP* é o composto melhor caracterizado farmacologicamente por possuir atividade farmacológica no Sistema Nervoso Central (SNC) (CACCIA; GARATIINI, 1992; CACCIA; GARATTINI, 1992). Quando administrada por via oral, a concentração plasmática de *mCPP* pode atingir seu máximo em até duas horas e sua biodisponibilidade no organismo pode variar de 12 a 84% (GIJSMAN et al., 1998). A eliminação de *mCPP* ocorre por via renal, sendo que após a biotransformação quantidades muito baixas (menores que 1%) são eliminadas em sua forma inalterada e o metabólito em maior presença é o *p*-hidroxi-clorofenilpiperazina (*p*-OH-*mCPP*) (MAYOL et al., 1994; STAACK et al., 2007; STAACK; MAURER, 2003; VON MOLTKE et al., 1999). Além da hidroxilação aromática mediada via enzima CYP2C19, como mostra a Figura 4, outras reações metabólicas como glicuronidação ou sulfatação ocorrem, levando a formação de conjugados glicoronida e sulfato (BARCELOUX, 2012; HILL; THOMAS, 2011; STAACK; MAURER, 2003; WHO, 2012).

Figura 4. Via metabólica principal da biotransformação da mCPP.



Fonte: Adaptado (HILL; THOMAS, 2011; STAACK; MAURER, 2003).

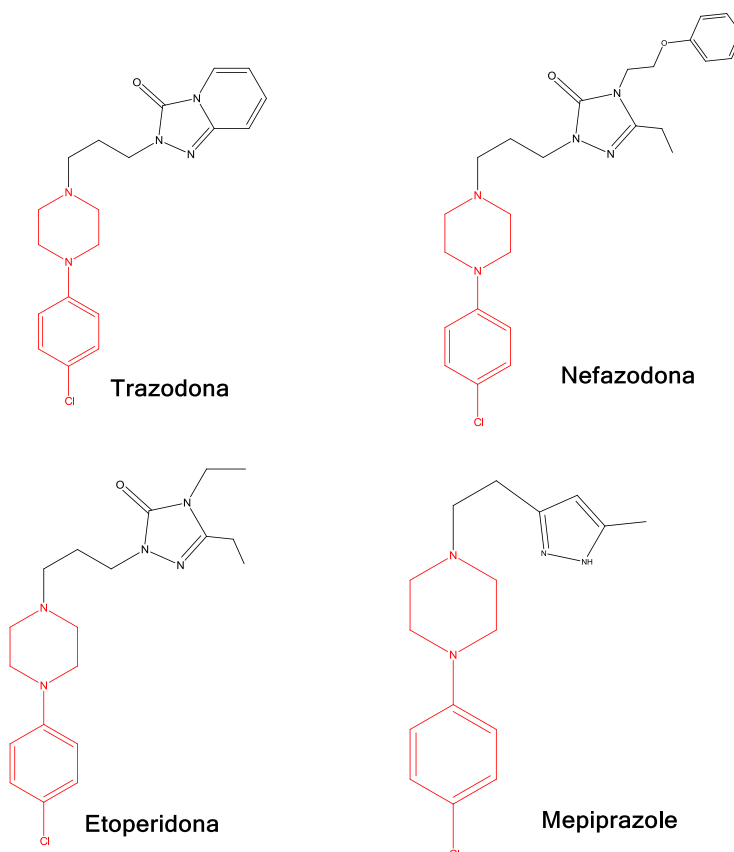
A *mCPP* produz efeitos estimulantes e alucinógenos semelhantes ao MDMA. Devido sua ação farmacológica, ela pode aumentar as concentrações extracelulares de neurotransmissores como serotonina, dopamina, noradrenalina, pois tem efeitos pré e pós-sinápticos no sistema serotoninérgico por apresentar atividade antagonista e agonista nos receptores do tipo 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A} e/ou 5-HT_{1B} (GOBBI et al., 2002; WHO, 2012). Entre os efeitos neuropsiquiátricos incluem alteração na percepção de tempo e visual, mudanças na autoconfiança e empatia (BOSSONG et al., 2010; MAYOL et al., 1994; WHO, 2012).

A *mCPP* tem sido estudada para fins psiquiátricos, investigando sua função serotoninérgica central, além de ser utilizada em pesquisas sobre efeitos comportamentais e neuroendócrinos de pacientes com transtorno de ansiedade que sofrem com sintomas de esquizofrenia, pânico e depressão. Os resultados de tais pesquisas indicaram que a *mCPP* provoca uma piora destes sintomas (GERMINE et al., 1994; KAHN et al., 1990; KRYSTAL et al., 1993).

Entretanto, a maior utilização de *mCPP* é como um intermediário na síntese de antidepressivos de segunda geração como trazodona, nefazodona, etoperidona e mepiprazol, que diferem apenas no substituinte ligado na parte piperazinil-pirimidina (ARJONA; DOMENECH; CONSTANSA, 1999), conforme mostra a Figura 5. Assim, quando são

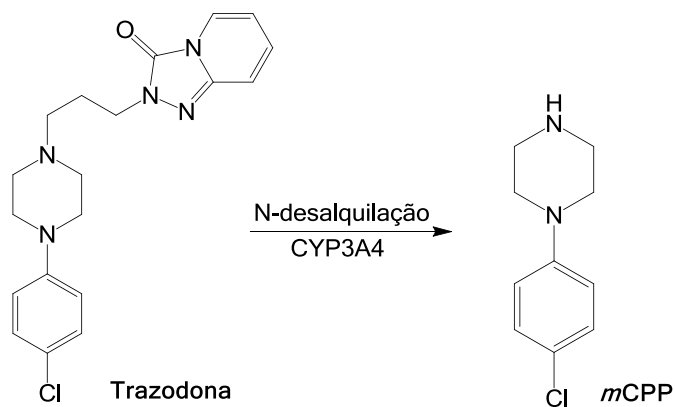
biotransformados, os antidepressivos sofrem N-desalquilação, liberando *m*CPP como metabólico farmacologicamente ativo, como mostra a Figura 6 em que essa reação para trazodona ocorre na presença da enzima CYP3A4 (HILL; THOMAS, 2011; MERCOLINI et al., 2008; WEN et al., 2008).

Figura 5. Estrutura química dos antidepressivos da classe das piperazinas. Em destaque, a parte piperazinil-pirimidina dos antidepressivos.



Fonte: O próprio autor.

Figura 6. Via metabólica de bioatransformação de trazodona para *m*CPP.



Fonte: Adaptado (WEN et al., 2008).

Dentre os antidepressivos citados, trazodona é o mais utilizado, pois tem uma forte ação ansiolítica e antidepressiva (MERCOLINI et al., 2008; VATASSERY et al., 1997). Como a *mCPP* é um metabólito ativo da biotransformação da trazodona, esta contribui tanto com os efeitos terapêuticos quanto com os efeitos colaterais (CACCIA; GARATIINI, 1992; GIJSMAN et al., 1998). No Brasil, a trazodona é um fármaco de controle especial, sendo vendida apenas mediante prescrição médica (LANARO et al., 2010).

Levando em consideração a importância de se determinar *mCPP* e derivados da piperazina, muitos métodos têm sido desenvolvidos com esta finalidade, sendo que muitos fazem uso de técnicas cromatográficas. Reporta-se que o primeiro método para monitoramento de trazodona e *mCPP* foi desenvolvido por Vatassery e colaboradores (VATASSERY et al., 1997).

Neste trabalho, os autores desenvolveram um método utilizando cromatografia líquida de alta eficiência com detecção ultravioleta (HPLC–UV) para determinação de trazodona e seus metabólitos, incluindo *mCPP*, em amostras de plasma humano e células sanguíneas. Foram analisadas 7 amostras de plasma humano, de pacientes masculinos que faziam uso do medicamento trazodona, e nestas amostras foram encontradas 380-5841 nmol L⁻¹ de trazodona e 14-237 nmol L⁻¹ de *mCPP*. Para as células sanguíneas trazodona e *mCPP*, os valores encontrados foram 98-634 nmol L⁻¹ e 15-155 nmol L⁻¹, respectivamente. Os autores concluíram que o método reportado se mostrou eficiente para análise destes compostos em amostras biológicas, podendo ser facilmente aplicado em laboratórios clínicos com acesso a um sistema HPLC.

Mercolini e colaboradores (MERCOLINI et al., 2008) também desenvolveram um método para análise de trazadona e *mCPP* em plasma humano. Os analitos foram extraídos da amostra utilizando uma extração em fase sólida e posterior detecção por HPLC-UV. Para *mCPP*, o método apresentou uma faixa linear de 50,89 a 508,45 nmol L⁻¹, com limites de detecção e quantificação (LD e LQ) de 20,34 nmol L⁻¹ e LQ 50,89 nmol L⁻¹, respectivamente. Os autores concluíram que o método é confiável, viável e seletivo, já que nenhum composto endógeno e nem outros medicamentos testados apresentaram interferências na determinação dos analitos. Além

disso, a ampla faixa de resposta permite que, tanto a trazadona como *mCPP*, sejam determinadas mesmo que em concentrações muito baixas.

Um trabalho similar foi apresentado por Ming Yao e colaboradores (YAO et al., 1998), em que determinavam outro antidepressivo, nefazodona e seus metabólitos, incluindo *mCPP*, em amostras de plasma humano empregando cromatografia líquida de alta eficiência com espectrometria de massa (HPLC-MS). Para *mCPP*, o método apresentou um limite de quantificação de $1,84 \text{ ng mL}^{-1}$, mostrando-se sensível, além de ser bastante seletivo, visto que não apresentou interferência apesar da complexidade da matriz, sendo possível determinar e diferenciar o fármaco e seus metabólitos.

A partir dos anos 2000, surgiu interesse nas piperazinas como drogas de abuso e nesse contexto forense foram publicados vários trabalhos a respeito da determinação destas substâncias. Vorce e colaboradores (VORCE et al., 2008) desenvolveram um trabalho, em que BZP e TFMPP, em urina, foram determinadas por GC-MS e cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por espectrometria de massas e ionização por eletrospray (LC-ESI-MS). Uma varredura completa foi feita com GC-MS e detectou-se a presença destes derivados de piperazina em todas as amostras. LC-ESI-MS foi usado para a confirmação dos analitos tendo uma faixa de concentração de $0,10\text{-}5 \text{ mg L}^{-1}$ para BZP e $0,10\text{-}10 \text{ mg L}^{-1}$ para TFMPP. O LD e LQ para ambos os analitos foi de $0,10 \text{ mg L}^{-1}$. A faixa de concentração encontrada nas amostras de urina foi de $13 \text{ a } 429,1 \text{ mg L}^{-1}$ e $0,79 \text{ a } 25,4 \text{ mg L}^{-1}$ para BZP e TFMPP, respectivamente.

Wohlfarth e colaboradores (WOHLFARTH; WEINMANN; DRESEN, 2010) desenvolveram um método para análise de 31 novas *designer drugs*, entre elas os derivados de piperazina como *mCPP*, BZP, TFMPP e MeOPP, em amostras de soro sanguíneo através da técnica de LC-MS/MS. Para estes compostos, os LD encontrados foram de $1,0 \text{ ng mL}^{-1}$ para *mCPP*, $5,0 \text{ ng mL}^{-1}$ para BZP e TFMPP e $2,5 \text{ ng mL}^{-1}$ para MeOPP. Os autores relataram que todos os compostos foram extraídos utilizando extração em fase sólida (SPE) e o método se mostrou seletivo para os testes de todos os analitos em que nove amostras de soro sanguíneos diferentes não

apresentaram interferências de compostos da matriz, metabólitos ou mesmo impurezas.

Barroso et al.(BARROSO et al., 2010) desenvolveram um método sensível e rápido para analisar TFMPP, *m*CPP e MeOPP em cabelo humano. Os analitos foram extraídos das amostras de cabelo mediante uma SPE e derivatizados com (N-metil-N-(trimetilsilil) trifluoroacetamida (MSTFA) com 5% trimetilclorosilano (TMS) e analisados por GC-MS. TFMPP, *m*CPP e MeOPP apresentaram uma faixa linear de 0,05 a 4 ng mL⁻¹ e LQ de 0,05 ng mL⁻¹ para todos os analitos. Segundo os autores, o método pode ser utilizado em análises de rotina para amostras de cabelo humano, já que apresenta boa sensibilidade e especificidade para detectar baixas concentrações dos analitos utilizando apenas 20 mg de amostra.

Devido aos efeitos semelhantes ao MDMA, derivados de piperazina, como *m*CPP podem estar presentes em comprimidos, podendo não ser analisados em exames toxicológicos que apresentam resultados positivos ao MDMA. Assim, Dickson e colaboradores (DICKSON et al., 2010) reportaram um estudo para detecção de BZP, TFMPP e *m*CPP em amostras de urina com resultados positivos para MDMA. Os analitos foram extraídos através de extração líquido-líquido (LLE) seguida por uma derivatização com anidrido pentafluoropropionico (PFPA) e analisados por GC-MS. A curva analítica apresentou uma faixa de concentração de 0,025 a 2 mg L⁻¹, com LD igual a 0,025 mg L⁻¹. Os autores concluíram que em 36% das amostras havia compostos estimulantes diferentes do MDMA, sendo que em 15% das amostras foram encontrados BZP e TFMPP e em apenas 1% das amostras detectou-se a presença de *m*CPP, confirmando a presença de piperazinas em comprimidos de *ecstasy*.

Moreno e colaboradores (MORENO et al., 2012) desenvolveram um método de análise de derivados de piperazina em urina utilizando 100 µL de amostra. Os analitos foram extraídos da amostra através de microextração em sorvente empacotado e analisados por HPLC-DAD. Foram analisados MeOPP, BZP, *m*CPP e TFMPP, sendo que todos os compostos apresentaram uma faixa de concentração de 0,5 a 5 µg L⁻¹ e LQ

igual a $0,5 \mu\text{g L}^{-1}$. O método mostrou-se seletivo, uma vez que não apresentou interferências para nenhum componente da matriz e nem para outras substâncias e seus metabólitos como anfetaminas (MDMA, MDA, entre outros), opiáceos (morfina, codeína, tramadol, etc), cocaína, drogas terapêuticas (por exemplo, trazodona), alcalóides (como a nicotina) e cafeína. Os autores enfatizam que o método desenvolvido pode ser utilizado em laboratórios que realizam análise de urina de rotina para toxicologia clínica e forense já que utiliza um baixo volume de amostra e com tempo de análise menor que 15 minutos e a instrumentação é acessível na maioria dos laboratórios atualmente.

A dificuldade em se analisar *designer drugs* se deve principalmente a versatilidade das modificações feitas nas moléculas e a velocidade com que elas surgem no mercado, sendo que o desenvolvimento de novas drogas é mais rápido que o desenvolvimento de novos métodos para sua identificação. Portanto, para acompanhar a evolução das drogas, é necessário o desenvolvimento de métodos que permitam a correta determinação destes compostos, de maneira mais rápida e efetiva. Uma alternativa, seria o uso de métodos voltamétricos pois estes, em comparação aos cromatográficos requerem um tempo de análise menor e boa sensibilidade.

Apesar de muitas *designers drugs* serem determinadas por métodos voltamétricos, BZP é o único derivado de piperazina analisado por uma técnica eletroquímica. Waddel e colaboradores (WADDELL et al., 2017) estudaram o comportamento eletroquímico da BZP utilizando um eletrodo de pasta de carbono vítreo por SWASV, apresentando um pico anódico em aproximadamente 0,8 V. O método proposto apresentou uma faixa de concentração entre 12 e $68 \mu\text{mol L}^{-1}$ com um LD e LQ iguais a $6 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $20 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. Os limites alcançados pelos autores mostraram-se adequados para determinação de BZP em drogas, uma vez que a dose média em comprimidos, segundo os autores, varia de 50 a 200 mg. O método foi aplicado em uma amostra de Pepsi Cola mostrando que não há interferência desse tipo de matriz na determinação de BZP.

2.2. ELETRODO DE DIAMANTE DOPADO COM BORO

A milhares de anos o diamante é conhecido como um cristal duro, resistente, com brilho atraente e ocorrência natural restrita sendo, desta forma, usado para a fabricação de joias com alto valor comercial. Apenas no século 18, com Antoine Lavoisier, a composição química do diamante foi desvendada e descobriu que se tratava de uma estrutura composta apenas de carbono (BARANAUSKAS, 2000). Posteriormente, com os avanços da ciência, concluiu-se que o diamante é uma forma alotrópica do carbono, com baixa taxa de desgaste, alta capacidade de isolamento elétrico, alta densidade atômica, elevada condutividade térmica, alta dureza e inércia química (SUSSMANN, 2009). Devido a sua alta estabilidade frente a ataques químicos, o diamante é caracterizado como um material praticamente inerte e, por ser naturalmente isolante, não fornece as condições necessárias para fabricações de eletrodos, portanto, não havia interesse nesse material para utilização em eletroquímica (ASMUSSEN; REINHARD, 2002).

Até meados do século 19, a utilização do diamante era restrita principalmente devido a sua baixa ocorrência natural, forçando os cientistas a tentarem sintetizá-lo. Foi durante a década de 50 que pesquisadores da *General Electric* sintetizaram diamante através de grafite, usando altas pressões e temperaturas (HPHT- *high pressure/high temperature*). Apesar do desenvolvimento da síntese HPHT ter sido um grande avanço tecnológico, o alto custo da instrumentação necessária para síntese inviabilizou sua produção em grande escala.

Durante a mesma década, outro método de síntese foi desenvolvido por um pesquisador da *Union Carbide* e este sintetizou filmes de diamante por deposição química a vapor (CVD- *chemical vapor deposition*) usando fluxo de metano sob grade de diamante aquecida ou outro material a base de carbono, porém, esta síntese produziu uma baixa taxa de crescimento, além de formar grandes quantidades de grafite (BUNDY et al., 1955; DE BARROS et al., 2005; SPEAR; DISMUKES; ELECTROCHEMICAL SOCIETY., 1994).

Após muitos anos de pesquisa, atualmente filmes finos de diamante são produzidos principalmente através do método CVD e o interesse em produzir filmes de diamante com características semicondutoras tornou-se crescente. Com os métodos de síntese para produção de diamante, este material passou a ter diversos tipos de aplicações, tanto nos setores mecânicos, ópticos, eletrônicos, médicos, entre outros (DE BARROS et al., 2005).

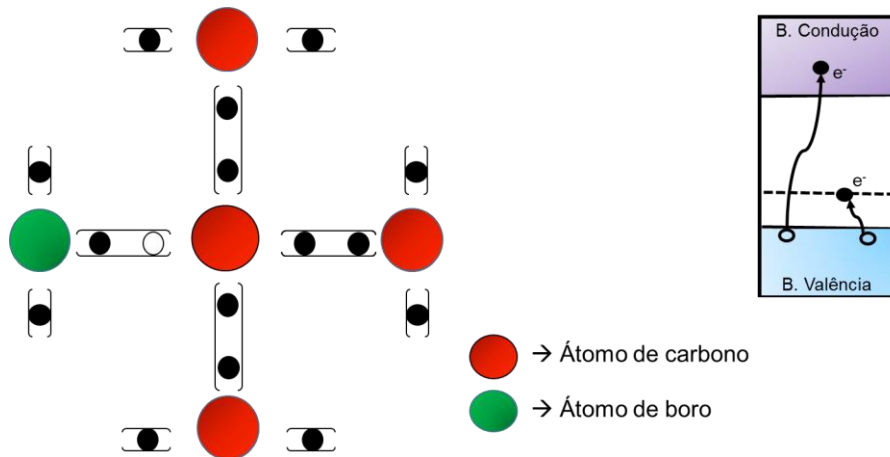
A estrutura do diamante é predominantemente composta por carbono sp^3 , fazendo com que sua condutividade seja baixa comparada com o carbono vítreo, por exemplo, que possui uma estrutura formada predominantemente por duplas ligações conjugadas (sp^2). Naturalmente há impurezas como o boro por exemplo, que quando presentes na estrutura do diamante que o tornam um material semicondutor do tipo p (SVIZZERO, 2006). Devido a estes conhecimentos, Poferl e colaboradores (POFERL; GARDNER; ANGUS, 1973), em 1973, foram os pioneiros a promover o crescimento de filmes finos de diamante dopados com boro empregando a técnica CVD, a partir de uma mistura de B_2H_6/CH_4 usando grãos de diamante natural como substrato.

Fujimori e colaboradores (FUJIMORI; IMAI; DOI, 1986) ao utilizarem silício como substrato na síntese de BDD pelo método CVD, obtiveram filmes com baixa resistividade, próximas da resistividade do carbono vítreo. A variação de dopagem provoca alterações na resistividade do material, sendo que um filme de diamante dopado com altas concentrações de boro possui baixa resistividade e, assim, passa a ter boa condutividade, sendo promissor para uso como eletrodos (MEDEIROS et al., 2016).

O boro é utilizado, pois possui em sua camada de valência 3 elétrons que produzem um excesso de lacunas quando é misturado a rede cristalina do filme de diamante, porque um dos 4 elétrons de valência do diamante não terá onde se ligar. Essa lacuna gerada pela ausência de 1 elétron cria uma carga positiva capaz de conduzir corrente, pois diminui o band-gap – energia necessária para que um elétron passe da banda de valência para a banda de condução - resultando em um material semicondutor,

a partir de uma dopagem do tipo *p*, conforme esquema apresentado na Figura 7 (COMPTON; FOORD; MARKEN, 2003).

Figura 7. Representação esquemática de uma dopagem do tipo *p*.



Fonte: O próprio autor.

O uso do BDD como eletrodo para utilização em eletroquímica só ocorreu quando Pleskov (PLESKOV, 2002) utilizou pela primeira vez, em 1987, um eletrodo de BDD. Este possui diversas vantagens superiores quando comparados ao uso de eletrodos desenvolvidos a partir de outras formas alotrópicas do carbono, como os eletrodos de carbono vítreo, grafite e pasta de carbono. Dentre essas vantagens, destacam-se a ampla faixa de potencial de trabalho em meio aquoso e não aquoso (aproximadamente entre -1,5 V a 2,5 V), não prejudicando respostas eletroquímicas devido às reações de desprendimento de oxigênio e hidrogênio, bem como, alta reprodutibilidade e estabilidade química. Além disso, possui uma alta resistência à corrosão, pequenas correntes residuais e de fundo que levam à uma boa razão sinal/ruído, estabilidade de resposta a longo prazo, assim como transparência óptica, facilitando medidas espectroeletroquímicas (HUPERT et al., 2003; SALAZAR-BANDA et al., 2006).

Assim, o EDDB passou a ser cada vez mais utilizado no desenvolvimento de métodos eletroquímicos e eletroanalíticos, possibilitando alta precisão e estabilidade de resposta, além de proporcionar baixos limites de detecção e quantificação, podendo ser usado para análise de diferentes tipos de amostras como farmacêuticas, biológicas e amostras ambientais

(ANDRADE et al., 2009; BABYAK; SMART, 2004; SALAZAR-BANDA et al., 2006; SONG; SWAIN, 2007).

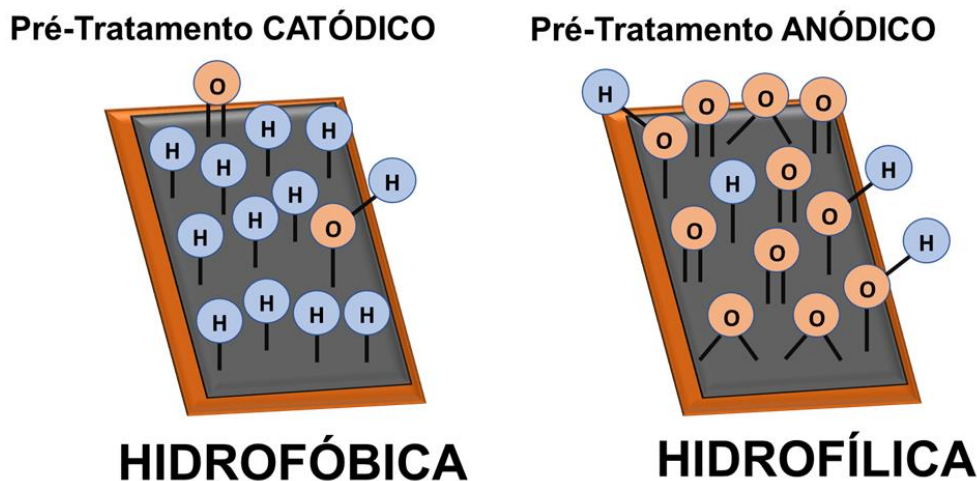
As propriedades eletroquímicas do EDDB estão intimamente ligadas ao tipo de terminação superficial em que se encontra, podendo ser preferencialmente em hidrogênio ou oxigênio. Em geral, os filmes de BDD recém preparados, possuem terminações preferencialmente em hidrogênio, devido a atmosfera rica neste gás durante o processo de produção (KRAFT, 2007; MARTIN, 1999; SWAIN; ANDERSON; ANGUS, 1998). Pleskov e colaboradores (PLESKOV, 2002) descreveram pela primeira vez, o comportamento eletroquímico do EDBB, observando que as terminações superficiais deste eletrodo poderiam ser facilmente alteradas por um pré-tratamento. Após esse estudo, o comportamento eletroquímico do EDBB tem sido muito estudado decorrente das alterações superficiais que podem ser impostas a sua superfície devido ao pré-tratamento químico ou eletroquímico.

Em se tratando dos pré-tratamentos eletroquímicos, quando o EDBB recebe o pré-tratamento anódico, a superfície terminada em hidrogênio é alterada para grupamentos contendo oxigênio, pois devido à alta energia aplicada ocorre a oxidação da água e da superfície do EDDB, promovendo características hidrofílicas ao eletrodo (SANTOS et al., 2013). Segundo Barros et al (DE BARROS et al., 2005), a alteração da superfície no pré-tratamento anódica se dá pois há um aumento da relação oxigênio/carbono na superfície do eletrodo (Figura 8), diminuindo a cinética de transferência de cargas de alguns pares redox, como por exemplo $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{-3/-4}$. Com a diminuição do pH, a reversibilidade da reação de transferência de carga de espécies como essa pode ser aumentada, acarretando em uma diminuição da reversibilidade de transferência eletrônica (GRANGER, 1999). A superfície do diamante pode ser alterada novamente para terminações de hidrogênio fazendo o pré-tratamento catódico.

Para o pré-tratamento catódico, as características hidrofóbicas do eletrodo são restauradas por meio da redução da água, produzindo terminações preferencialmente de hidrogênio na superfície do eletrodo (Figura 8) (DUARTE et al., 2018). Suffredini e colaboradores (SUFFREDINI et al.,

2004) realizaram uma polarização catódica do EDBB (-3 V/30 min em H_2SO_4 0,5 mol L^{-1}) e obtiveram uma melhora significativa na resposta eletroquímica após esse pré-tratamento e, com isso, tiveram melhores limites de detecção para clorofenóis.

Figura 8. Representação esquemática das diferentes terminações superficiais do EDBB.



Fonte: O próprio autor.

Conforme os estudos com EDBB pré-tratado catódicamente ou anódicamente foram sendo relatados, observou-se que a resposta eletroquímica é dependente do tipo de pré-tratamento utilizado e da natureza do analito. Segundo relatos da literatura (BROCENSCHI et al., 2017; SALAMANCA-NETO et al., 2016), para alguns analitos, o pré-tratamento anódico promove um bloqueio das interações que acarreta em uma baixa condutividade, enquanto que o pré-tratamento catódico favorece as análises de diferentes substâncias, pois apresenta alta condutividade, alta reprodutibilidade e uma alta intensidade de corrente. Dessa forma, a escolha do pré-tratamento a ser utilizado dependerá da espécie química estudada.

No âmbito forense, recentemente, o EDBB foi utilizado para determinação de drogas por métodos voltamétricos. Freitas et al. (FREITAS et al., 2017) desenvolveram um método de quantificação de cocaína mediante um sistema de análises de injeção em batelada com voltametria de onda quadrada (BIA-SWV), utilizando o EDBB pré-tratado catódicamente como eletrodo de trabalho. O método desenvolvido apresentou uma faixa linear de concentração

entre 19,78 e 98,89 $\mu\text{mol L}^{-1}$ com LD igual a 0,89 $\mu\text{mol L}^{-1}$. O método desenvolvido é considerado seletivo e rápido para uma triagem de cocaína na presença de adulterantes como benzocaína, cafeína, levamisol, lidocaína, paracetamol, procaína e fenacetina.

Scheel e colaboradores (SCHEEL et al., 2018) desenvolveram um método para determinação de etilona, em drogas ilícitas, por meio de SWV utilizando um EDDB pré-tratado catódicamente. A faixa linear de concentração do método desenvolvido foi de 13 a 88 $\mu\text{mol L}^{-1}$ com LD e LQ de 3,70 e 12,34 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. Segundo os autores, os compostos frequentemente encontrados como diluentes e adulterantes em drogas não interferiram na determinação de etilona, com exceção da cafeína. Contudo, para resolver este problema de interferência, os autores associaram ao EDDB uma extração em fase sólida com cartucho C18 para remoção da cafeína nas amostras. Quando aplicado o método em amostras reais, foram encontradas quantidades baixa de etilona em comparação com a cafeína, mostrando o quão estão sendo adulteradas as drogas no Brasil.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a potencialidade do EDDB para a determinação voltamétrica de 1-(3-clorofenil)piperazina (*mCPP*), visando o desenvolvimento de um método eletroanalítico para sua quantificação.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estudar e caracterizar o comportamento voltamétrico da *mCPP* utilizando o EDDB;

Avaliar o melhor pré-tratamento do EDDB para determinação voltamétrica da *mCPP*;

Estudar o efeito do pH, tipo e concentração do eletrólito;

Avaliar a possível interferência de adulterantes e diluentes usualmente presentes em drogas de rua apreendida;

Otimizar o método e determinar seus parâmetros analíticos, tais como, limite de detecção, limite de quantificação, precisão, seletividade e faixa linear.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. REAGENTES E SOLUÇÕES

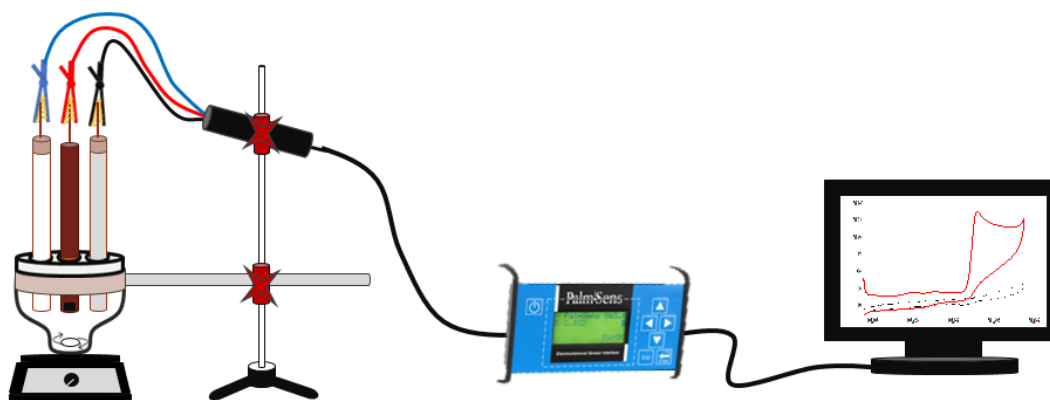
Todos os reagentes usados neste trabalho foram de grau analítico ou HPLC. Cafeína (CAF, $\geq 99,0\%$), fenacetina (PHE, $\geq 98,0\%$), ácido acetilsalicílico (AAS, $\geq 99,0\%$), paracetamol (PAR, $\geq 99,0\%$), lidocaína (LID, $\geq 98,0\%$), procaína (PRO, $\geq 97,0\%$), benzocaína (BEN, $\geq 99,0\%$), cloreto de amônio (NH_4Cl , $\geq 99,5\%$), hidróxido de sódio (NaOH, $\geq 97,0\%$), ácido clorídrico (HCl, $\geq 37,0\%$), dodecil sulfato de sódio (SDS, $\geq 99,0\%$), Triton™ X-114 (TX 114, $\geq 99,0\%$), brometo de cetilpiridínio (CPB, $\geq 98,0\%$), formiato de amônio ($\geq 97,0\%$), cloreto de potássio (KCl, $\geq 99,0\%$), hexacianoferrato de potássio ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, $\geq 99,0\%$) foram adquiridos da Sigma-Aldrich® (St. Louis, USA) e utilizados sem purificação prévia. Ácido sulfúrico (H_2SO_4 , 95,0-97,0%) e metanol (MeOH, $\geq 99,9\%$) foram adquiridos da Merck® (Darmstadt, Alemanha) e Panreac® (Barcelona, Espanha), respectivamente. Os padrões de 1-(3-clorofenil)-piperazina.HCl (*m*CPP, $\geq 99,0\%$), cocaína e d,l-MDMA foram adquiridos da Lipomed® (Arlesheim, Suíça) e utilizados depois de solubilização em metanol. Ácido bórico (H_3BO_3 , $\geq 99,5\%$, Sigma-Aldrich), ácido acético (HAc, $\geq 99,8\%$, Sigma-Aldrich) e ácido fosfórico (H_3PO_4 , $\geq 85,0\%$, Merck®) foram usados para o preparo do tampão Britton-Robinson (BR) através da mistura de volumes apropriados da solução padrão de cada componente e, o pH final da solução foi ajustado com NaOH 50,0% (m/v), de acordo com o desejado. Todas as soluções utilizadas neste estudo foram preparadas com água ultrapura (18,2 MΩ cm) proveniente do sistema ELGA® PURELAB Maxima (Woodridge, IL, USA).

4.2. INSTRUMENTAÇÃO

Foram utilizadas micropipetas volumétricas de volumes variáveis com capacidade máxima de 50, 200, 1000 e 5000 μL , sendo que todas continham ponteiros descartáveis de polietileno. Todas as pesagens foram feitas utilizando balança analítica (Marte, Modelo AY220), com precisão de $\pm 0,1$ mg. As medidas de pH das soluções foram feitas com um pHmetro Metrohm® pH827 lab digital (Herisau, Switzerland).

As medidas eletroquímicas foram realizadas em um potenciostato/galvanostato Palm Instruments BV® PalmSens (Houten, Netherlands), controlado pelo software Palm Instruments BV® PSTrace 4.4 (Houten, Netherlands) em uma célula convencional contendo três eletrodos, em compartimento único, conforme a Figura 9. A célula eletroquímica com capacidade para 10,0 mL foi equipada com uma tampa de Teflon® contendo orifícios para a inserção da amostra e para o posicionamento dos eletrodos de trabalho, referência e auxiliar. Os eletrodos utilizados foram: Ag/AgCl (KCl 3,0 mol L⁻¹) como eletrodo de referência, um eletrodo contendo fio de platina foi utilizado como eletrodo auxiliar e o EDDB (8000 ppm de boro, área geométrica de 0,27 cm²; produzido pela NeoCat®, Suíça) foi empregado como eletrodo de trabalho (Figura 10). O agitador magnético (Modelo 751, Fisatom®, São Paulo, Brasil) foi utilizado para mistura e homogeneização da solução entre cada medida.

Figura 9. Representação esquemática da célula eletroquímica utilizada nas medidas voltamétricas. (Linha preta- eletrodo auxiliar, linha azul- eletrodo de referência e linha vermelha- eletrodo de trabalho).



Fonte: O próprio autor.

Figura 10. Fotografia do EDDB utilizado nas medidas voltamétricas deste trabalho.



Fonte: O próprio autor.

Um Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência Shimadzu LC-20AD/T LPGE KIT com detector de arranjo de diodos (DAD) (Tokyo, Japan)

equipado com uma coluna cromatográfica C18 (Phenomenex[®], 250 mm x 4,6 mm e tamanho de partícula de 5 µm), protegida por uma coluna de guarda C18 (Phenomenex[®], 4,0 mm x 3,0 mm e tamanho de partículas de 5 µm) foi usado como técnica de referência para checar a exatidão do método. As amostras simuladas foram injetadas manualmente usando um volume de injeção de 20 µL e o comprimento de onda avaliado foi de 208 nm. A fase móvel foi constituída por 5 mmol L⁻¹ de formiato de amônio (pH 6,4) e metanol (55:45, v/v), usando o modo isocrático a uma taxa de fluxo de 0,8 mL min⁻¹. Mais detalhes sobre as condições para determinação de *mCPP* por HPLC-DAD podem ser encontrados em (MORENO et al., 2012).

4.3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

4.3.1. Pré-tratamentos aplicados à superfície do EDDB

Para investigar os diferentes comportamentos eletroquímicos do EDDB frente a *mCPP*, além de limpar a superfície do eletrodo com água, foram realizados dois diferentes tipos de pré-tratamento eletroquímico no EDDB. No estudo do pré-tratamento anódico (PtA) por cronoamperometria, foi aplicado uma corrente de 30,0 mA cm⁻² durante um tempo de 30 s, enquanto no estudo do pré-tratamento catódico (PtC), a corrente aplicada foi de -30,0 mA cm⁻² durante 150 s, ambos realizados em uma solução de H₂SO₄ 0,5 mol L⁻¹ (SCHEEL et al., 2018). Posteriormente, o eletrodo foi ciclado 20 vezes em H₂SO₄ 0,5 mol L⁻¹ usando uma região de potencial de -0,1 a 1,5 V com 50,0 mV s⁻¹ para obtenção de reprodutibilidade das respostas.

4.3.2. Estudo do comportamento voltamétrico da *mCPP* sobre o EDDB e desenvolvimento dos procedimentos eletroanalíticos

As medidas eletroquímicas foram realizadas em uma cela eletroquímica com capacidade de 10,0 mL e as soluções aquosas de *mCPP* foram obtidas a partir de alíquotas de uma solução estoque de *mCPP* de 5,1 mmol L⁻¹, preparada em metanol. Entre as medidas eletroquímicas, a solução foi homogeneizada por agitação magnética por 30 s.

A área eletroativa do EDDB e ECV foram determinadas empregando a técnica de voltametria cíclica em solução de hexacianoferrato de

potássio 5 mmol L⁻¹, sendo este uma sonda eletroquímica com perfil eletroquímico reversível e coeficiente de difusão em KCl 0,10 mol L⁻¹ conhecido. Deste modo, variou-se a velocidade de varredura, e a partir de da relação linear entre a raiz quadrada da velocidade de varredura e a corrente, com base na equação de Randles-Sevick, foi possível determinar a área eletroativa de ambos os eletrodos.

Os estudos iniciais de caracterização do comportamento voltamétrico da *mCPP*, bem como o melhor pré-tratamento eletroquímico foram feitos utilizando a técnica de voltametria cíclica (*Cyclic voltammetry*, CV), seguindo os parâmetros instrumentais: velocidade de varredura de 50,0 mV s⁻¹, incremento de potencial de 5,0 mV e uma janela de potencial de -0,1 V até 1,5 V, em solução eletrolítica de H₂SO₄ 0,5 mol L⁻¹.

Por meio de CV, verificou-se a influência da velocidade de varredura na oxidação da *mCPP*, variando a velocidade de varredura de 10,0 a 100,0 mV s⁻¹ e com base na equação de Randles-Sevick avaliou se a eletrooxidação da *mCPP* é controlada por difusão ou adsorção.

O efeito do pH, tipo e concentração do eletrólito suporte foram avaliados no comportamento eletroquímico da *mCPP*, utilizando a técnica de voltametria de onda quadrada (*Square-wave voltammetry*, SWV) sob frequência (*f*) de 13 Hz, amplitude de pulso (AP) igual a 50 mV e o incremento de potencial de 10 mV) (WADDELL et al., 2017). Os experimentos de otimização do pH foram realizados em tampão Britton-Robinson (BR) dentro de uma faixa de pH de 2,0 a 10,0. Além do tampão BR, o tampão amoniacal também foi avaliado como eletrólito suporte. Posteriormente, a concentração do eletrólito suporte selecionado foi estudado, variando a concentração de 0,05 mol L⁻¹ a 0,5 mol L⁻¹. O tipo de eletrólito suporte e sua concentração foram otimizados univariadamente.

Os parâmetros operacionais das técnicas de voltametria de pulso diferencial (*Differential pulse voltammetry*, DPV) e voltametria de onda quadrada (*Square-wave voltammetry*, SWV) foram otimizados utilizando matriz de Doehlert para três variáveis. As variáveis analisadas para DPV foram a

amplitude de pulso (E_{pulso}) (mV), o tempo de pulso (t_{pulso}) (ms) e velocidade de varredura (VV) (mV s^{-1}). Para SWV as variáveis analisadas foram frequência (F) (Hz), incremento de potencial (IP) (mV) e amplitude de pulso (AP) (mV). Todos os dados foram processados usando o software STATISTICA 6.0. A fim de verificar se os modelos matemáticos dos parâmetros estudados, obtidos com o planejamento da Matriz de Doehlert possuíam pontos críticos de máximo, empregou-se o critério de Lagrange. Segundo a literatura (CAMPOS; CASSELLA, 2018; FERREIRA et al., 2004; OLIVEIRA SOUZA; TARLEY, 2008; TARLEY et al., 2004), o critério de Lagrange permite identificar os pontos críticos, baseado no determinante de Hessian da equação de segundo grau do modelo predito. Para que um modelo matemático de um sistema de três fatores possua apenas um único ponto estacionário (A_0, B_0, C_0), são possíveis quatro situações: 1- Não existe nenhuma informação: $\Delta_2 = 0$; 2- Máximo relativo: $\Delta_1 < 0, \Delta_2 > 0, \Delta_3 < 0$; 3- Mínimo relativo: $\Delta_1 > 0, \Delta_2 > 0, \Delta_3 > 0$; 4- Ponto de sela: Nenhuma das situações acima. Onde:

$$\Delta_1 = \frac{\partial^2 R}{\partial A^2}; \Delta_2 = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 R}{\partial A^2} & \frac{\partial^2 R}{\partial A \partial B} \\ \frac{\partial^2 R}{\partial B \partial A} & \frac{\partial^2 R}{\partial B^2} \end{pmatrix}; \Delta_3 = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 R}{\partial A^2} & \frac{\partial^2 R}{\partial A \partial B} & \frac{\partial^2 R}{\partial A \partial C} \\ \frac{\partial^2 R}{\partial B \partial A} & \frac{\partial^2 R}{\partial B^2} & \frac{\partial^2 R}{\partial B \partial C} \\ \frac{\partial^2 R}{\partial C \partial A} & \frac{\partial^2 R}{\partial C \partial B} & \frac{\partial^2 R}{\partial C^2} \end{pmatrix}$$

Após otimização do sistema, foram construídas curvas analíticas obtidas por meio de adições sucessivas de alíquotas da solução padrão na célula eletroquímica contendo o eletrólito de suporte. Os limites de detecção (LD, $3\text{std}/m$) e quantificação (LQ, $10\text{std}/m$) foram calculados de acordo com as equações indicadas pela IUPAC (BRUNI; VELHO; OLIVEIRA, 2012; ICH, 2005; LONG; WINEFORDNER, 1983), em que *std* corresponde ao desvio padrão da média aritmética da corrente de 10 brancos medidos no mesmo potencial de pico de oxidação do analito e, *m* corresponde ao valor do coeficiente angular da curva analítica. A precisão intra-dia ($n=10$) e inter-dia ($n=2$, dois dias) foi avaliada mediante a medidas voltamétricas consecutivas de três concentrações diferentes da *m*CPP presentes na curva analítica, sendo elas 35, 100,0 e 180,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

4.3.3. Estudo de interferentes

As medidas para determinações de possíveis interferentes foram efetuadas nas condições otimizadas do método. As substâncias analisadas como possíveis interferentes do método proposto foram lidocaína (LID), paracetamol (PAR), ácido acetilsalicílico (AAs), cafeína (CAF), benzocaína (BEN), procaína (PRO), fenacetina (PHE), cocaína (COC) e 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA). Cada um dos possíveis interferentes foi adicionado à solução padrão de *m*CPP em uma razão molar 2,5 menor que a concentração da piperazina ($100 \mu\text{mol L}^{-1}$: $40 \mu\text{mol L}^{-1}$).

Foi avaliado o efeito do pH com intuito de fornecer a melhor separação dos picos entre *m*CPP e interferente, utilizando tampão BR $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ em uma faixa de pH de 2,0 a 10,0. O uso de surfactante visando a separação dos picos em uma análise simultânea entre *m*CPP e o interferente também foi avaliado, sendo estudados os surfactantes Triton X-114, SDS e CPB. A concentração do surfactante para uma solução binária entre *m*CPP e interferente foi avaliada em uma faixa de $50,0$ a $700,0 \mu\text{mol L}^{-1}$.

Amostras sintéticas foram preparadas de modo a conter 10 mg de *m*CPP em solução, tendo em visto este ser um valor geralmente encontrado em comprimidos apreendidos (BOSSONG et al., 2010; KOVALEVA et al., 2008). Assim, foi preparada 10 mL de solução em MeOH contendo 10 mg de *m*CPP e 40 mg dos interferentes PAR, BEN, PHE, PRO e MDMA. Um volume de $79 \mu\text{L}$ desta solução foi transferido para a cela eletroquímica contendo 10 mL de tampão BR $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 10,0) e $550 \mu\text{mol L}^{-1}$ SDS, e então feito a análise com o método desenvolvido. A determinação da concentração de *m*CPP na amostra simulada foi feita empregando uma curva de adição de padrão.

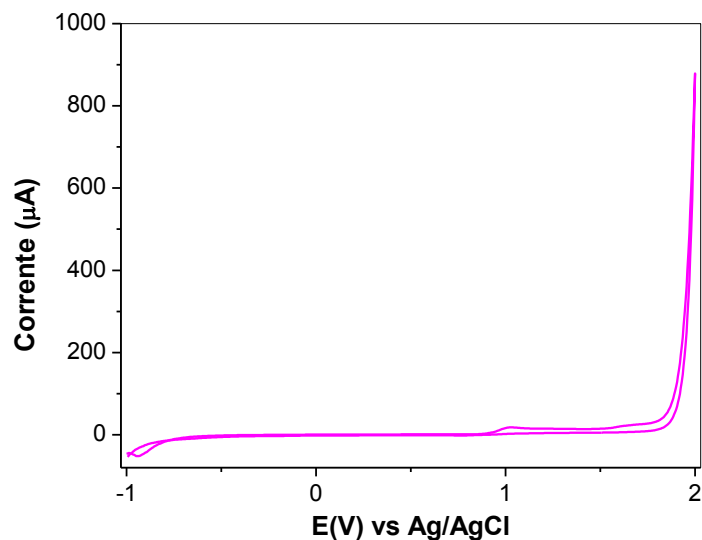
Para análise cromatográfica, $79 \mu\text{L}$ da solução estoque da amostra foram dissolvidos em 10 mL de fase móvel consistindo de formiato de amônio 5 mmol L^{-1} (pH 6,4) e MeOH (55:45, v/v), filtrado com filtro de polipropileno hidrofílico ($0,2 \mu\text{m}$) e injetado diretamente no sistema cromatográfico. De maneira similar ao método eletroquímico, a determinação da concentração de *m*CPP na amostra simulada foi feita empregando uma curva de adição de padrão.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

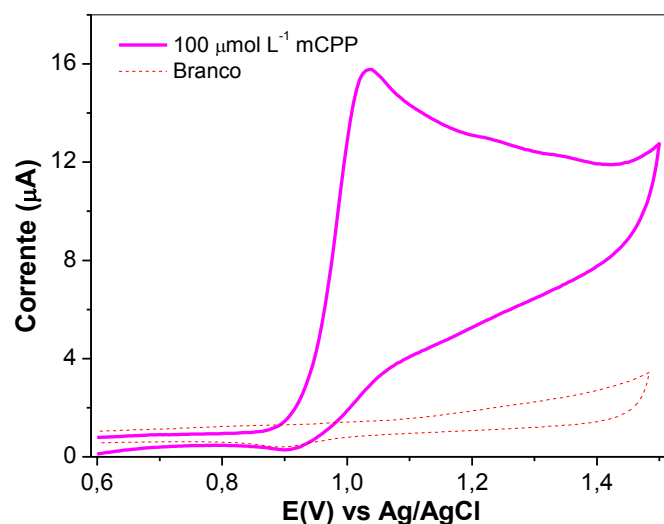
5.1. AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO ELETROQUÍMICO DA *mCPP* EM DIFERENTES PRÉ-TRATAMENTOS ELETROQUÍMICOS APLICADOS AO EDDB

Inicialmente, foram realizados experimentos com a técnica de voltametria cíclica (CV) para avaliar o comportamento eletroquímico da *mCPP* utilizando o EDDB. Os resultados apresentados na Figura 4, revelam o comportamento voltamétrico de $100,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ *mCPP* em H_2SO_4 $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ no intervalo de potencial de $-1,0 \text{ V}$ à $2,0 \text{ V}$, Figura 11A, com resposta eletroativa no sentido anódico de varredura, ou seja, há presença de um pico anódico bem definido em $+1,02 \text{ V vs Ag/AgCl (KCl } 3,0 \text{ mol L}^{-1})$ para eletrooxidação da *mCPP*. Para uma melhor visualização e definição do pico voltamétrico, a janela de potencial estudada foi diminuída para $0,6 \text{ V}$ até $1,5 \text{ V}$ (Figura 11B). Além disso, dentro das condições estudadas, o analito não apresentou nenhum pico catódico no sentido reverso de varredura, possivelmente devido ao produto formado não ser eletroativo na faixa de potencial estudada. Com isso, a *mCPP* apresenta características típicas de um processo de eletrooxidação irreversível.

Figura 11. Voltamogramas cíclicos empregando EDDB em (A) na presença de *m*CPP 100,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (faixa de potencial: -1,0 V a 2,0 V) e em (B) na ausência (linha pontilhada) e na presença (linha sólida) de *m*CPP 100,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (faixa de potencial: 0,6 V a 1,5 V), em H_2SO_4 0,5 mol L^{-1} . 1º ciclo e velocidade de varredura de 50,0 mV s^{-1} .



(A)



(B)

Um eletrodo de carbono vítreo comercial (ECV) foi usado para comparar o desempenho eletroanalítico do EDDB na oxidação da *m*CPP, como mostrado na Figura 12. No ECV, a *m*CPP apresenta um pico de oxidação em +0,95 V vs Ag/AgCl (KCl 3,0 mol L^{-1}), sem a presença de picos de redução, da mesma forma do EDDB. Um comportamento semelhante é descrito na literatura para BZP (WADDELL et al., 2017), em que a molécula apresenta um potencial de pico anódico em aproximadamente +0,80 V vs Ag/AgCl (KCl 3,0 mol L^{-1}).

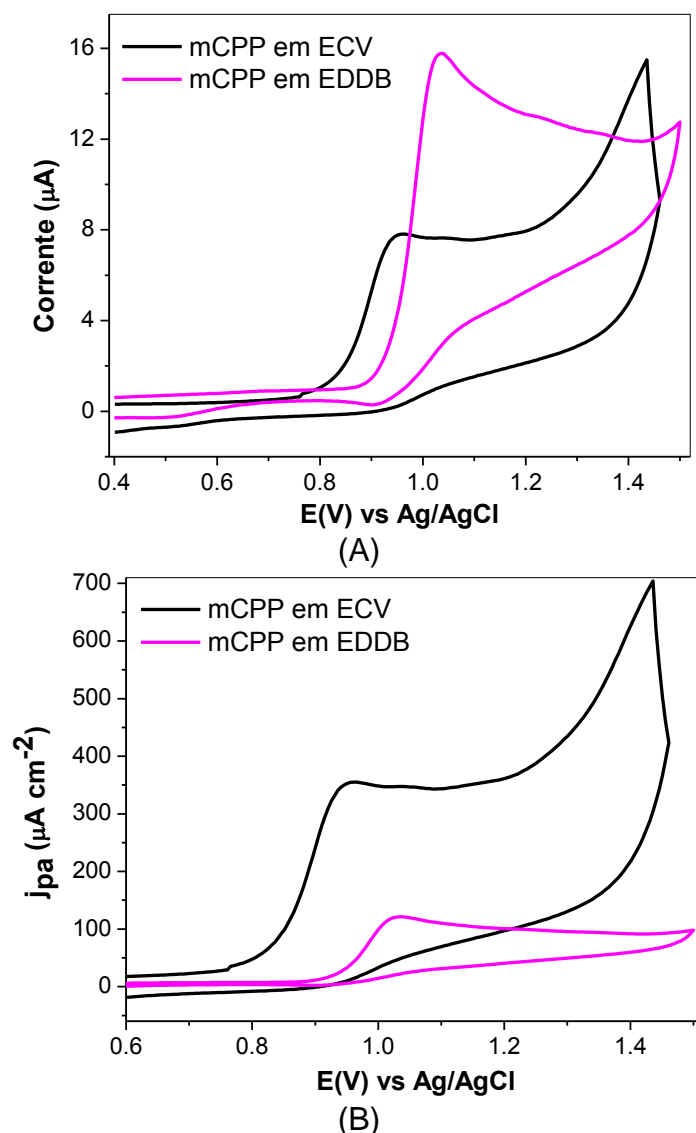
Para um melhor entendimento sobre o desempenho dos eletrodos de EDDB e CV, foram calculadas as áreas eletroativas destes eletrodos empregando VC com base na Equação de Randles-Sevick (1) utilizando um par redox modelo ($[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}/[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$) de uma solução de $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ 5 mmol L⁻¹ em KCl 1 molL⁻¹,

$$I_p = (2,69 \cdot 10^5) n^{3/2} A D_0^{1/2} C_0 v^{1/2} \quad (1)$$

em que I_p é a corrente de pico anódica ou catódica, A é a área eletroativa do eletrodo (cm²), C_0 é a concentração (5 μmol cm⁻³) da molécula sonda ($\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$), v é a velocidade de varredura utilizada no experimento e D_0 é o coeficiente difusional (7,60x10⁻⁶ cm² s⁻¹) (DUARTE; KUBOTA; TARLEY, 2012; KONOPKA; MCDUFFIE, 1970) e n é o número de elétrons envolvidos na reação (1). Neste experimento, a velocidade de varredura foi variada de 10 a 100 mV s⁻¹, em que utilizando o coeficiente angular da relação linear entre I_p vs $v^{1/2}$ (Figura A1 e A2) foi possível estimar a área eletroativa dos eletrodos como 0,022 cm² para o ECV e 0,13 cm² para o EDDB.

Observando os voltamogramas obtidos na Figura 12A, fica claro o excelente desempenho do EDDB frente ao ECV, devido sua corrente de pico anódica (I_{pa}) ser aproximadamente 3 vezes superior à exibida pelo ECV (11,99 μA e 4,24 μA, respectivamente). Ao se comparar os voltamogramas em termos de densidade de corrente (Figura 12B), o ECV apresenta uma melhor resposta em comparação do EDDB, visto que este apresenta área eletroativa de 0,022 cm², enquanto a área eletroativa do EDDB é de 0,13 cm². Embora isso ocorra, em termos analíticos a intensidade de corrente é o mais importante, apesar da área ser elevada. Outro aspecto importante e que deve ser mencionado, é que a corrente capacitiva para o EDDB é menor levando a melhor relação sinal ruído, comparado com o ECV.

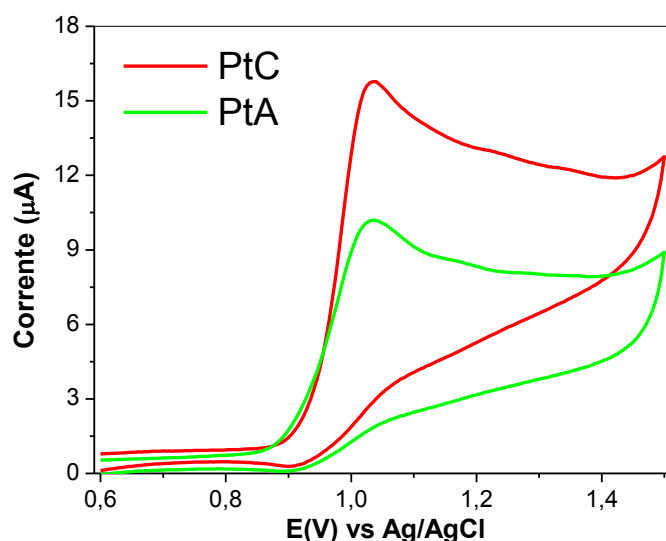
Figura 12. Voltamogramas cíclicos empregando EDDB pré-tratado catodicamente e ECV em termos de (A) corrente (μA) e (B) densidade de corrente ($\mu\text{A cm}^{-2}$). Condições experimentais: *m*CPP 100,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$; eletrólito H_2SO_4 0,5 mol L^{-1} e velocidade de varredura de 50,0 mV s^{-1} .



A influência do pré-tratamento eletroquímico da superfície do EDDB no processo de oxidação da *m*CPP também foi estudada, uma vez que o comportamento deste eletrodo depende de sua terminação superficial (oxigênio ou hidrogênio) e esta pode ser mudada através de uma polarização eletroquímica (BROCENSCHI et al., 2017; DUARTE et al., 2018; MEDEIROS et al., 2016). Este tipo de pré-tratamento, de acordo com a literatura, pode melhorar a interação do analito com a superfície do EDDB levando a um aumento na intensidade de pico e consequentemente, a um aumento de sensibilidade, sendo que segundo dados na literatura, a melhor resposta para

muitos compostos orgânicos é obtida quando se tem o EDDB com uma superfície apolar, ou seja, quando a superfície está pré-tratada catódicamente, com predominância de terminações de hidrogênio (BROCENSCHI et al., 2014, 2016). Diante do exposto, na Figura 13, são apresentados os voltamogramas cíclicos para a *m*CPP obtidos com o EDDB quando foi aplicado o pré-tratamento anódico (PtA) e o pré-tratamento catódico (PtC), conforme descritos na seção 3.3.1.

Figura 13. Voltamogramas cíclicos obtidos empregando EDDB com diferentes pré-tratamentos: pré-tratamento anódico (PtA) e pré-tratamento catódico (PtC) em *m*CPP 100,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, H_2SO_4 0,50 mol L^{-1} , velocidade de varredura de 50,0 mV s^{-1} .



Como observado, o EDDB pré-tratado catódicamente apresenta intensidade de corrente de pico duas vezes maior do que a obtida para o pré-tratamento anódico (11,4 μA e 6,9 μA , respectivamente). Melhorias na precisão das análises ($n=10$) também foram evidenciadas, visto que o PtC apresenta desvio padrão de 2,89% enquanto o PtA apresenta 11,77%. Deste modo, optou-se por trabalhar com o EDDB pré-tratado catódicamente (EDDB-PtC), realizando-se no início de cada dia de trabalho um pré-tratamento anódico (PtA) (30 mA cm^{-2} , 30 s) seguido de um pré-tratamento catódico (PtC) (-30 mA cm^{-2} , 150 s). A polarização anódica, neste caso, foi utilizada para oxidar eventuais compostos orgânicos contaminantes presentes na superfície do eletrodo, visto que esta polarização promove a geração de radicais hidroxilas (não eletroativos) na superfície eletródica (Equação 2) capazes de eliminar impurezas ali presentes (COLEDAM et al., 2014; MURUGANANTHAN

et al., 2007; SÁNCHEZ-CARRETERO et al., 2011; YOSHIHARA; MURUGANANTHAN, 2009).



O tempo de PtC foi cinco vezes maior que o usado no PtA a fim de garantir a eficiência da polarização. Essa polarização catódica, segundo Rossi et al. (ROSSI et al., 2003), gera a formação de terminações carbono-hidrogênio que facilitam a ocorrência do processo de transferência de carga e, conseqüentemente, aumentam a condutividade elétrica do EDDB e assim há um aumento da resposta do analito.

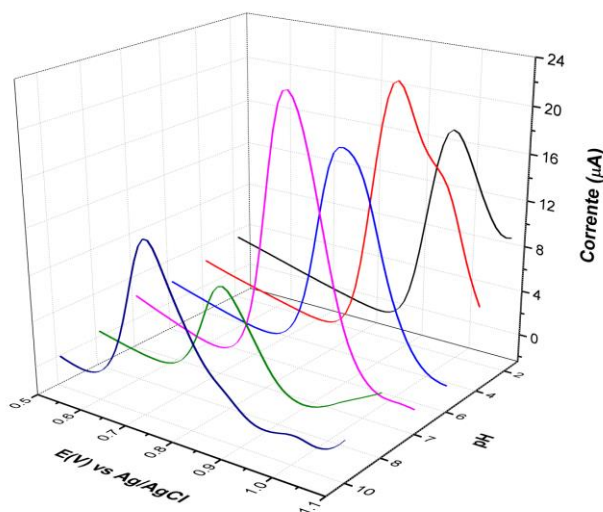
Estes resultados vão de acordo com a literatura, em que o EDDB-PtC é utilizado para quantificação de diferentes analitos como as drogas etilona (SCHEEL et al., 2018) e cocaína (FREITAS et al., 2017), os fármacos amitriptilina (DUARTE et al., 2014), metropolol (SALAMANCA-NETO et al., 2016), tadalafila (SARTORI et al., 2017), furosemida (MEDEIROS et al., 2016), bem como herbicidas (DUARTE et al., 2018) e diversas outras moléculas orgânicas. O pré-tratamento confere ainda, segundo dados reportados por SUFFREDINI et al. (SUFFREDINI et al., 2004), uma melhor reprodutibilidade e confiabilidade dos resultados, além de uma diminuição de limites de detecção para grande parte das moléculas orgânicas.

Apesar do avanço nos estudos sobre o comportamento eletroquímico do EDDB e a influência dos diferentes pré-tratamentos (GIRARD et al., 2007; SALAZAR-BANDA et al., 2006; SUFFREDINI et al., 2004), ainda não há um esclarecimento satisfatório quanto a interpretação das interações da superfície do EDDB pré-tratado e as características do analito. Entretanto, acredita-se que os grupos hidroxila, carbonila e éter formadas após o PtA se estabilizem mais facilmente quando comparado com a superfície terminada preferencialmente em hidrogênio após o PtC (CODOGNOTO; MACHADO; AVACA, 2002; WEI et al., 2008; ZHANG et al., 2008). A presença destes grupos diminui a condutividade e torna a superfície mais hidrofílica, dificultando a eletrooxidação de moléculas que apresentam características hidrofóbicas (PECKOVÁ; MUSILOVÁ; BAREK, 2009).

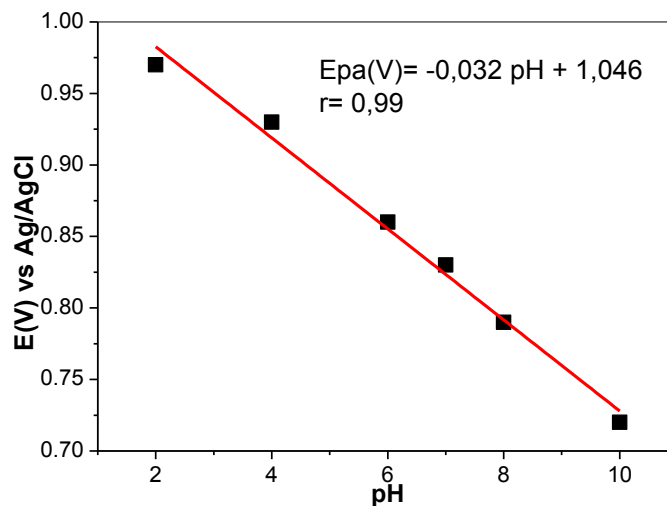
5.2. EFEITO DO PH, TIPO E CONCENTRAÇÃO DO ELETRÓLITO SUPORE NO COMPORTAMENTO VOLTAMÉTRICO DA *m*CPP

O pH de uma solução pode influenciar tanto na magnitude de corrente como no potencial de eletrooxidação do analito. Assim, empregando a técnica de voltametria de onda quadrada (SWV) ($f = 13$ Hz; $a = 50$ mV; $\Delta E_s = 10$ mV) (WADDELL et al., 2017), foi feito um estudo para avaliar o efeito do pH no perfil voltamétrico de *m*CPP $100,0 \mu\text{mol L}^{-1}$. O estudo foi realizado tendo como eletrólito suporte tampão Britton-Robinson (BR) $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ em valores de pH de 2,0 à 10,0, pois, por apresentar uma ampla faixa tamponante (de 2,0 a 12,0), este eletrólito permite avaliar a influência de diferentes meios, como ácidos, básicos e/ou neutros (BRITTON; ROBINSON, 1931). Valores de pH superiores a 10,0 foram evitados pois, de acordo com a literatura, soluções aquosas alcalinas podem alterar a morfologia da superfície do EDDB, podendo resultar na degradação do substrato de silício (GRIESBACH et al., 2005; LEVENT; YARDIM; ŞENTÜRK, 2014).

Figura 14. Voltamogramas de onda quadrada empregando EDDB pré-tratado catódicamente em solução de $100,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ de *m*CPP em (A) diferentes concentrações de pH e (B) Dependência do pH com o potencial de pico anódico, Tampão BR $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ ($f = 13$ Hz; $a = 50$ mV; $\Delta E_s = 10$ mV).



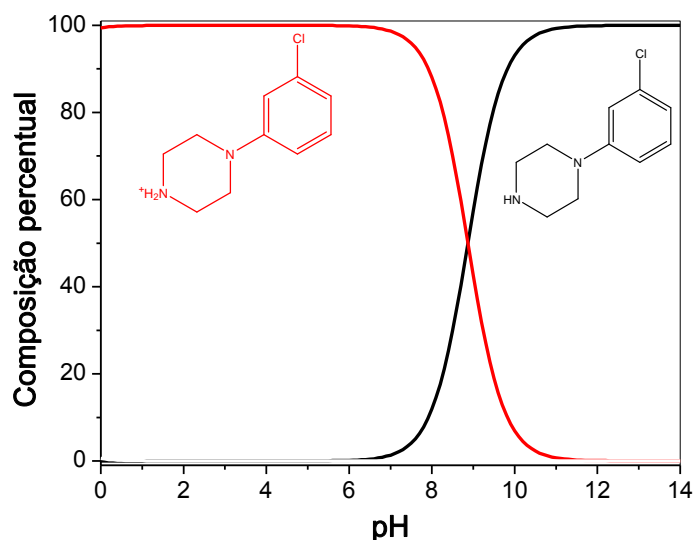
(A)



(B)

De acordo com os voltamogramas mostrados na Figura 14, observa-se que o potencial de oxidação da *m*CPP desloca-se para potenciais menos positivos com o aumento do pH. Assim, considerando o diagrama da distribuição das espécies apresentados na Figura 15, à medida que aumenta o pH, a molécula de *m*CPP vai se desprotonando (pK_a 8,87 (CHEMICALIZE FEATURES, [s.d.])), ficando mais hidrofóbica e, muito provavelmente apresentando maior interação com a superfície do eletrodo pré-tratado catódicamente.

Figura 15. Distribuição das espécies de *m*CPP em função do pH.



Fonte: Adaptado do Chemicalize (CHEMICALIZE FEATURES, [s.d.]).

Um comportamento similar foi relatado por Waddell e colaboradores (WADDELL et al., 2017) para BZP, em que houve um

deslocamento do Epa para valores menos positivos à medida que se aumentou o pH, sendo escolhido o pH 9,5 como ótimo, uma vez que o valor de pKa para esta molécula era de 9,5. Portanto, o pH 10,0 foi escolhido para análises posteriores, pois neste pH é obtido o menor valor de Epa, o que confere melhor seletividade ao método, conforme será apresentado nos estudos dos interferentes, além de possuir uma Ipa satisfatória.

O deslocamento do potencial para valores menos positivos com o aumento do pH segue um comportamento linear bem definido no intervalo de pH entre 2,0 e 10,0, representada pela equação Epa (V) = -0,032 pH + 1,046 (R²=0,99), como apresentado na Figura 14B. Este comportamento sugere uma dependência protônica na eletrooxidação da mCPP seguindo um comportamento Nerstiniano, ou seja, no processo de oxidação a perda de elétrons é acompanhada pela perda de prótons (HUDARI et al., 2013; LOURENCAO et al., 2016; WADDELL et al., 2017; WANG, 2006). Com o coeficiente angular de -32 mV pH⁻¹ pode-se estabelecer que essa dependência protônica seja de 2:1, visto que segundo a literatura e como deduzido pela Equação 3, uma oxidação envolvendo dois elétrons e transferência de um próton possui um valor teórico de -30 mV pH⁻¹ (BARD; FAULKNER, 1980; GOSSER, 1993; LEVENT; YARDIM; ŞENTÜRK, 2014; PACHECO et al., 2013; PLETCHER et al., 2002; SMITH et al., 2014b).

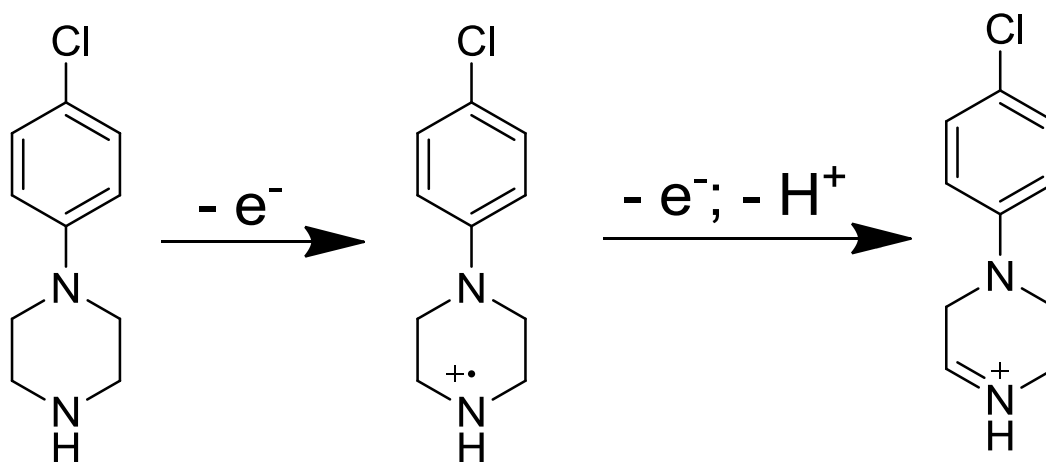
$$E = E^{\circ} - 2,303 \frac{mRT}{nF} \text{pH} \quad (3)$$

em que, E e E° é o potencial e potencial padrão da reação, respectivamente; R é a constante dos gases ideais (8,314 J K⁻¹ mol⁻¹), T é a Temperatura ambiente em Kelvin (298,15 K), m e n é o número de prótons e elétrons envolvidos na reação de oxidação, respectivamente.

Com base na literatura, pode-se sugerir que a oxidação ocorre no grupamento amino ao invés do anel aromático, conforme já relatado para outra piperazina (WADDELL et al., 2017). Assim, propõem-se que durante a eletrooxidação, a mCPP perde um elétron para gerar um cátion radical e sofre uma oxidação adicional gerando a mCPP oxidada com um processo que

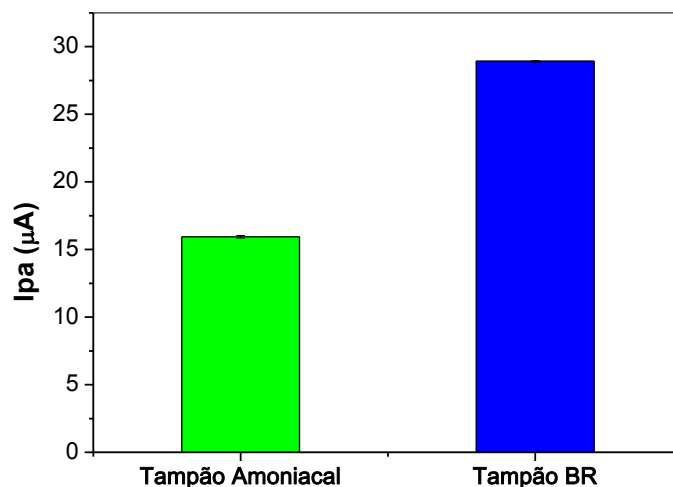
envolve dois elétrons e um próton. O mecanismo baseado para esta reação é mostrado na Figura 16 (LEVENT; YARDIM; ŞENTÜRK, 2014).

Figura 16. Esquema de mecanismo proposto para oxidação de *m*CPP na superfície do EDDB pré-tratado catódicamente.



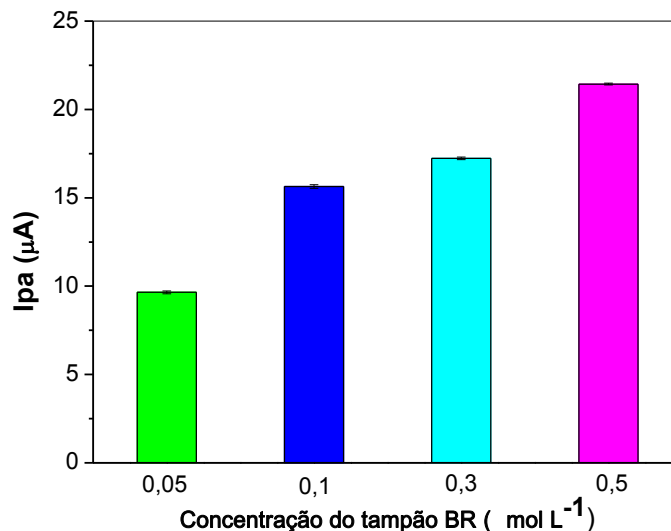
Após a seleção do pH 10,0 para as medidas voltamétricas, foi avaliado o efeito do eletrólito suporte na determinação eletroquímica da *m*CPP. A natureza do eletrólito suporte pode determinar a estrutura da dupla camada elétrica e conseqüentemente influenciar diretamente na intensidade de I_{pa} , bem como a cinética do processo eletródico, termodinâmica e o transporte de massa na célula eletroquímica (AGOSTINHO et al., 2004; PYSAREVSKA et al., 2018). Para este estudo, além do tampão BR foi utilizado o tampão amoniacal, o qual apresenta uma faixa tamponante entre pH 8,3 até 10,8 (PERRIN; DEMPSEY, 1974). Como ilustrado na Figura 17, o Tampão BR pH 10,0, proporcionou a obtenção de um sinal analítico duas vezes maior que o tampão amoniacal, bem como uma corrente de fundo menor, sendo então, o tampão BR pH 10,0 mantido para análises subsequentes, pois uma maior I_{pa} indica uma maior sensibilidade da metodologia eletroanalítica em desenvolvimento.

Figura 17. Efeito da influência do Tampão BR e Tampão Amoniaca, ambos em pH 10,0 e concentração de $0,5 \text{ mol L}^{-1}$, na eletroxidação da *mCPP* sobre EDDB-PtC. Condições voltamétricas: $f = 13,0 \text{ Hz}$; $a = 50,0 \text{ mV}$; $\Delta E_s = 10,0 \text{ mV}$, $n=3$.



Visando intensificar a resposta analítica para eletroxidação da *mCPP*, foi realizado a otimização da concentração do eletrólito suporte utilizando a técnica de SWV ($f = 13 \text{ Hz}$; $a = 50 \text{ mV}$; $\Delta E_s = 10 \text{ mV}$) (WADDELL et al., 2017) empregando soluções com diferentes concentrações ($0,05$; $0,1$; $0,3$ e $0,5 \text{ mol L}^{-1}$) de tampão BR pH 10,0 na presença de $100,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ *mCPP*. Conforme a Figura 18, a I_{pa} sofreu um aumento à medida que a concentração do eletrólito suporte (tampão BR) foi aumentada. Concentrações superiores a $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ para o tampão BR não foram estudadas devido à baixa solubilidade do mesmo em altas concentrações (PERRIN; DEMPSEY, 1974). Assim, a concentração de $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ foi adotada como o valor ótimo para os demais experimentos.

Figura 18. Avaliação do efeito da concentração do eletrólito de suporte Tampão BR pH 10,0 na eletroxidação da *m*CPP sobre EDDB-PtC. Condições voltamétricas: $f = 13,0$ Hz; $a = 50,0$ mV; $\Delta E_s = 10,0$ mV, $n=3$.



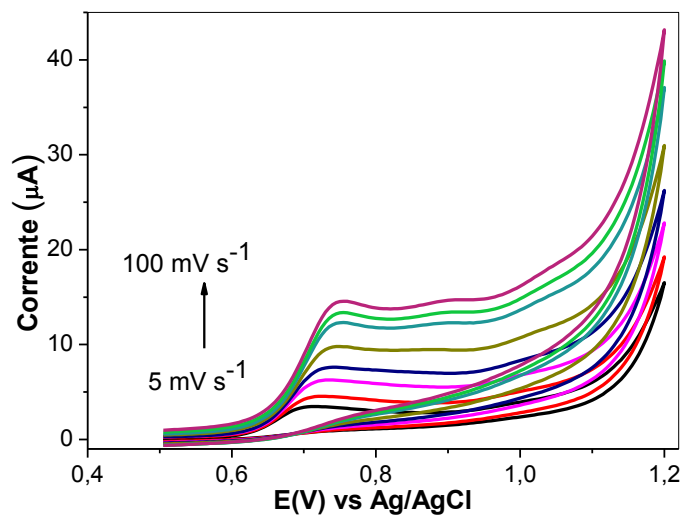
5.3. INFLUÊNCIA DA VELOCIDADE DE VARREDURA NO COMPORTAMENTO ELETROQUÍMICO DA *m*CPP

O efeito da velocidade de varredura sobre o comportamento eletroquímico da *m*CPP foi avaliado de 5,0 a 100,0 mV s⁻¹. Segundo a Equação de Randles-Sevick para sistemas irreversíveis (4) (BARD; FAULKNER, 1980; GOSSER, 1993; PLETCHER et al., 2002; WANG, 2006), através da relação linear entre corrente de pico e raiz quadrada da velocidade de varredura é possível identificar se a etapa limitante do processo de eletroxidação é controlada por difusão ou adsorção. A Figura 19 apresenta os voltamogramas obtidos neste estudo, bem como os gráficos construídos para I_{pa} vs $v^{1/2}$ (mV s⁻¹)^{1/2} e $\log I_{pa}$ vs $\log v$.

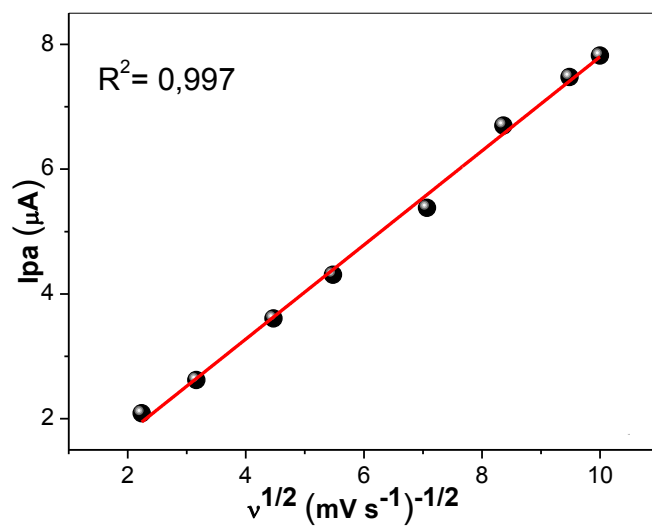
$$I_p = (2,99 \cdot 10^5) n(\alpha n)^{1/2} A D_0^{1/2} C_0 v^{1/2} \quad (4)$$

em que, I_p é a corrente de pico (A), n é no número de elétrons envolvidos na reação, α é o coeficiente de transferência de carga, A é a área do eletrodo (cm²), D_0 o coeficiente difusional (cm² s⁻¹), C_0 é a concentração do analito (mol cm⁻³) e v a velocidade de varredura (V s⁻¹).

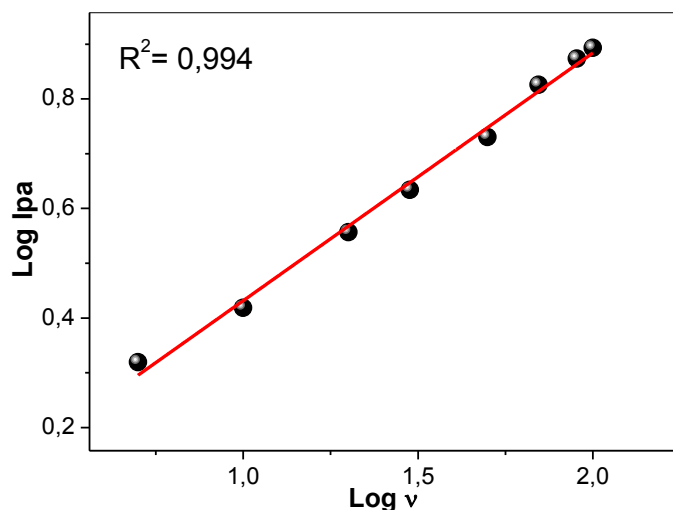
Figura 19. Voltamogramas cíclicos empregando EDDB pré-tratado catódicamente em solução de $100,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ de mCPP (A) em diferentes velocidades de varredura ($5,0, 10,0, 20,0, 30,0, 50,0, 70,0, 90,0$ e $100,0 \text{ mV s}^{-1}$); (B) dependência entre I_{pa} vs $v^{1/2} (\text{mV s}^{-1})^{1/2}$ e (C) dependência entre $\log I_{pa}$ vs $\log v$. Tampão BR $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ pH $10,0$.



(A)



(B)



(C)

De acordo com a Figura 19A, observa-se que o potencial de pico anódico da *mCPP* desloca ligeiramente para potenciais mais positivos à medida que a velocidade de varredura aumenta, sendo este um comportamento característico de processos eletroquímicos irreversíveis (SMITH et al., 2014a; WADDELL et al., 2017; YARDIM, 2011; YARDIM et al., 2011). A dependência linear entre a corrente de pico anódica e a raiz quadrada da velocidade de varredura, descrito pela equação $I_{pa} = 0,745 v^{1/2} + 0,259$ ($R^2 = 0,997$), indica que a eletrooxidação da *mCPP* é controlada preferencialmente por um processo de difusão do analito do seio da solução para a superfície do EDDB-PtC. O controle difusional pode ainda ser confirmado por meio da relação linear ($R^2 = 0,994$) existente entre o logaritmo da intensidade de corrente anódica *versus* o logaritmo da velocidade de varredura, com inclinação de 0,45 ($\log I_{pa} = 0,452 \log v - 0,021$, $R^2 = 0,994$), corroborando com o coeficiente angular previsto pela literatura (0,50) (BARD; FAULKNER, 1980; GOSSER, 1993) para o transporte de massa controlado por difusão das espécies.

Utilizando os dados obtidos no experimento de voltametria cíclica (Figura 19A), foi possível calcular o número de elétrons transferidos durante o processo de oxidação da *mCPP* sobre o EDDB pré-tratado catódicamente, empregando a Equação 5, válida para diagnósticos de sistemas totalmente irreversíveis (BARD; FAULKNER, 1980; GOSSER, 1993).

$$\left| E_{pa} - E_{pa\frac{1}{2}} \right| = \frac{47,7 \text{ mV}}{\alpha n} \quad (5)$$

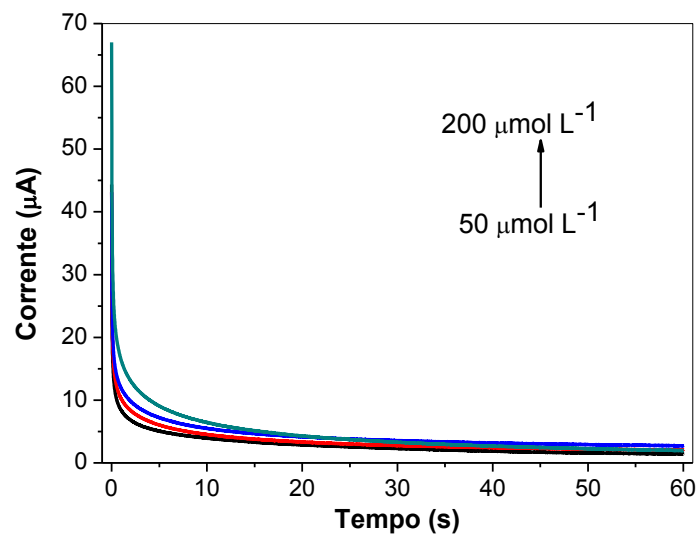
em que E_{pa} e $E_{pa1/2}$ é o potencial de oxidação e o potencial de meia onda, respectivamente, α é o coeficiente de transferência de carga e n é o número de elétrons transferidos. Foi considerado um coeficiente de transferência de carga igual a 0,5, valor este normalmente utilizado para moléculas orgânicas em solução aquosa ou quando não se conhece o valor experimental (BARD; FAULKNER, 1980; GOSSER, 1993; MEDEIROS et al., 2016). Os valores de E_{pa} e $E_{pa1/2}$ foram obtidos em diferentes velocidades de varredura (5 até 100 mV s^{-1}) e a médias dos potenciais como 0,73 e 0,68 V, respectivamente. O valor calculado para n foi de 1,91, podendo inferir que a oxidação de *mCPP* ocorre com a transferência de 2 elétrons conforme o mecanismo proposto anteriormente (Figura 16).

Foi empregada a técnica de cronoamperometria afim de determinar o coeficiente de difusão da *mCPP*. Os cronoamperogramas, apresentados na Figura 20A, foram realizados em potencial fixo de 0,70 V (E_{pa} em pH 10) por 60 s, no intervalo de 50 a 200 $\mu\text{mol L}^{-1}$. O coeficiente de difusão foi calculado a partir da Equação de Cottrel (Equação 6) (BARD; FAULKNER, 1980; GOSSER, 1993; PLETCHER et al., 2002),

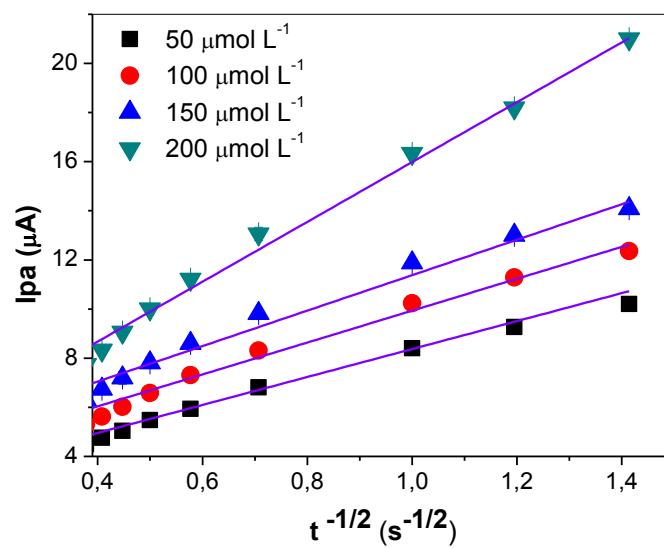
$$I_{pa} = \frac{n F A C_0 D_0^{1/2}}{\pi^{1/2} t^{1/2}} \quad (6)$$

em que I_{pa} refere-se a corrente de pico anódica (A), n é o número de elétrons ($n=2$, previamente calculado), F a constante de Faraday (96498 C), A é a área eletroativa do eletrodo ($0,13 \text{ cm}^2$), D_0 é o coeficiente de difusão ($\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}$) e C_0 a concentração (mol cm^{-3}). Com base nos cronoamperogramas apresentados, foram construídas relações entre corrente (I_{pa}) e o inverso da raiz quadrada do tempo ($t^{-1/2}$) a partir de tempos anteriores ao equilíbrio (0,5; 0,7; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0 e 7,0 s) que em conjunto com a Equação de Cottrel, tiveram seus coeficientes angulares utilizados para o cálculo do coeficiente de difusão. Assim, o valor médio calculado para o coeficiente de difusão da *mCPP* foi de $1,1 \times 10^{-4} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$. Vale ressaltar que não há na literatura valores para coeficiente de difusão de nenhum tipo de piperazina.

Figura 20. (A) Cronoamperograma e (B) relações lineares entre I_{pa} versus $t^{-1/2}$ obtidos a partir dos respectivos amperogramas, para *m*CPP em tampão BR 0,5 mol L⁻¹ pH 10,0 empregando EDDB-PtC.



(A)



(B)

5.4. OTIMIZAÇÃO MULTIVARIADA DOS PARÂMETROS OPERACIONAIS DAS TÉCNICAS ELETROANALÍTICAS PARA DETERMINAÇÃO DE *mCPP*

A fim de se obter as melhores condições voltamétricas para a determinação da *mCPP*, os parâmetros operacionais das técnicas de voltametria de onda quadrada (*square wave voltammetry*, SWV) e voltametria de pulso diferencial (*differential pulse voltammetry*, DPV) foram otimizadas por meio de Matriz de Doehlert para três variáveis, utilizando como resposta, a corrente de pico anódica. É importante salientar que a Matriz de Doehlert para três fatores é composta por treze experimentos, e neste caso os experimentos do ponto central foram realizados em triplicata, sendo que foram usados 7,5 e 3 níveis para cada fator (FERREIRA et al., 2004). Os níveis dos parâmetros foram escolhidos de acordo com o parâmetro que influencia mais na resposta analítica.

Para a técnica de SWV, foram analisados os parâmetros amplitude de pulso (AP), incremento de potencial (IP) e frequência (F), sendo que os níveis para cada um deles foram 5, 7 e 3, respectivamente. Neste caso, por uma limitação do equipamento, a F foi analisada com apenas 3 níveis pois a F máxima permitida pelo equipamento é de 30 Hz. Os parâmetros com seus respectivos níveis analisados, bem como as respostas analíticas em corrente de pico anódico são apresentados na Tabela 1. Além disso, pela Matriz de Doehlert é possível construir o modelo estatístico que contempla termos lineares e quadráticos dos fatores, como demonstrado na Equação 7.

Tabela 1. Matriz de Doehlert para otimização de amplitude de pulso, frequência e incremento de potencial da técnica SWV. Entre parênteses, os valores reais utilizados em cada experimento.

Amplitude de Pulso (mV)	Incremento de Potencial (mV)	Frequência (Hz)	Ipa (μ A)
0 (60)	0 (24)	0 (15)	21,79
0 (60)	0 (24)	0 (15)	20,62
0 (60)	0 (24)	0 (15)	20,58
1 (110)	0 (24)	0 (15)	18,71
0,5 (85)	0,866 (45)	0 (15)	22,57
0,5 (85)	0,289 (31)	0,817 (25)	21,29
-1 (10)	0 (24)	0 (15)	4,97
-0,5 (35)	-0,866 (3)	0 (15)	8,42
-0,5 (35)	-0,289 (17)	-0,817 (5)	9,18
0,5 (85)	-0,866 (3)	0 (15)	8,79
0,5 (85)	-0,289 (17)	-0,817 (5)	10,80
-0,5 (35)	0,866 (45)	0 (15)	16,54
0 (60)	0,577 (38)	-0,817 (5)	13,28
-0,5 (35)	0,289 (31)	0,817 (25)	20,28
0 (60)	-0,577 (10)	0,817 (25)	17,39

Ipa- corrente de pico anódico.

A partir da matriz de Doehlert, um polinômio quadrático completo foi obtido, conforme apresentado pela Equação 6, permitindo estabelecer a relação entre os três fatores estudados e a resposta analítica (Ipa).

$$\begin{aligned}
 Ipa = & - 19,7920_{\pm 9,6298} + 0,4508_{\pm 0,1589} AP - 0,0032_{\pm 0,001} AP^2 + 0,6477_{\pm 0,3864} IP - \\
 & 0,0115_{\pm 0,0047} IP^2 + 1,4740_{\pm 0,7126} F - 0,0324_{\pm 0,0171} F^2 + 0,0020_{\pm 0,0028} AP \times IP - \\
 & 0,0020_{\pm 0,0062} AP \times F + 0,0018_{\pm 0,0129} IP \times F \quad (7)
 \end{aligned}$$

A análise de variância (ANOVA), conforme apresentada na Tabela 2, revela coeficiente de determinação de 0,958 para o modelo, o qual não apresentou falta de ajuste, sendo a razão $MQ_{\text{falta de ajuste}}/MQ_{\text{erro puro}}$ igual a 13,73, inferior ao $F_{3,2}$ crítico a 95% de confiança ($F_{3,2;95\%} = 19,16$) (BARROS NETO; SCARMÍNIO; BRUNS, 2003).

Tabela 2. ANOVA para o modelo gerado pela Matriz de Doehlert para a técnica de SWV.

Fontes de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	Teste F	Nível de probabilidade
AP	60,73	1	60,73	129,08	0,008
AP ²	75,23	1	75,23	159,91	0,006
IP	139,14	1	139,14	295,75	0,003
IP ²	52,13	1	52,13	110,81	0,009
F	109,97	1	109,97	233,73	0,004
F ²	31,14	1	31,14	66,19	0,015
AP x IP	4,46	1	4,46	9,48	0,091
AP x F	0,89	1	0,89	1,89	0,303
IP x F	0,18	1	0,17	0,37	0,605
Falta de ajuste	19,39	3	6,46	13,74	0,069
Erro Puro	0,95	2	0,47		
Total	485,35	14			

AP – Amplitude de Potencial; IP – Incremento de Potencial; F- Frequência

Para a técnica de DPV, os parâmetros foram velocidade de varredura (VV), amplitude de pulso (E_{pulso}) e tempo de pulso (t_{pulso}) com os níveis de 5, 7 e 3, respectivamente. Para a técnica de DPV, a E_{pulso} foi estudada em mais níveis, a fim de se alcançar maiores informações sobre o sistema eletroquímico e também por influenciar significativamente a intensidade de corrente de pico anódica da *mCPP*. Desta forma, os parâmetros e seus respectivos níveis estudados, bem como as respostas analíticas em corrente de pico anódica são apresentados na Tabela 3. A partir da Matriz de Doehlert, foi obtido um polinômio quadrático completo que permite estabelecer a relação entre os três parâmetros e a resposta analítica, conforme Equação 8.

Tabela 3. Matriz de Doehlert para otimização de amplitude de pulso, frequência e incremento de potencial da técnica DPV. Entre parênteses, os valores reais utilizados em cada experimento.

Velocidade de Varredura (mV s ⁻¹)	Amplitude de pulso (mV)	Tempo de pulso (ms)	I _{pa} (μA)
0 (75)	0 (150)	0 (6)	45,65
0 (75)	0 (150)	0 (6)	47,79
0 (75)	0 (150)	0 (6)	47,13
1 (145)	0 (150)	0 (6)	37,07
0,5 (110)	0,866 (240)	0 (6)	40,39
0,5 (110)	0,289 (180)	0,817 (10)	31,69
-1 (5)	0 (150)	0 (6)	34,81
-0,5 (40)	-0,866 (60)	0 (6)	16,89
-0,5 (40)	-0,289 (120)	-0,817 (2)	0,00
0,5 (110)	-0,866(60)	0 (6)	18,94
0,5 (110)	-0,289 (120)	-0,817 (2)	0,00
-0,5 (5)	0,866 (240)	0 (15)	38,83
0 (75)	0,577 (210)	-0,817 (2)	18,08
-0,5 (40)	0,289 (180)	0,817 (10)	37,28
0 (75)	-0,577 (90)	0,817 (10)	23,38

I_{pa}- corrente de pico anódico.

$$\begin{aligned}
 I_{pa} = & -118,621_{\pm 20,104} + 0,403_{\pm 0,187} VV - 0,002_{\pm 0,001} VV^2 + 0,801_{\pm 0,163} E_{\text{pulso}} - \\
 & 0,002_{\pm 0,0005} E_{\text{pulso}}^2 + 23,684_{\pm 3,069} t_{\text{pulso}} - 1,451_{\pm 0,170} t_{\text{pulso}}^2 - 0,001_{\pm 0,017} VVxt_{\text{pulso}} - \\
 & 0,016_{\pm 0,012} E_{\text{pulso}}xt_{\text{pulso}} \quad (8)
 \end{aligned}$$

A ANOVA foi aplicada para verificar o ajuste do modelo quadrático com estes experimentos. Assim, conforme apresentada na Tabela 4, o modelo revela um coeficiente de determinação de 0,991, o qual, usando o Teste *F* (Distribuição de Fisher) para comparação entre duas fontes de variação (falta de ajuste e erro puro) é possível afirmar que o modelo quadrático não apresenta falta de ajuste, sendo a razão $MQ_{\text{falta de ajuste}}/MQ_{\text{erro puro}}$ igual a 7,544, inferior ao $F_{3,2}$ crítico a 95% de confiança ($F_{3,2;95\%} = 19,16$) (BARROS NETO; SCARMÍNIO; BRUNS, 2003).

Tabela 4. ANOVA para o modelo gerado pela Matriz de Doehlert para a técnica de DPV.

Fontes de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	Teste F	Nível de probabilidade
VV	0,41	1	0,41	0,34	0,621
VV ²	143,13	1	143,13	118,79	0,008
E _{pulso}	740,44	1	740,44	614,52	0,002
E _{pulso} ²	503,59	1	503,59	417,95	0,002
t _{pulso}	919,55	1	919,55	763,17	0,001
t _{pulso} ²	1617,58	1	1617,58	1342,49	0,001
VV x E _{pulso}	0,06	1	0,06	0,05	0,847
VV x t _{pulso}	6,62	1	6,62	5,49	0,144
E _{pulso} x t _{pulso}	41,39	1	41,39	34,35	0,028
Falta de ajuste	27,27	3	9,09	7,54	0,119
Erro Puro	2,41	2	1,21		
Total	3440,49	14			

VV – Velocidade de Varredura; E_{pulso} – Amplitude de pulso; t_{pulso} – tempo de pulso.

Para verificar a presença de pontos máximos nas superfícies de resposta das Figuras 21 e 22, ou seja, se o ponto crítico é o máximo ou mínimo relativo, ou ponto de sela, foi empregado o critério de Lagrange, que é baseado no cálculo da determinante de Hessian. O determinante de Hessian para as funções H_1 (AP, IP, F) para SWV e H_2 (VV, E_{pulso} e t_{pulso}) para DPV foram calculados pelo uso das seguintes expressões:

$$\Delta_1 = \frac{\partial^2 Ipa}{\partial AP^2}; \Delta_2 = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 Ipa}{\partial AP^2} & \frac{\partial^2 Ipa}{\partial AP \partial IP} \\ \frac{\partial^2 Ipa}{\partial IP \partial AP} & \frac{\partial^2 Ipa}{\partial IP^2} \end{pmatrix}; \Delta_3 = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 Ipa}{\partial AP^2} & \frac{\partial^2 Ipa}{\partial AP \partial IP} & \frac{\partial^2 Ipa}{\partial AP \partial F} \\ \frac{\partial^2 Ipa}{\partial IP \partial AP} & \frac{\partial^2 Ipa}{\partial IP^2} & \frac{\partial^2 Ipa}{\partial IP \partial F} \\ \frac{\partial^2 Ipa}{\partial F \partial AP} & \frac{\partial^2 Ipa}{\partial F \partial IP} & \frac{\partial^2 Ipa}{\partial F^2} \end{pmatrix},$$

para SWV e

$$\Delta_1 = \frac{\partial^2 Ipa}{\partial VV^2}; \Delta_2 = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 Ipa}{\partial VV^2} & \frac{\partial^2 Ipa}{\partial VV \partial E_{pulso}} \\ \frac{\partial^2 Ipa}{\partial E_{pulso} \partial VV} & \frac{\partial^2 Ipa}{\partial E_{pulso}^2} \end{pmatrix};$$

$$\Delta_3 = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 Ipa}{\partial VV^2} & \frac{\partial^2 Ipa}{\partial VV \partial E_{pulso}} & \frac{\partial^2 Ipa}{\partial VV \partial t_{pulso}} \\ \frac{\partial^2 Ipa}{\partial E_{pulso} \partial VV} & \frac{\partial^2 Ipa}{\partial E_{pulso}^2} & \frac{\partial^2 Ipa}{\partial E_{pulso} \partial t_{pulso}} \\ \frac{\partial^2 Ipa}{\partial t_{pulso} \partial VV} & \frac{\partial^2 Ipa}{\partial t_{pulso} \partial E_{pulso}} & \frac{\partial^2 Ipa}{\partial t_{pulso}^2} \end{pmatrix} \text{ para DPV,}$$

em que AP, IP e F, e VV, E_{pulso} e t_{pulso} são os fatores que foram avaliados para SWV e DPV, respectivamente, e Ipa representa a função resposta.

Segundo o critério de Lagrange, quando a $\Delta_2 = 0$, não há presença de máximo ou mínimo na superfície de resposta. Um máximo relativo é observado quando $\Delta_1 < 0$, $\Delta_2 > 0$ e $\Delta_3 < 0$, enquanto que um mínimo relativo é verificado quando $\Delta_1 > 0$, $\Delta_2 > 0$ e $\Delta_3 > 0$. Por outro lado, quando não se obtém nenhuma das situações descritas anteriormente, dizemos que há um ponto de sela (CAMPOS; CASSELLA, 2018; FERREIRA et al., 2004; OLIVEIRA SOUZA; TARLEY, 2008; TARLEY et al., 2004). Portanto, as superfícies derivadas da regressão caracterizaram-se pela aplicação do critério de Lagrange. Os valores encontrados de Δ_1 , Δ_2 e Δ_3 para SWV foram $-6,50 \times 10^{-3}$, $1,43 \times 10^{-4}$ e $-9,18 \times 10^{-6}$, respectivamente, enquanto para DPV foram $-4,00 \times 10^{-3}$, $1,60 \times 10^{-5}$ e $-4,54 \times 10^{-5}$, respectivamente. Os sinais dos determinantes (Δ_1 , Δ_2 e Δ_3) para ambas as técnicas indicam que há um ponto de máximo relativo.

Assim, foi calculado os pontos críticos das superfícies apresentadas nas Figuras 21 e 22 para determinar as condições ótimas de ambas as técnicas para a determinação de $mCPP$. As coordenadas do ponto crítico para SWV (AP, IP, F) e DPV (VV, E_{pulso} e t_{pulso}) foram calculadas resolvendo o sistema de equações obtido a partir da derivação parcial de Ipa em relação a cada uma das variáveis:

$$\frac{\partial Ipa}{\partial AP} = 0,4508 - 6,40 \times 10^{-3} AP + 0,0020 IP - 0,0020 F = 0$$

$$\frac{\partial Ipa}{\partial IP} = 0,6477 - 0,023 IP + 0,0020 AP + 0,0018 F = 0$$

$$\frac{\partial Ipa}{\partial F} = 1,4740 - 0,0648 F - 0,0020 AP + 0,0018 IP = 0$$

para SWV, enquanto para DPV,

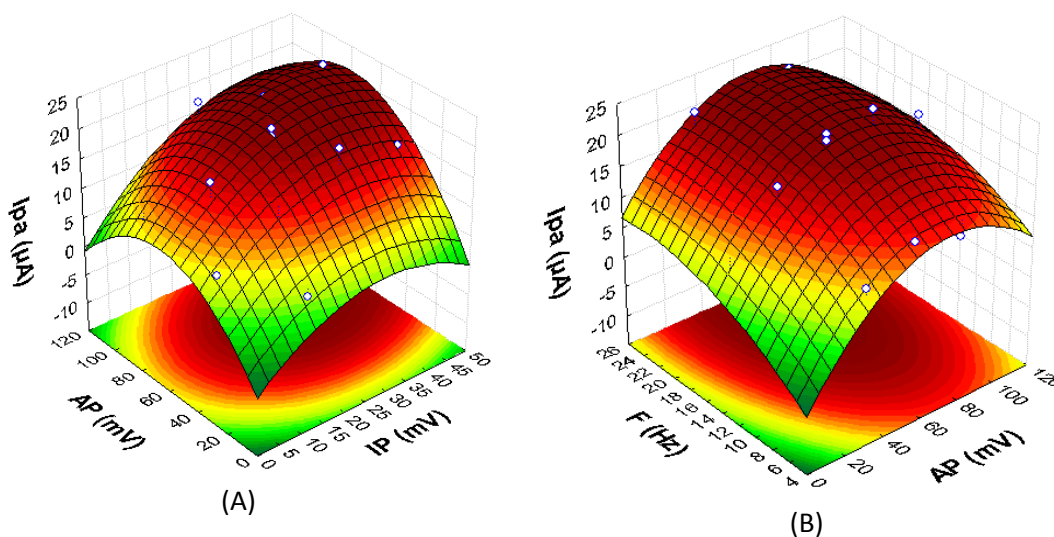
$$\frac{\partial Ipa}{\partial VV} = 0,403 - 4 \times 10^{-3} VV - 0,001 t_{pulso} = 0$$

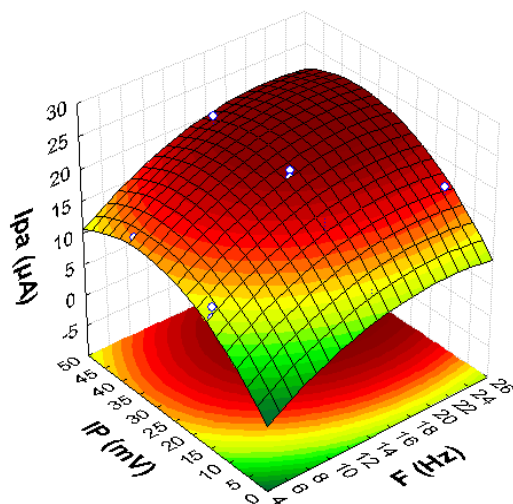
$$\frac{\partial Ipa}{\partial E_{pulso}} = 0,801 - 4 \times 10^{-3} E_{pulso} - 0,016 t_{pulso} = 0$$

$$\frac{\partial I_{pa}}{\partial t_{pulso}} = 23,684 - 2,902 t_{pulso} - 0,001 VV - 0,016 E_{pulso} = 0$$

Desta forma, as superfícies de resposta indicam que existe um máximo para SWV em 74 mV para amplitude de pulso, 36 mV para incremento de potencial e 22 Hz para frequência, enquanto para DPV os valores críticos foram de 74 mV s⁻¹ para velocidade de varredura, 180 mV para amplitude de pulso e 7 ms para tempo de pulso. É importante ressaltar, que estas condições foram estudadas, confirmando que promovem a melhor resposta analítica em termos de I_{pa}.

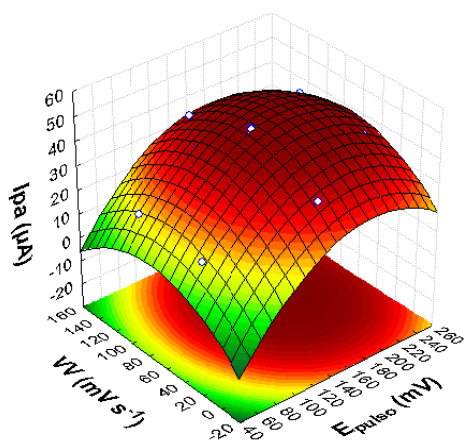
Figura 21. Superfícies de resposta obtidas a partir da Matriz de Doehlert para (A) AP x IP, (B) F x AP e (C) IP x F.



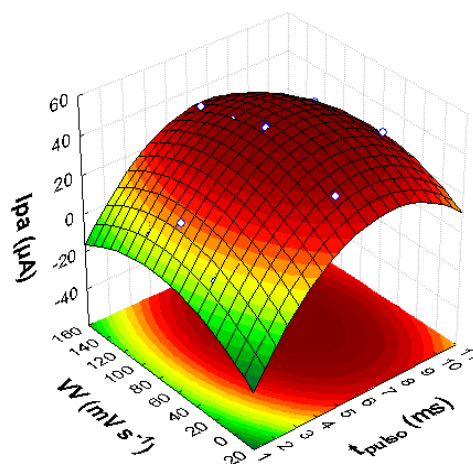


(C)

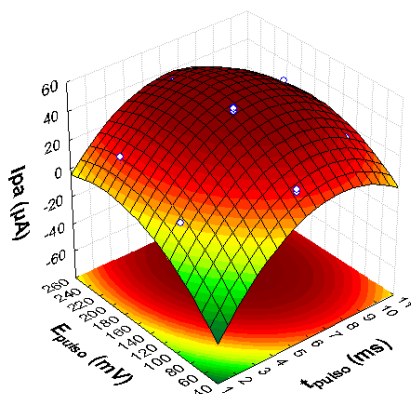
Figura 22. Superfícies de resposta obtidas a partir da Matriz de Doehlert para (A) $VV \times E_{pulso}$, (B) $VV \times t_{pulso}$ e (C) $t_{pulso} \times E_{pulso}$.



(A)



(B)

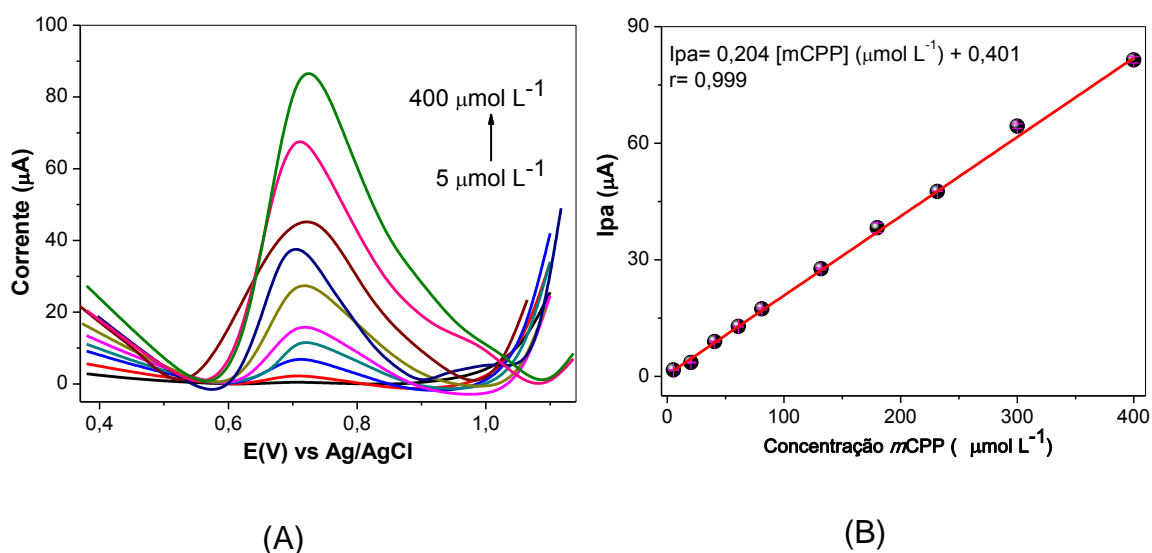


(C)

5.5. DETERMINAÇÃO DAS CURVAS ANALÍTICAS E FIGURAS DE MÉRITO PARA O MÉTODO PROPOSTO

Após a otimização dos parâmetros operacionais das técnicas eletroanalíticas SWV e DPV e dos parâmetros químicos do meio, construiu-se uma curva analítica para *m*CPP (Figura 23). Realizaram-se medidas voltamétricas em triplicata de 0,4 a 1,05 V vs Ag/AgCl, para ambas as técnicas, em diferentes concentrações, de 5,0 a 400,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de *m*CPP, sendo este intervalo a região na qual a intensidade de *I*_{pa} apresenta relação linear com a concentração de *m*CPP. Os parâmetros analíticos do método desenvolvido estão apresentados na Tabela 5 e foram calculadas conforme descrito na seção 3.3.1. Vale ressaltar que após a construção da curva, o limite de quantificação foi calculado e a fim de verificar se o valor teórico é de fato quantificável, foram feitas medidas desta concentração e, posteriormente, os valores foram inseridos na curva analítica. Como não houve variação significativa do coeficiente angular para a curva com e sem o LQ, adotou-se este como sendo então o primeiro ponto da curva analítica, conforme figuras apresentadas no Anexo B.

Figura 23. Voltamogramas de (A) Onda Quadrada e (B) respectiva curva analítica para *m*CPP em condições otimizadas. Voltamogramas de (C) Pulso Diferencial e (D) respectiva curva analítica para *m*CPP em condições otimizadas. Condições: tampão BR 0,5 mol L⁻¹, pH 10,0.



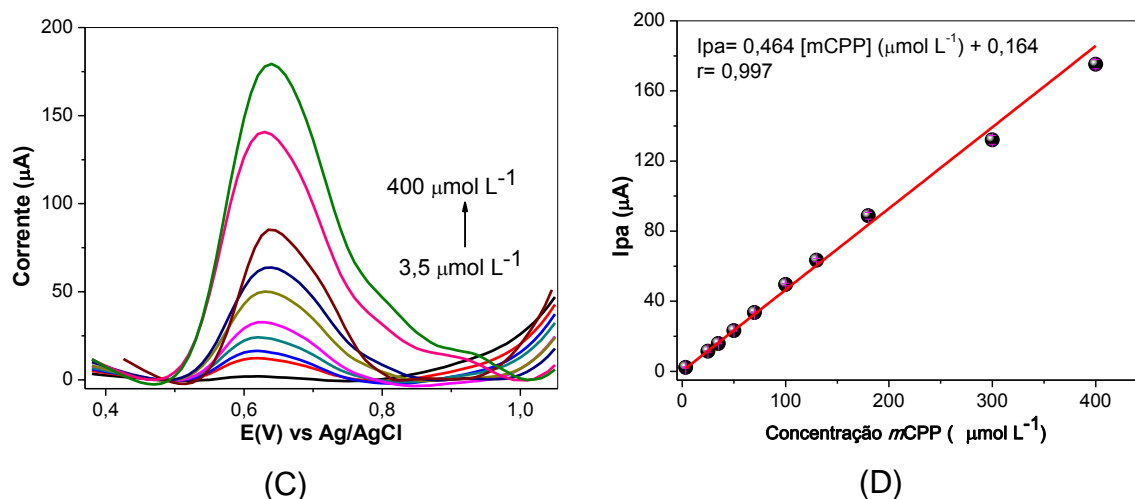


Tabela 5. Parâmetros analíticos para a determinação voltamétrica de *mCPP* por SWV e DPV.

	Técnica	
	DPV	SWV
Coeficiente Angular ($\mu\text{A } \mu\text{mol}^{-1} \text{ L}$)	0,16	0,41
Coeficiente Linear (μA)	0,46	0,20
Coeficiente de correlação linear	0,99	0,99
LD ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	1,10	1,62
LQ ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	3,50	5,30
Faixa Linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	3,50 – 400,00	5,30 – 400,00

mCPP- meta-clorofenilpiperazina; LD – Limite de detecção; LQ – Limite de Quantificação.

Em comparação ao método desenvolvido por Waddell e colaboradores (WADDELL et al., 2017) para a BZP em que obtiveram um LD de $6,0 \mu\text{mol L}^{-1}$, o método proposto neste trabalho para a *mCPP* se mostrou mais eficiente, uma vez que apresenta um LD menor. Além disso, para o desenvolvimento do método para determinação de BZP, os autores utilizaram um eletrodo de pasta de grafite contendo 80% de grafite e 20% de Nujol^{®+}, o que mostra a desvantagem para o método proposto para *mCPP* neste trabalho, visto que o EDDB foi mais sensível e pode ser usado inúmeras vezes sem que perca resposta analítica ou necessite de uma renovação da superfície. Além disso, o método proposto para BZP apresenta uma faixa linear de concentração de 12 a $68 \mu\text{mol L}^{-1}$, sendo que a faixa linear de concentração apresentada para *mCPP* neste trabalho é mais ampla (3,5 a $400 \mu\text{mol L}^{-1}$), podendo determinar *mCPP* tanto em baixas quanto em altas concentrações.

Com base na Tabela 5, é possível observar que a técnica de DPV proporcionou os melhores resultados em termos de limites de detecção e quantificação, justificando a escolha desta técnica para determinação da *mCPP* em drogas e apoiando a explicação teórica de que experimentos por DPV são mais satisfatórios para sistemas irreversíveis, visto que para este tipo de sistema a cinética de transferência de elétrons na superfície do eletrodo é lenta (BARD; FAULKNER, 1980; GOSSER, 1993).

A validação do modelo linear foi feita através da ANOVA em que se levou em consideração que a hipótese nula $H_0: \beta=0$ era de que não houvesse relação linear entre as variáveis. Para isso, aplicou-se o teste F, com um intervalo de confiança de 95%, em que a relação entre $MS_{regressão}/MS_{resíduo}$ foi de 4619,89, sendo muito maior que o valor tabelado ($F_{1,28}= 249,79$), podendo assim, descartar a hipótese nula e considerar os dados experimentais bem ajustados ao modelo de regressão linear (BARROS NETO; SCARMÍNIO; BRUNS, 2003). Além do mais, a relação entre $MS_{falta\ de\ ajuste}/MS_{erro\ puro}$ foi de 1,80, muito menor que o valor tabelado ($F_{8,20}= 2,45$) confirmando o bom ajuste do modelo (BARROS NETO; SCARMÍNIO; BRUNS, 2003).

A precisão inter-dia e intra-dia do método foi avaliada em três diferentes concentrações de piperazina (35, 100 e 180 $\mu\text{mol L}^{-1}$) contidas na curva analítica, tendo em vista o Desvio Padrão Relativo (DPR) obtidos a partir de dez medidas das soluções padrões nas concentrações analisadas. A Tabela 6 mostra que a precisão intra-dia variou entre 0,61 e 2,89%, enquanto a inter-dia variou de 0,62 a 2,89%, mostrando que o método desenvolvido apresenta boa repetibilidade e precisão.

Tabela 6. Precisão intra-dia e inter-dia avaliada em diferentes concentrações para o método proposto.

Intra-dias				
Parâmetro	Dia	Concentrações ($\mu\text{mol L}^{-1}$)		
		35	100	180
Concentração nominal				
Concentração Analisada (n=10)	1	35,71	101,44	180,69
	2	35,69	101,02	180,32
Precisão Desvio Padrão (%)	1	2,89	1,15	0,61
	2	2,89	1,55	0,67
Exatidão - Erro relativo (%)	1	2,02	1,44	0,39
	2	1,98	1,02	0,18
Inter-dias (n= 2)				
Média Concentração analisada		35,70	101,23	180,51
Precisão -Desvio padrão (%)		2,89	1,32	0,62
Exatidão-Erro relativo (%)		2,00	1,23	0,28

5.6. ESTUDO DE INTERFERENTES

Utilizando as condições otimizadas para o método, foram analisados os adulterantes comumente encontrados em comprimidos de drogas (BARROSO et al., 2010; DICKSON et al., 2010; FREITAS et al., 2017; SCHEEL et al., 2018) tais como: lidocaína (LID), paracetamol (PAR), ácido acetilsalicílico (AAs), cafeína (CAF), benzocaína (BEN), procaína (PRO), fenacetina (PHE), cocaína (COC) e 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), conforme estruturas químicas apresentadas na Figura 24. A partir da análise de cada um destes compostos, LID e AAs não apresentaram picos de oxidação e/ou redução dentro da faixa de potencial estudada de -0,1 a 1,5 V vs Ag/AgCl. A molécula de PAR apresenta um pico de oxidação em +0,38 V vs Ag/AgCl, não causando interferência no pico anódico da *m*CPP, conforme visto na Figura 25.

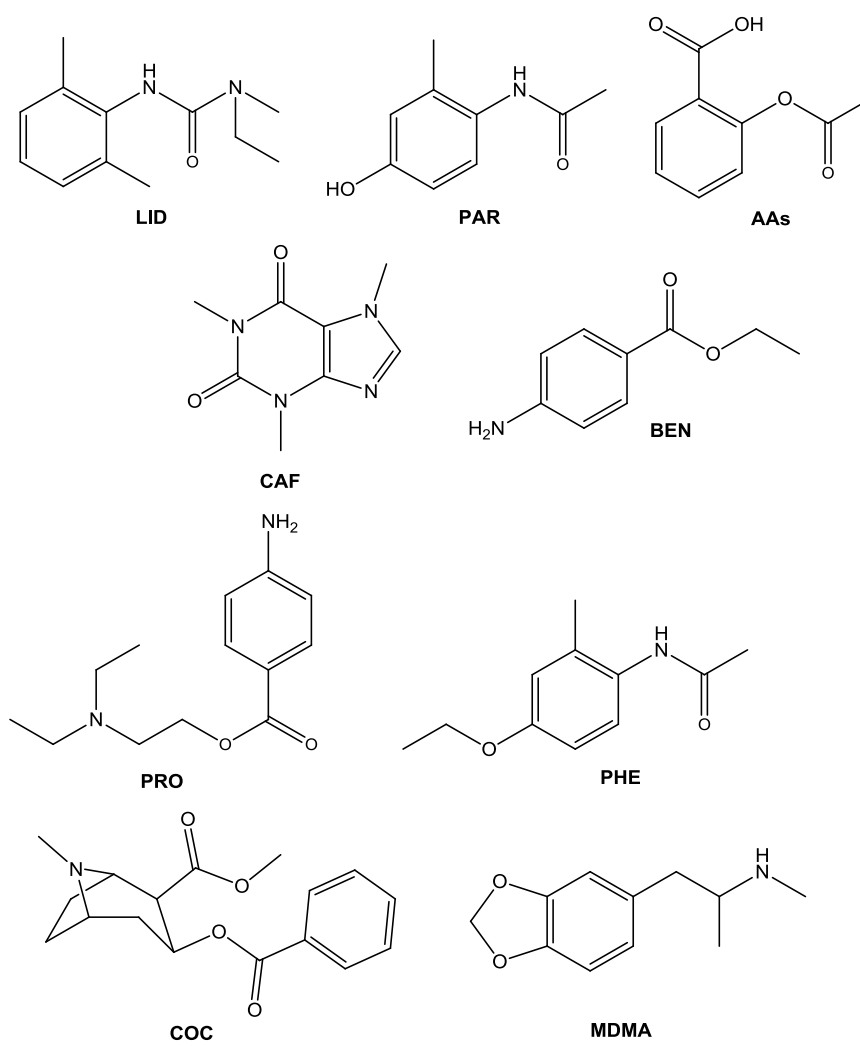
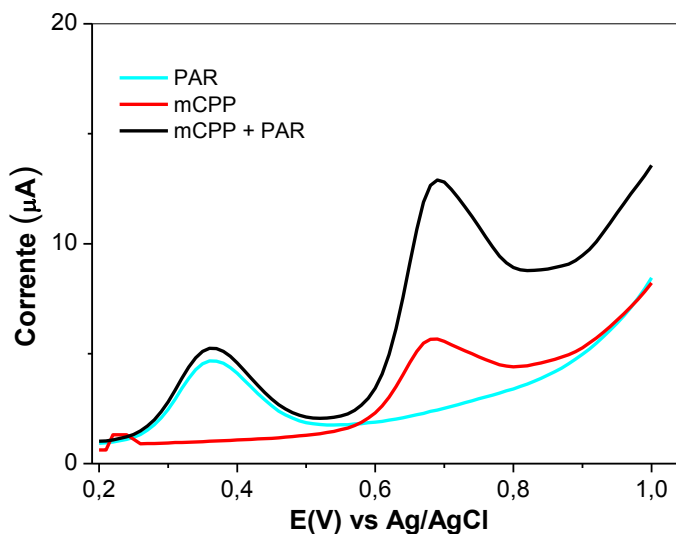
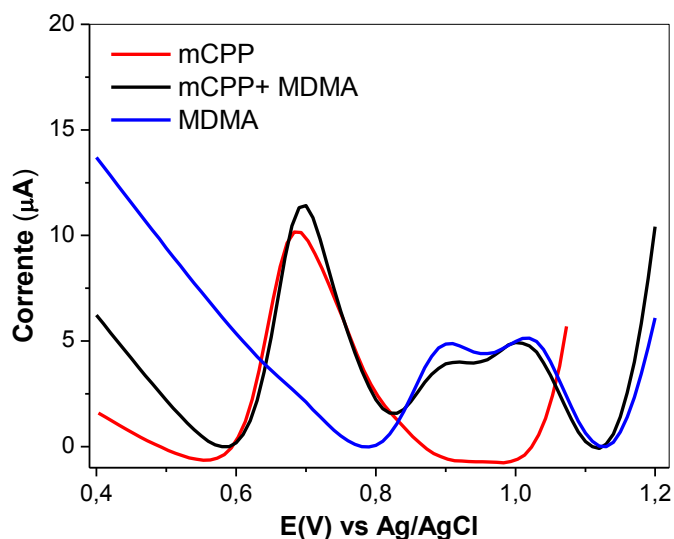
Figura 24. Fórmulas estruturais dos interferentes testados.

Figura 25. Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de mCPP e $40 \mu\text{mol L}^{-1}$ de PAR. Tampão BR $0,5 \text{ mol L}^{-1}$, pH 10,0. ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$; $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$; $t_{\text{pulso}}= 5 \text{ ms}$).



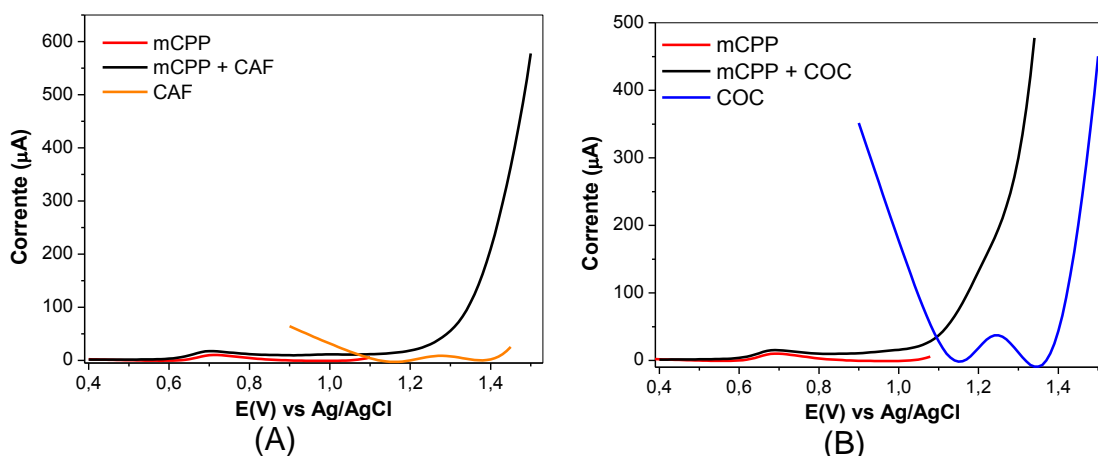
Como já era esperado pela literatura (SCHEEL et al., 2018), a molécula de MDMA, apresenta dois picos de oxidação em $+0,89$ e $+1,03 \text{ V}$ vs Ag/AgCl (Figura 26), sendo atribuídos a oxidação do anel aromático e a oxidação das espécies formadas pela dimerização do primeiro produto de oxidação (GARRIDO et al., 2010; SCHEEL et al., 2018; SQUELLA et al., 1993; TADINI et al., 2014). Na presença de mCPP, não há interferência de nenhum dos picos de oxidação do MDMA, sendo possível a detecção da mCPP.

Figura 26. Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de mCPP e $40 \mu\text{mol L}^{-1}$ de MDMA. Tampão BR $0,5 \text{ mol L}^{-1}$, pH 10,0. ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$; $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$; $t_{\text{pulso}}= 5 \text{ ms}$).



Para as moléculas de CAF (Figura 27A) e COC (Figura 27B) observa-se que ambas apresentam um único pico de oxidação, com altos valores de E_{pa} (+1,27 e +1,25 V vs Ag/AgCl, respectivamente). Sendo assim, na análise simultânea com *m*CPP, nenhuma das moléculas (LID, PAR, AAs e CAF) causam interferência e a detecção de *m*CPP na presença destas moléculas é possível.

Figura 27. Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de *m*CPP e $40 \mu\text{mol L}^{-1}$ de (A) CAF e (B) COC. Tampão BR $0,5 \text{ mol L}^{-1}$, pH 10,0. ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$; $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$; $t_{\text{pulso}}= 5 \text{ ms}$).



Por outro lado, BEN, PHE e PRO, conforme ilustrado na Figura 28, apresentam potenciais de pico de oxidação próximo ao da *m*CPP, indicando que estas substâncias podem interferir no método proposto. A literatura reporta que BEN, PHE e PRO estão presente como adulterantes em drogas ilícitas a fim de simular ou potencializar o seu efeito psicotrópico (ANDREASEN; LINDHOLST; KAA, 2009; CHOE et al., 2013; COLE et al., 2011; ZACCA et al., 2014). Apesar de PHE possuir um potencial de oxidação próximo ao da *m*CPP, em uma análise simultânea (Figura 29), esta molécula não causa interferência visto que seu potencial de oxidação é de +0,93 V vs Ag/AgCl.

Figura 28. Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução individuais de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de mCPP e $40 \mu\text{mol L}^{-1}$ de BEN, PHE e PRO. Tampão BR $0,5 \text{ mol L}^{-1}$, pH 10,0. ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$; $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$; $t_{\text{pulso}}= 5 \text{ ms}$).

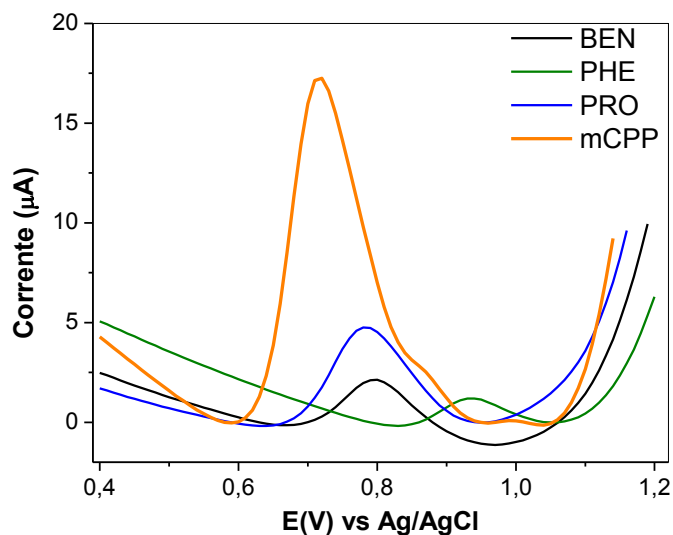
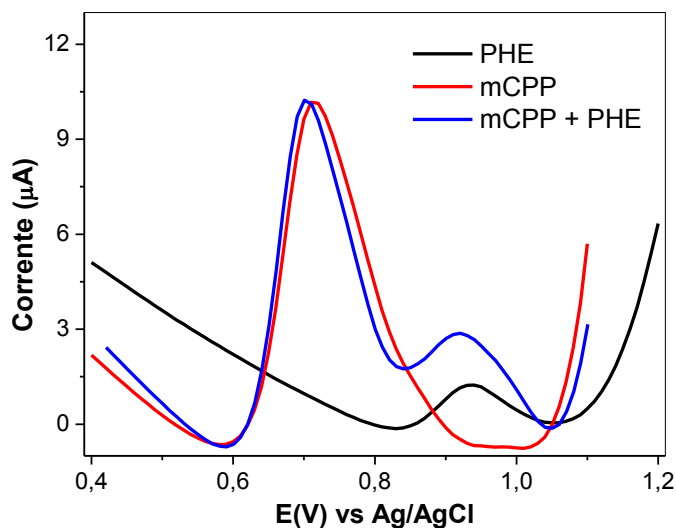


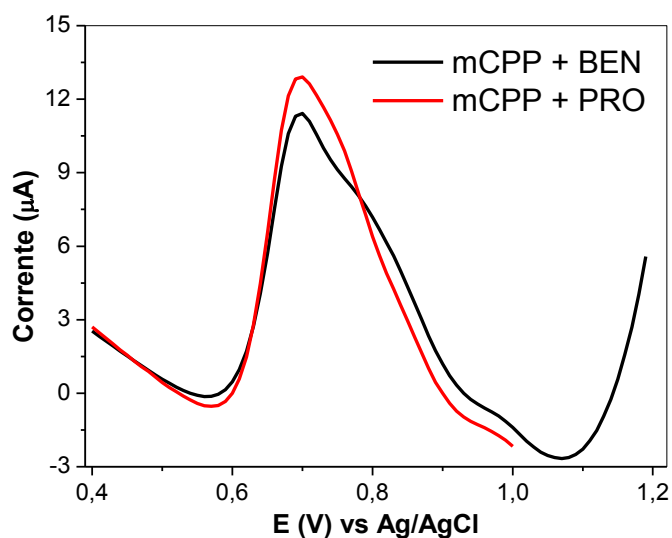
Figura 29. Voltamograma de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $40 \mu\text{mol L}^{-1}$ PHE. Tampão BR $0,5 \text{ mol L}^{-1}$, pH 10,0. ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$; $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$; $t_{\text{pulso}}= 5 \text{ ms}$).



A fim de verificar a influência dos adulterantes BEN e PRO na corrente de pico anódica e na resolução do pico para a *mCPP*, os possíveis interferentes foram adicionados individualmente à uma solução de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ *mCPP*. Conforme apresentado na Figura 30, em uma análise simultânea de *mCPP* com BEN ou PRO, há sobreposição dos picos de oxidação o que pode levar a interpretação errônea (falso positivo) em uma análise forense. Como a

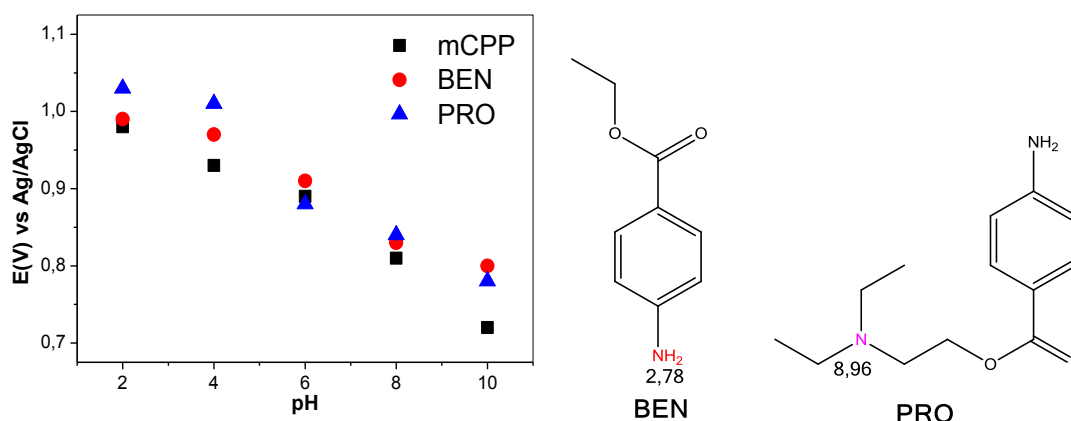
sobreposição dos picos foi total, foram estudadas algumas estratégias para separação dos picos do analito e seus interferentes para posterior análise voltamétrica.

Figura 30. Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução binária de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de *m*CPP e $40 \mu\text{mol L}^{-1}$ de BEN e PRO. Tampão BR $0,5 \text{ mol L}^{-1}$, pH 10,0. ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$; $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$; $t_{\text{pulso}}= 5 \text{ ms}$).



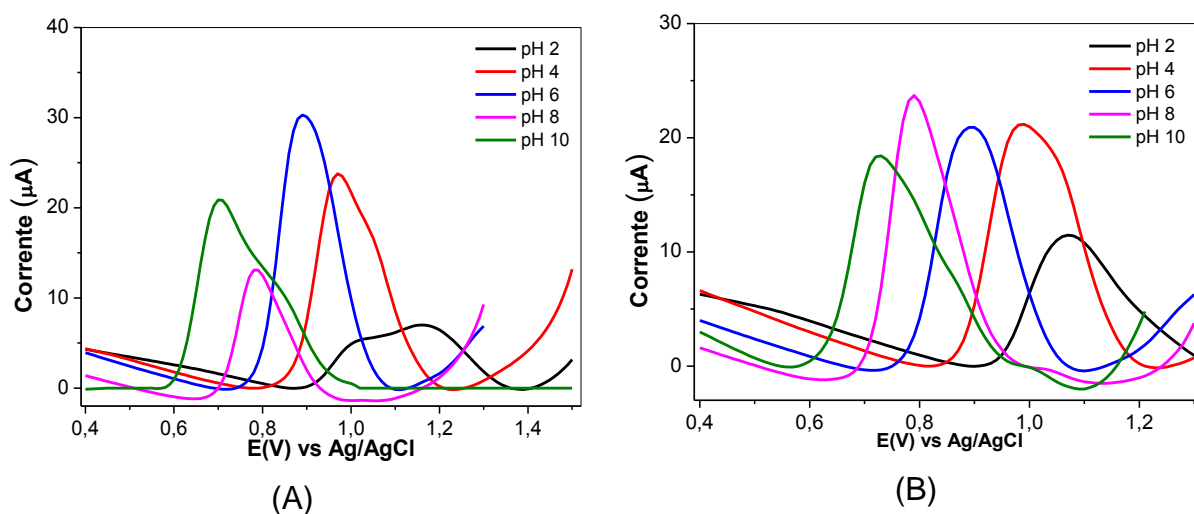
Inicialmente foi avaliado o efeito do pH na separação dos picos entre *m*CPP e os interferentes BEN e PRO, utilizando tampão BR $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ variando o pH de 2 a 10, já que estas moléculas interferentes apresentam um comportamento semelhante a *m*CPP em relação a dependência pH-Epa, além de possuírem estruturas semelhantes, como apresentado na Figura 31.

Figura 31. Relação linear do pH com o Epa para mCPP, BEN e PRO e suas estruturas químicas com os valores de pKa.



Como é possível observar na Figura 32, em pH 10 há maior diferença entre os Epa da mCPP com BEN e PRO. Assim, foi feita uma análise simultânea da mCPP com cada uma das moléculas interferentes. Observa-se na Figura 32, que o pH 10,0 proporciona para a mistura mCPP e BEN uma sutil separação entre os picos anódicos, mas, por outro lado não houve eficiência de separação para mCPP e PRO. Assim, o pH 10,0 foi mantido para análises futuras.

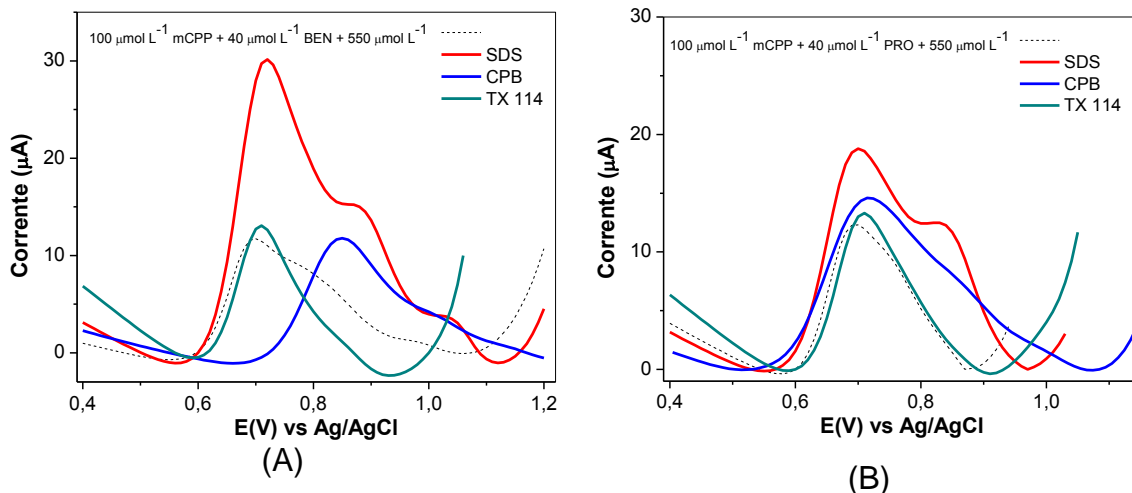
Figura 32. Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de mCPP e $40 \mu\text{mol L}^{-1}$ de (A) BEN e (B) PRO, variando o pH entre 2 e 10. Tampão BR $0,5 \text{ mol L}^{-1}$. (VV= 74 mV s^{-1} ; $E_{\text{pulso}} = 180 \text{ mV}$; $t_{\text{pulso}} = 5 \text{ ms}$).



Com o intuito de adotar outra estratégia para separação de *mCPP*, BEN e PRO, foram avaliados diferentes surfactantes. Em eletroanalítica, os surfactantes representam um papel importante nos processos eletroquímicos devido as suas propriedades capazes de aumentar a transferência eletrônica e conseqüentemente o sinal analítico, alterar os coeficientes difusionais bem como provocar alterações nos potenciais de oxidação (LEVENT; YARDIM; ŞENTÜRK, 2014; NITSCHKE; GLÁUCIA; PASTORE, 2002). Além disso, os surfactantes podem mediar a interação entre as espécies eletroativas presentes na solução e a superfície do eletrodo como também minimizar a passivação da superfície eletródica gerada pela adsorção de produtos eletrogerados ou por componentes da matriz (HOYER; JENSEN, 2006; RUSLING, 1997).

Dessa forma, a influência da presença de surfactante para melhor a separação do sinal analítico da *mCPP* e interferentes foi avaliada utilizando os surfactantes de diferentes cargas, como o CPB (catiônico), SDS (aniônico) e TX 114 (neutro), em uma concentração final fixa de $550 \mu\text{mol L}^{-1}$, como mostrado na Figura 33. Em geral, os surfactantes TX 114 e CPB não causaram nenhuma melhora na separação dos picos de oxidação da *mCPP* com os interferentes. Contudo, o surfactante aniônico SDS promove uma melhor separação dos picos de oxidação entre *mCPP* e as duas moléculas interferentes.

Figura 33. Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de *m*CPP e $40 \mu\text{mol L}^{-1}$ de (A) BEN e (B) PRO, em tampão BR $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ pH 10,0 na presença de $550 \mu\text{mol L}^{-1}$ de diferentes surfactantes. ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$; $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$; $t_{\text{pulso}}= 5 \text{ ms}$). Linha pontilhada representa o voltamograma na ausência de surfactante.



É oportuno mencionar que, em uma análise forense o objetivo é uma análise qualitativa e que esse perfil voltamétrico permite inferir a presença da droga *m*CPP na presença destas substâncias. Portanto, o resultado obtido até o momento mostra-se satisfatório para análise forense de forma qualitativa. No entanto, em uma análise quantitativa se faz necessário avaliar o efeito das moléculas interferentes na presença de *m*CPP.

Assim, a concentração do SDS foi estudada em uma faixa de 50 a $700 \mu\text{mol L}^{-1}$, mantendo fixa a concentração de *m*CPP e interferente em 100 e $40 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente, conforme Figura 34. Os potenciais de pico após a separação com SDS mostraram-se independentes da concentração de surfactante no meio. Por outro lado, a intensidade da corrente de pico sofreu um aumento conforme a concentração de surfactante no meio foi aumentada, atingindo um máximo em $700 \mu\text{mol L}^{-1}$. No entanto, acima dessa concentração, a I_{pa} passa a não ter variações significativas, possivelmente devido a saturação de surfactante na superfície do eletrodo, não afetando mais o processo de oxidação das moléculas.

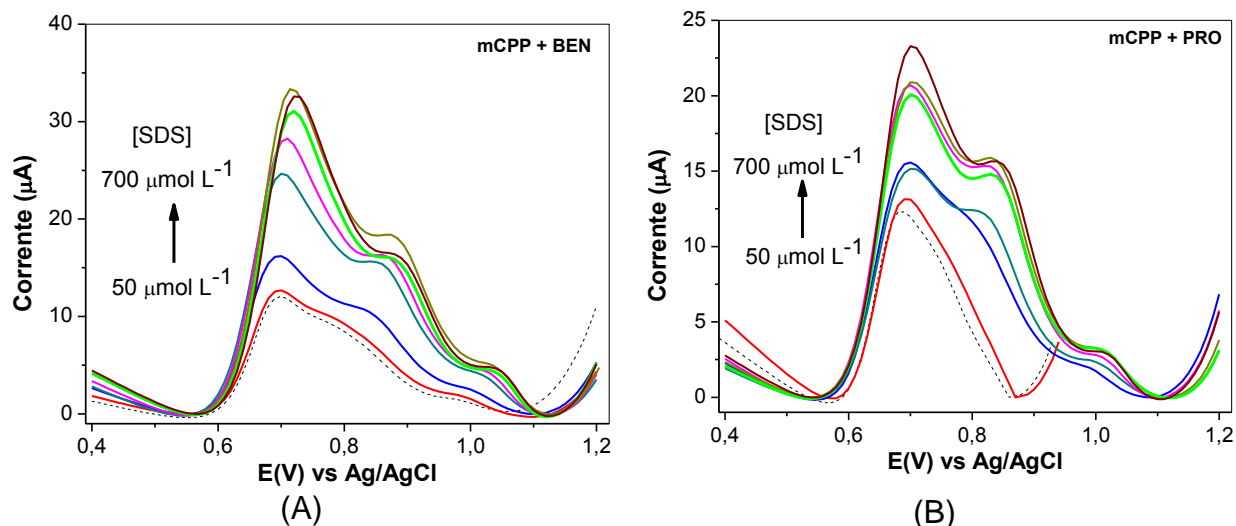
É bem reportado na literatura que os surfactantes podem ser adsorvidos em superfícies hidrofóbicas, como é o caso do EDDB-PtC, para

formar um filme de surfactante via interação hidrofóbica, podendo influenciar a taxa de transferência eletrônica. Isso porque, abaixo da concentração micelar crítica (CMC) do SDS, entorno de $8,2 \text{ mmol L}^{-1}$ (NAKAMURA; SANO; MATSUURA, 1998), não há formação de micelas. Entretanto, em certas concentrações críticas, mesmo abaixo da CMC, é possível formar-se bicamadas, cilindros ou *hemimicelles* na superfície eletródica (VITTAL; GOMATHI; KIM, 2006).

Assim, quando o SDS é adicionado à solução, pode haver a formação de *hemimicelles* na superfície do EDDB-PtC que a saturam. Dentro da faixa de concentração estudada para SDS, de 250 a $550 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ tem-se uma melhor separação, bem como uma melhor definição dos picos e intensidade de corrente anódica. Assim, a concentração de $550 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ mantendo essa concentração em estudos posteriores.

Acredita-se que a melhora na separação dos picos entre *mCPP* e interferentes ocorre devido a adsorção de *hemimicelles* na superfície do eletrodo, formando um filme hidrofílico carregado negativamente na direção do seio da solução, promovendo uma maior miscibilidade de moléculas para a superfície do eletrodo (LEVENT; YARDIM; ŞENTÜRK, 2014; PYSAREVSKA et al., 2018; YARDIM et al., 2011). Com isso, supõe-se que forças intermoleculares, como ligações de hidrogênio, ou interações hidrofóbicas entre as moléculas e a superfície do eletrodo auxiliam o processo de eletrooxidação das moléculas em diferentes potencias e, portanto, a separação dos picos.

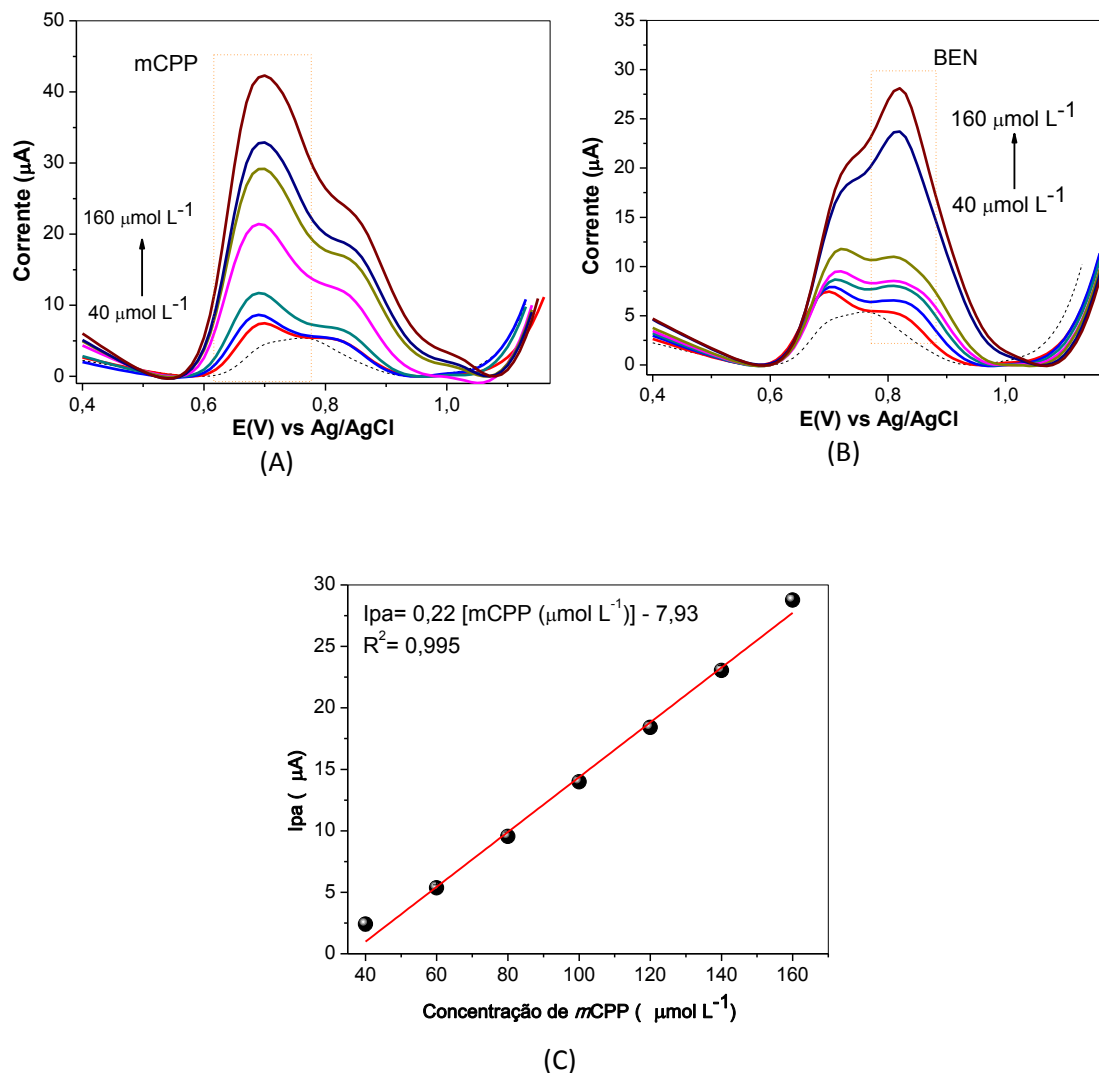
Figura 34. Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC em solução de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de *m*CPP e $40 \mu\text{mol L}^{-1}$ de (A) *BEN* e (B) *PRO*, em tampão BR $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ pH 10,0 na presença de diferentes concentrações do surfactante aniônico SDS. ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$; $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$; $t_{\text{pulso}}= 5 \text{ ms}$). Linha pontilhada representa o voltamograma na ausência de surfactante.



Como já mencionado, para fins de análise quantitativa foi estudado o efeito da concentração das moléculas interferentes na determinação de *m*CPP, a fim de saber se é possível quantificá-la na presença destas moléculas. Assim, foram estudados 2 casos: um mantendo fixa a concentração de *m*CPP e variando a concentração do interferente, e outro, variando a concentração de *m*CPP e mantendo fixa a concentração do interferente. Ambos os estudos foram feitos na presença de $550 \mu\text{mol L}^{-1}$ SDS.

Conforme apresentado na Figura 35A, variando-se a concentração de *m*CPP, há separação dos picos com aumento linear de I_{pa} , conforme descrito pela equação $I_{pa} (\mu\text{A}) = 0,22 [m\text{CPP} (\mu\text{mol L}^{-1})] - 7,93$ ($R^2=0,995$). Desta forma, pode-se inferir que a quantificação de *m*CPP seria possível fazendo uso de uma curva com adição de padrão, uma vez que o coeficiente linear desta curva é diferente daquele obtido quando há apenas *m*CPP ($I_{pa} (\mu\text{A}) = 0,464 [m\text{CPP} (\mu\text{mol L}^{-1})] + 0,164$ ($R^2=0,998$)). Por outro lado, quando se aumenta a concentração de *BEN* (Figura 35B), a partir de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ há um aumento de sinal, provocando uma deformação do pico.

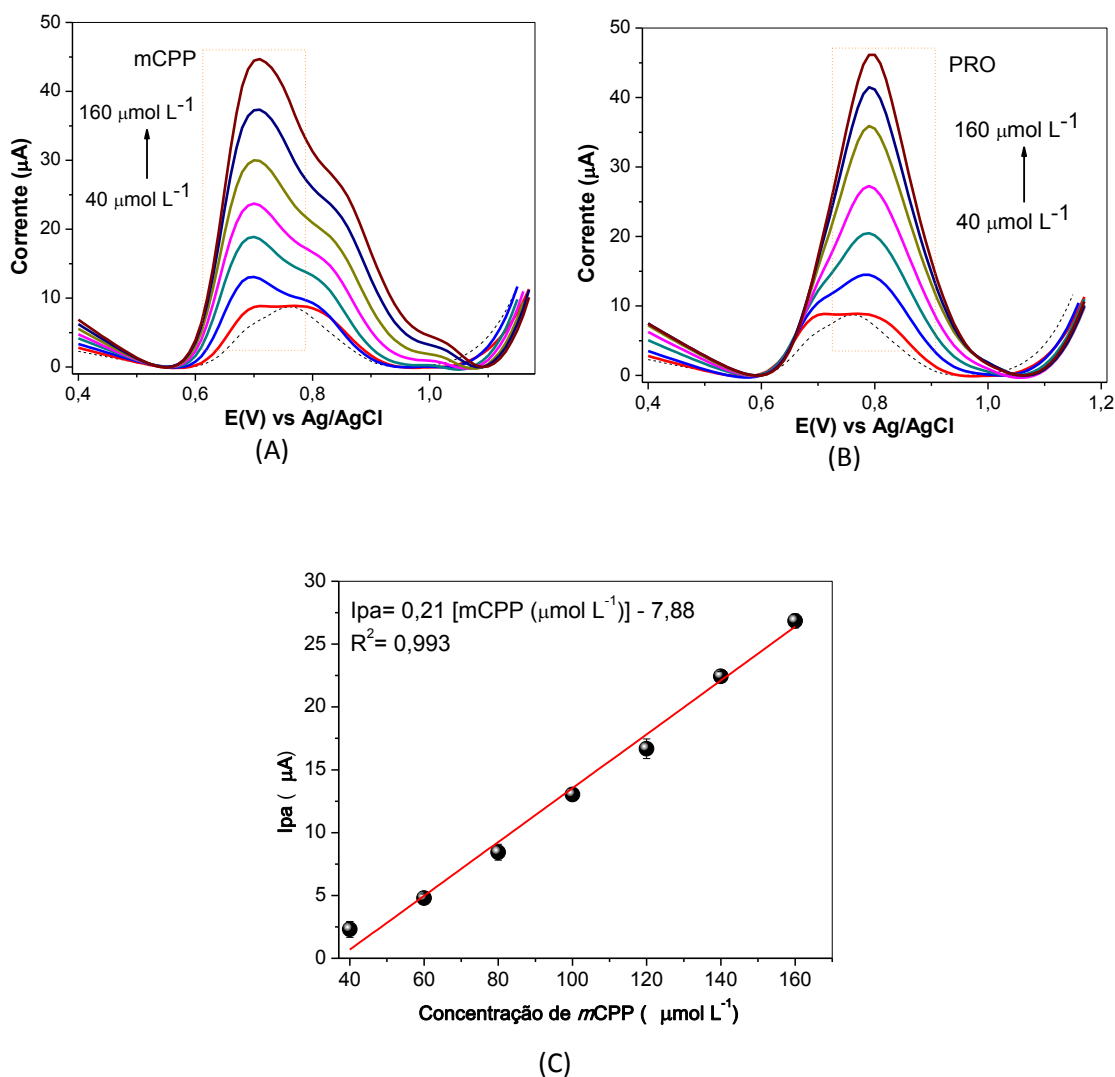
Figura 35. Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC, mantendo fixa em $40 \mu\text{mol L}^{-1}$ a concentração de (A) BEN e (B) *m*CPP, enquanto a concentração da outra molécula é variada; e (C) representa a curva analítica para *m*CPP na presença de BEN. Tampão BR $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ pH 10,0 na presença de $550 \mu\text{mol L}^{-1}$ SDS. ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$, $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$ e $t_{\text{pulso}}= 7 \text{ ms}$).



Para a mistura *m*CPP e PRO, observa-se um aumento linear da concentração de *m*CPP na presença de PRO (Figura 36A), resultando na equação linear $I_{pa} (\mu\text{A}) = 0,21 [mCPP (\mu\text{mol L}^{-1})] - 7,88$ ($R^2=0,993$), sendo neste caso também necessário a quantificação da *m*CPP por meio de uma curva de adição de padrão, uma vez que o coeficiente linear desta reta é menor que o apresentado para o obtido apenas para *m*CPP (0,464). Além disso, neste caso, a medida que a concentração de *m*CPP aumenta, a separação entre os picos diminui, mesmo que um ombro referente a PRO se mantenha no perfil voltamétrico; já quando a concentração de PRO aumenta o caso é mais crítico,

uma vez que a partir de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ observa-se total sobreposição dos picos, conforme apresentado na Figura 36B.

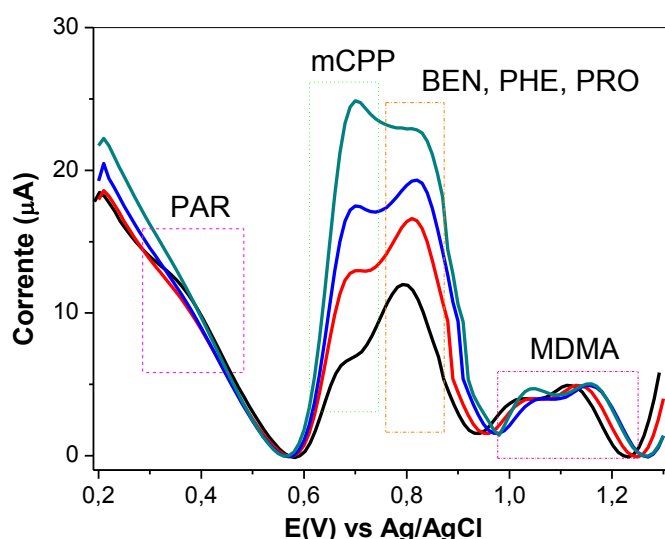
Figura 36. Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC, mantendo fixa em $40 \mu\text{mol L}^{-1}$ a concentração de (A) PRO e (B) *m*CPP, enquanto a concentração da outra molécula é variada; e (C) representa a curva analítica para *m*CPP na presença de PRO. Tampão BR $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ pH 10,0 na presença de $550 \mu\text{mol L}^{-1}$ SDS. ($VV=74 \text{ mV s}^{-1}$, $E_{\text{pulso}}=180 \text{ mV}$ e $t_{\text{pulso}}=7 \text{ ms}$).



É importante ressaltar que, embora tenha se estudado estratégias para diminuir a interferência de BEN, PHE e PRO, o intuito principal do trabalho é uma análise de *screening* em que através do perfil voltamétrico pode-se inferir se há ou não a *m*CPP na amostra. Assim, foi realizado uma análise simultânea na presença de todos os interferentes (PAR, BEN, PHE, PRO, COC, MDMA, LID, AAs) testados a fim de estimar o perfil voltamétrico da

*m*CPP na presença de mais de um interferente, visto que na composição de uma amostra pode haver 1 ou mais adulterantes. Conforme mostrado na Figura 37, *m*CPP apresenta um pico de oxidação característico em +0,68 V vs Ag/AgCl, enquanto BEN, PHE e PRO apresentam um único pico em +0,85 V vs Ag/AgCl e em +0,40 V vs Ag/AgCl há um sinal analítico referente a molécula de PAR. Além disso, é possível observar o deslocamento para valores mais positivos dos potenciais de oxidação da molécula de MDMA. As demais moléculas não apresentam resposta dentro das condições estudadas.

Figura 37. Voltamogramas de pulso diferencial empregando EDDB-PtC, na presença de 40 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de PAR, BEN, PHE, PRO, COC, MDMA, LID, AAs e variando as concentrações de *m*CPP. Tampão BR 0,5 mol L^{-1} pH 10,0 e 550 $\mu\text{mol L}^{-1}$ SDS. ($VV= 74 \text{ mV s}^{-1}$, $E_{\text{pulso}}= 180 \text{ mV}$ e $t_{\text{pulso}}= 7 \text{ ms}$).



A Figura 37 mostra ainda, que há um aumento linear da concentração de *m*CPP na presença de mais de um interferente. Desta forma, com o objetivo de avaliar a aplicabilidade do método, este foi aplicado em uma amostra simulada empregando uma curva de adição de padrão, em tampão BR 0,5 mol L^{-1} (pH 10,0) na presença de 550 $\mu\text{mol L}^{-1}$ SDS. A Tabela 7 mostra que as recuperações variam de 91 a 97%, mostrando que o método é eficaz para esse tipo de análise. A exatidão destes resultados foi verificada comparando os resultados com os obtidos por análises de HPLC, utilizada como técnica de referência. A comparação entre os resultados foi feita empregando o teste *t* pareado de *Student* com um nível de 95% de confiança. O valor de *t* obtido experimentalmente ($t=3,26$) foi menor que o valor crítico de $t_{2,95\%}=4,30$

(BARROS NETO; SCARMÍNIO; BRUNS, 2003), indicando que não há diferenças significativas entre o método proposto e HPLC.

Tabela 7. Determinação de *mCPP* em amostra simulada empregando o método proposto e comparação com a técnica de HPLC.

Amostra simulada	Concentração Adicionada (mg/comprimido)	Concentração Encontrada (mg/comprimido)	Rec. (%)	Concentração determinada por HPLC (mg/comprimido)
Am. 1	10	9,7 ± 0,8	96,7	9,2 ± 0,2
Am. 2	10	9,1 ± 0,8	91,2	9,3 ± 0,2
Am. 3	10	9,1 ± 1,0	91,1	9,4 ± 0,3

Os resultados são expressos com o valor médio ± desvio padrão baseados em três replicatas.

6. CONCLUSÃO

No presente trabalho desenvolvido foi possível explorar as potencialidades do EDDB para determinação de *mCPP*, visto que não há estudos para esse tipo de molécula. Além disso, foi proposto o mecanismo de oxidação para o analito, também ausente na literatura.

O desempenho do método voltamétrico desenvolvido foi superior ao proposto por Waddell e colaboradores (WADDELL et al., 2017) para BZP, visto que o LQ deste método foi de 20,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ enquanto o obtido no método desenvolvido foi de 3,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Vale ressaltar ainda, a facilidade em usar o EDDB, uma vez que não é necessária modificação e o pré-tratamento realizado no início do dia de trabalho mantém as respostas reprodutíveis durante todo o dia de uso.

O método desenvolvido pode ser aplicado com sucesso para análise de *screening* durante uma análise forense, mesmo que exista benzocaína, fenacetina e procaína na amostra, uma vez que o uso do surfactante SDS permitiu obter um perfil voltamétrico característico da *mCPP* na presença destas moléculas.

6.1. PERSPECTIVAS FUTURAS

Com o desempenho do método desenvolvido, tem-se como perspectivas futuras o desenvolvimento de sistemas BIA (Análise de injeção em batelada) de análises, visto que este tipo de análise é rápido e portátil, podendo ser empregado diferentes tipos de eletrodos.

7. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. **Relatório de atividades 2015/2016- Grupo de trabalho para classificação de substâncias controladas.** Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/3233591/Relato%27rio+completo+vfinal.pdf/0651b912-8261-4560-8eff-5ba42c37cbcf>>. Acesso em: 21 jan. 2019.

AGOSTINHO, S. M. L. et al. O eletrólito suporte e suas múltiplas funções em processos de eletrodo. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 813–817, out. 2004.

ANDRADE, L. S. et al. Simultaneous differential pulse voltammetric determination of sulfamethoxazole and trimethoprim on a boron-doped diamond electrode. **Electroanalysis**, v. 21, n. 13, p. 1475–1480, 2009.

ANDREASEN, M. F.; LINDHOLST, C.; KAA, E. Adulterants and Diluents in Heroin, Amphetamine, and Cocaine Found on the Illicit Drug Market in Aarhus, Denmark. **The Open Forensic Science Journal**, v. 2, p. 16–20, 2009.

ANVISA. **Lista F2 da Portaria 344/98**, 2009.

ANVISA. **Lista F2 da Portaria 344/98**, 2017. Disponível em: <http://crf-pr.org.br/uploads/noticia/27816/Resolucao_RDC_143_2017_atualiza_controlados.pdf>. Acesso em: 8 nov. 2018

ARJONA, J. C.; DOMENECH, D. V.; CONSTANSA, J. F. **Derivatives of acyl-piperazinil-pyrimidins, preparation thereof and application as medicaments**, 1999. Disponível em: <<https://patentimages.storage.googleapis.com/49/1f/73/508928e9ee65fb/WO1999005121A1.pdf>>

ASMUSSEN, J.; REINHARD, D. K. **Diamond films handbook**. New York: Marcel Dekker, 2002.

AZEVEDO, A. F.; FERREIRA, N. G. Filmes de nanodiamantes para aplicações em sistemas eletroquímicos e tecnologia aeroespacial. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 129–136, 2006.

BABYAK, C.; SMART, R. B. Electrochemical detection of trace concentrations of cadmium and lead with a boron-doped diamond electrode: Effect of KCl and KNO₃ electrolytes, interferences and measurement in river water. **Electroanalysis**, v. 16, n. 3, p. 175–182, 2004.

BARANAUSKAS, V. O futuro brilhante dos diamantes sintéticos. **Ciência Hoje**, p. 40–46, 2000.

BARCELOUX, D. G. **Medical Toxicology of Drug Abuse: Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants**. 1th. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2012.

BARD, A. J.; FAULKNER, L. R. **Electrochemical methods: Fundamentals and Applications**. New York: Wiley, 1980.

BARROS NETO, B.; SCARMÍNIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Como fazer experimentos- Pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria**. 2a.

ed. Campinas, SP: Bookman Editora, 2003.

BARROSO, M. et al. Analysis of phenylpiperazine-like stimulants in human hair as trimethylsilyl derivatives by gas chromatography–mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1217, n. 40, p. 6274–6280, 1 out. 2010.

BECK, J.; MORGAN, P. A. Designer Drug Confusion: A Focus on MDMA. **Journal of Drug Education**, v. 16, p. 287–302, 1986.

BERTOL, E. et al. Nymphaea cults in ancient Egypt and the New World: a lesson in empirical pharmacology. **J R Soc Med**, v. 97, p. 84–85, 2004.

BOSSONG, M. et al. mCPP: an undesired addition to the ecstasy market. **Journal of Psychopharmacology**, v. 24, n. 9, p. 1395–1401, 20 set. 2010.

BOSSONG, M. G.; VAN DIJK, J. P.; NIESINK, R. J. M. Methylone and mCPP, two new drugs of abuse? **Addiction Biology**, v. 10, n. 4, p. 321–323, 2005.

BRASIL. **Lei n. 11.343, de 23 de agosto de 2006-Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas, Sisnad**, 2006. Disponível em: <<http://www.camara.gov.br/sileg/integras/790351.pdf>>

BRETT, A. M. O.; BRETT, C. M. A. **Electroquímica: princípios e métodos e aplicações**. New York: Almedina, 1996.

BRITTON, H. T. S.; ROBINSON, R. A. Universal buffer solutions and the dissociation constant of veronal. **Journal of the Chemical Society**, v. 0, n. 0, p. 1456–1462, 1 jan. 1931.

BROCENSCHI, R. F. et al. The analysis of estrogenic compounds by flow injection analysis with amperometric detection using a boron-doped diamond electrode. **Talanta**, v. 126, p. 12–19, 1 ago. 2014.

BROCENSCHI, R. F. et al. Assessments of the Effect of Increasingly Severe Cathodic Pretreatments on the Electrochemical Activity of Polycrystalline Boron-Doped Diamond Electrodes. **Analytical Chemistry**, v. 88, n. 10, p. 1, 2016.

BROCENSCHI, R. F. et al. Use of a boron-doped diamond electrode to assess the electrochemical response of the naphthol isomers and to attain their truly simultaneous electroanalytical determination. **Electrochimica Acta**, v. 243, p. 374–381, 2017.

BRONDANI, D. et al. Biosensor based on platinum nanoparticles dispersed in ionic liquid and laccase for determination of adrenaline. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 140, n. 1, p. 252–259, 2009.

BRUNI, A. T.; VELHO, J. A.; OLIVEIRA, M. F. **Fundamentos de Química Forense – Uma análise prática da química que soluciona crimes - Millennium Editora**. 1 ed ed. Campinas: Millenium, 2012.

BUNDY, F. P. et al. Man-Made diamonds. **Nature**, v. 176, n. 4471, p. 51–55, 1955.

BYRSKA, B.; ZUBA, D.; STANASZEK, R. Determination o piperazine derivatives in “legal highs” **Problems of Forensic Sciences**, v. 81, p. 101–113, 2010.

CACCIA, S.; GARATIINI, S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic significance of antidepressant drug metabolites. **Pharmacological Research**, v. 26, n. 4, p. 317–329, 1992.

CACCIA, S.; GARATTINI, S. 1-Arylpiperazines as active metabolites of (4-substituted aryl-1-piperazinyl)alkyl heterocyclic drugs. **Acta Pharmaceutica Jugoslavica**, v. 40, n. 3, p. 441–460, 1992.

CAMPOS, A. F.; CASSELLA, R. J. Determination of acetate and formate in vegetable oils by ion chromatography after multivariate optimization of the extraction process using a Doehlert design. **Food Chemistry**, v. 269, p. 252–257, 15 dez. 2018.

CHEMICALIZE FEATURES. **Chemicalize**. Disponível em: <<https://chemicalize.com/#/calculation>>. Acesso em: 14 jan. 2018.

CHOE, S. et al. Analysis of pharmaceutical impurities in the methamphetamine crystals seized for drug trafficking in Korea §. **Forensic Science International**, v. 227, p. 48–51, 2013.

CODOGNOTO, L.; MACHADO, S. A. S.; AVACA, L. A. Square wave voltammetry on boron-doped diamond electrodes for analytical determinations. **Diamond and Related Materials**, v. 11, n. 9, p. 1670–1675, 1 set. 2002.

COHEN, B. M. Z.; BUTLER, R. BZP-party pills: A review of research on benzylpiperazine as a recreational drug. **International Journal of Drug Policy**, v. 22, n. 2, p. 95–101, 2011.

COLE, C. et al. Adulterants in illicit drugs: a review of empirical evidence. **Drug Testing and Analysis**, v. 3, n. 2, p. 89–96, 1 fev. 2011.

COLEDAM, D. A. C. et al. Influence of chloride-mediated oxidation on the electrochemical degradation of the black 22 dye using boron-doped diamond and β -PbO₂ anodes. **Quimica Nova**, v. 37, n. 8, p. 1312–1317, 2014.

COMPTON, R. G.; FOORD, J. S.; MARKEN, F. Electroanalysis at diamond-like and doped-diamond electrodes. **Electroanalysis**, v. 15, n. 17, p. 1349–1363, 2003.

CUMBA, L. R. et al. Forensic electrochemistry: simultaneous voltammetric detection of MDMA and its fatal counterpart “Dr Death” (PMA). **Analytical Methods**, v. 8, n. 1, p. 142–152, 2016.

DE BARROS, R. D. C. M. et al. Filmes de diamante CVD dopado com boro. Parte I. Histórico, produção e caracterização. **Quimica Nova**, v. 28, n. 2, p. 317–325, 2005.

DE BOER, D. et al. Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European market. **Forensic Science International**, v. 121, n. 1–2, p. 47–56, set. 2001.

DEA- U.S. DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION. **Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of Benzylpiperazine and Trifluoromethylphenylpiperazine into Schedule I**. Disponível em: <https://www.deadiversion.usdoj.gov/fed_regs/rules/2002/fr09202.htm>. Acesso em: 10 jan. 2019.

DICKSON, A. J. et al. Detection of 1-Benzylpiperazine, 1-(3-Trifluoromethylphenyl)-piperazine, and 1-(3-Chlorophenyl)-piperazine in 3-4-Methylenedioxymethamphetamine-Positive Urine Samples. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 34, p. 464–469, 2010.

DRONOVA, M.; SMOLIANITSKI, E.; LEV, O. Electrooxidation of New Synthetic Cannabinoids: Voltammetric Determination of Drugs in Seized Street Samples and Artificial Saliva. **Analytical Chemistry**, v. 88, p. 4487–4494, 2016.

DUARTE, E. H. et al. Voltammetric determination of amitriptyline in pharmaceutical formulation with boron-doped diamond electrode exploiting measures in acid medium. **Química Nova**, v. 37, n. 9, p. 1496–1502, 2014.

DUARTE, E. H. et al. Highly improved simultaneous herbicides determination in water samples by differential pulse voltammetry using boron-doped diamond electrode and solid phase extraction on cross-linked poly(vinylimidazole). **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 255, p. 166–175, 2018.

DUARTE, E. H.; KUBOTA, L. T.; TARLEY, C. R. T. Carbon Nanotube Based Sensor for Simultaneous Determination of Acetaminophen and Ascorbic Acid Exploiting Multiple Response Optimization and Measures in the Presence of Surfactant. **Electroanalysis**, v. 24, n. 12, p. 2291–2301, 2012.

ELLIOTT, S.; SMITH, C. Investigation of the First Deaths in the United Kingdom Involving the Detection and Quantitation of the Piperazines BZP and 3-TFMPP. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 32, p. 172–177, 2008.

EUROPOL–EMCDDA. **Joint Report on a new psychoactive substance: 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP)**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/362/Final_Joint_Report_mCPP_285657.pdf_en>. Acesso em: 7 fev. 2018.

FERREIRA, S. L. C. et al. Doehlert matrix: a chemometric tool for analytical chemistry—review. **Talanta**, v. 63, p. 1061–1067, 2004.

FILHO, M. T. et al. Pulmonary alterations in cocaine users. **São Paulo Medical Journal**, v. 122, p. 26–31, 2004.

FRANÇA, R. F. et al. Electroanalytical determination of carbendazim and fenamiphos in natural waters using a diamond electrode. **Diamond and Related Materials**, v. 27–28, p. 54–59, 2012.

FREITAS, J. M. et al. A portable electrochemical method for cocaine quantification and rapid screening of common adulterants in seized samples. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 243, p. 557–565, 2017.

FUJIMORI, N.; IMAI, T.; DOI, A. Characterization of conducting diamond films. **Vacuum**, v. 36, n. 1–3, p. 99–102, 1986.

GALLI, A. et al. Utilização de técnicas eletroanalíticas na determinação de pesticidas em alimentos. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 105–112, 2006.

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.

GERMINE, M. et al. Response to meta-chlorophenylpiperazine in panic disorder patients and healthy subjects: Influence of reduction in intravenous dosage. **Psychiatry Research**, v. 54, n. 2, p. 115–133, nov. 1994.

GIJSMAN, H. J. . et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Oral and Intravenous meta-chlorophenylpiperazine in healthy volunteers. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 18, p. 289–295, 1998.

GIRARD, H. et al. Effect of anodic and cathodic treatments on the charge transfer of boron doped diamond electrodes. **Diamond and Related Materials**, v. 16, n. 2, p. 316–325, 1 fev. 2007.

GOBBI, M. et al. p-Methylthioamphetamine and 1-(m-chlorophenyl)piperazine, two non-neurotoxic 5-HT releasers in vivo, differ from neurotoxic amphetamine derivatives in their mode of action at 5-HT nerve endings in vitro. **Journal of Neurochemistry**, v. 82, n. 6, p. 1435–1443, 19 set. 2002.

GOSSER, D. K. **Cyclic voltammetry : Simulation and Analysis of Reaction Mechanisms**. New York, USA: VCH, 1993.

GRANGER, M. C. The Influence of Surface Interactions on the Reversibility of Ferri/Ferrocyanide at Boron-Doped Diamond Thin-Film Electrodes. **Journal of The Electrochemical Society**, v. 146, n. 12, p. 4551, 1999.

GRIESBACH, U. et al. Evaluation of boron doped diamond electrodes for organic electrosynthesis on a preparative scale. **Journal of Applied Electrochemistry**, v. 35, p. 1265–1270, 2005.

HENRIQUES, S. Risco cultivado no consumo de novas drogas. **Sociologia, problemas e práticas**, v. 40, p. 63–85, 2002.

HILL, S. L.; THOMAS, S. H. L. Clinical toxicology of newer recreational drugs. **Clinical Toxicology**, v. 49, n. 8, p. 705–719, 5 out. 2011.

HOYER, B.; JENSEN, N. Stabilization of the voltammetric serotonin signal by surfactants. **Electrochemistry Communications**, v. 8, n. 2, p. 323–328, 2006.

HUDARI, F. F. et al. Voltammetric method optimized by multi-response assays for the simultaneous measurements of uric acid and acetaminophen in urine in the presence of surfactant using MWCNT paste electrode. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 696, p. 52–58, 2013.

HUPERT, M. et al. Conductive diamond thin-films in electrochemistry. **Diamond and Related Materials**, v. 12, n. 10–11, p. 1940–1949, out. 2003.

ICH. **Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1)**, 2005. Disponível em:
<https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf>. Acesso em: 1 out. 2018

JOHNSTONE, A. C. et al. Review: Benzylpiperazine: a drug of abuse? **Journal of Psychopharmacology**, v. 21, n. 8, p. 888–894, 2 nov. 2007.

KAHN, R. S. et al. Effects of m-chlorophenylpiperazine in normal subjects: a dose-response study. **Psychopharmacology**, v. 100, n. 3, p. 339–344, mar. 1990.

KALANT, H. The pharmacology and toxicology of “ecstasy”(MDMA) and related drugs. **Canadian Medical Association Journal**, v. 165, p. 917–928, 2001.

KONOPKA, S. J.; MCDUFFIE, B. Diffusion coefficients of ferri- and ferrocyanide ions in aqueous media, using twin-electrode thin-layer electrochemistry. **Analytical Chemistry**, v. 42, n. 14, p. 1741–1746, dez. 1970.

KOVALEVA, J. et al. Acute Chlorophenylpiperazine Overdose: A Case Report and Review of the Literature. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 30, n. 3, p. 394–398, jun. 2008.

KRAFT, A. Doped Diamond: A Compact Review on a New, Versatile Electrode Material - Open Access Library. **International Journal of Electrochemical Science**, v. 2, p. 355–385, 2007.

KRYSTAL, J. H. et al. m-Chlorophenylpiperazine Effects in Neuroleptic-Free Schizophrenic Patients. **Archives of General Psychiatry**, v. 50, n. 8, p. 624–635, 1 ago. 1993.

LANARO, R. et al. Identificação química da clorofenilpiperazina (CPP) em comprimidos apreendidos. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 725–729, 2010.

LEITE, F.; SANTOS, R. **País faz apreensão de nova droga**. Disponível em: <<http://brasil.estadao.com.br/noticias/geral,pais-faz-apreensao-de-nova-droga,84887>>. Acesso em: 27 fev. 2018.

LEVENT, A.; YARDIM, Y.; ŞENTÜRK, Z. Electrochemical performance of boron-doped diamond electrode in surfactant-containing media for amroxolol determination. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 203, p. 517–526, 1 nov. 2014.

LIN, J. C. et al. Determining the subjective and physiological effects of BZP combined with TFMPP in human males. **Psychopharmacology**, v. 214, n. 3, p. 761–768, 9 abr. 2011.

LONG, G. L.; WINEFORDNER, J. D. Limit of detection. A closer look at the IUPAC definition. **Analytical Chemistry**, v. 55, n. 7, p. 712A–724A, 22 jun. 1983.

LOURENCAO, B. C. et al. Amperometric flow-injection determination of the anthelmintic drugs ivermectin and levamisole using electrochemically pretreated boron-doped diamond electrodes. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 222, p. 181–189, 1 jan. 2016.

MAES, M. et al. Lower Baseline Plasma Cortisol and Prolactin together with Increased Body Temperature and Higher mCPP-Induced Cortisol Responses in Men with Pedophilia. **Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 24, p. 37–46, 2001.

MARTIN, H. B. Voltammetry Studies of Single-Crystal and Polycrystalline Diamond Electrodes. **Journal of The Electrochemical Society**, v. 146, n. 8, p. 2959, 1999.

MAURER, H. H. et al. Chemistry, Pharmacology, Toxicology, and Hepatic Metabolism of Designer Drugs of the Amphetamine (Ecstasy), Piperazine, and Pyrrolidinophenone Types A Synopsis. **Therapeutic drug monitoring**, v. 26, n.

2, p. 127–131, 2004.

MAYOL, R. F. et al. Isolation and identification of the major urinary metabolite of m-chlorophenylpiperazine in the rat. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 22, n. 1, p. 171–174, 1994.

MEDEIROS, R. . **Análise química-forense da meta-clorofenilpiperazina: a entrada das “designer drug” no Brasil**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.google.com.br/search?q=Medeiros%2C+R.I.+Análise+química-forense+da+meta-clorofenilpiperazina%3A+a+entrada+das+%22designer+drug%22+no+Brasil&oq=Medeiros%2C+R.I.+Análise+química-forense+da+meta-clorofenilpiperazina%3A+a+entrada+das+%22designer%22>>. Acesso em: 27 fev. 2018.

MEDEIROS, R. A. et al. Simultaneous square-wave voltammetric determination of aspartame and cyclamate using a boron-doped diamond electrode. **Talanta**, v. 76, n. 3, p. 685–689, 2008.

MEDEIROS, R. A. et al. Comparative Study of Basal-Plane Pyrolytic Graphite, Boron-Doped Diamond, and Amorphous Carbon Nitride Electrodes for the Voltammetric Determination of Furosemide in Pharmaceutical and Urine Samples. **Electrochimica Acta**, v. 197, p. 179–185, 2016.

MERCOLINI, L. et al. HPLC analysis of the antidepressant trazodone and its main metabolite m-CPP in human plasma. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 47, n. 4–5, p. 882–887, 5 ago. 2008.

MORENO, I. E. D. et al. Rapid determination of piperazine-type stimulants in human urine by microextraction in packed sorbent after method optimization using a multivariate approach. **Journal of Chromatography A**, v. 1222, p. 116–120, jan. 2012.

MURUGANANTHAN, M. et al. Electrochemical degradation of 17 β -estradiol (E2) at boron-doped diamond (Si/BDD) thin film electrode. **Electrochimica Acta**, v. 52, n. 9, p. 3242–3249, 2007.

NAKAMURA, H.; SANO, A.; MATSUURA, K. Determination of Critical Micelle Concentration of Anionic Surfactants by Capillary Electrophoresis Using 2-Naphthalenemethanol as a Marker for Micelle Formation. **Analytical Sciences**, v. 14, n. 2, p. 379–382, 1998.

NITSCHKE, M.; GLÁUCIA, E.; PASTORE, M. Biossurfactantes: propriedades e aplicações. **Quim. Nova**, v. 25, n. 5, p. 772–776, 2002.

OEDT. **Relatório Anual sobre a Evolução do Fenômeno da Droga na União Européia**. (EMCDDA, Ed.) Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência. **Anais...Lisboa**: 2001 Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/200/ar01_pt_69633.pdf>

OEDT, E. **A evolução do fenómeno da droga na Europa**. Disponível em: <http://www.sicad.pt/BK/Publicacoes/Lists/SICAD_PUBLICACOES/Attachments/34/EMCDDA_AR2010_PT.pdf>. Acesso em: 24 fev. 2018.

OEDT, E. **Relatório Europeu sobre Drogas**. Lisboa: [s.n.].

OEDT, O. E. DE D. E T. **Relatório Europeu sobre Drogas. Tendências e evoluções**. Lisboa: [s.n.]. Disponível em: <www.emcdda.europa.eu>. Acesso em: 22 jan. 2019b.

OGA, S.; CAMARGO, M. M. DE A.; BATISTUZZO, J. A. **Livros Fundamentos de Toxicologia**. 3ª Ed. ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

OLIVEIRA SOUZA, J. M.; TARLEY, C. R. T. Preconcentration and Speciation of Sb(III) and Sb(V) in Water Samples and Blood Serum after Cloud Point Extraction Using Chemometric Tools for Optimization. **Analytical Letters**, v. 41, n. 13, p. 2465–2486, 27 out. 2008.

PACHECO, W. F. et al. Voltammetry: A Brief Review About Concepts. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 4, p. 516–537, 2013.

PECKOVÁ, K.; MUSILOVÁ, J.; BAREK, J. Boron-Doped Diamond Film Electrodes—New Tool for Voltammetric Determination of Organic Substances. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 39, n. 3, p. 148–172, 6 jul. 2009.

PERRIN, D. D. (DOUGLAS D.; DEMPSEY, B. **Buffers for pH and metal ion control**. [s.l.] Chapman and Hall, 1974.

PETERS, F. T. et al. Screening for and validated quantification of amphetamines and of amphetamine- and piperazine-derived designer drugs in human blood plasma by gas chromatography/mass spectrometry. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 38, n. 6, p. 659–676, 1 jun. 2003.

PLESKOV, Y. . Electrochemistry of Diamond Films. v. 38, n. 12, p. 1275–1291, 2002.

PLETCHER, D. et al. **Instrumental Methods in Electrochemistry**. 2th. ed. Philadelphia, USA: Woodhead Publishing, 2002.

POFERL, D. J.; GARDNER, N. C.; ANGUS, J. C. Growth of boron-doped diamond seed crystals by vapor deposition. **Journal of Applied Physics**, v. 44, n. 4, p. 1428–1434, abr. 1973.

PYSAREVSKA, S. et al. A state-of-the-art approach for facile and reliable determination of benzocaine in pharmaceuticals and biological samples based on the use of miniaturized boron-doped diamond electrochemical sensor. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 270, p. 9–17, 1 out. 2018.

ROMÃO, W. et al. Chemical profile of meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP) in ecstasy tablets by easy ambient sonic-spray ionization, X-ray fluorescence, ion mobility mass spectrometry and NMR. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 400, n. 9, p. 3053–3064, 2011.

ROSSI, M. C. et al. Electronic properties of hydrogen and oxygen terminated surfaces of polycrystalline diamond films. **Physica Status Solidi (a)**, v. 199, n. 1, p. 71–76, 1 set. 2003.

RUSLING, J. F. Molecular aspects of electron transfer at electrodes in micellar solutions. **Colloids and Surfaces**, v. 123, n. 81, p. 124–88, 1997.

SALAMANCA-NETO, C. A. R. et al. Differential pulse voltammetric method for

the individual and simultaneous determination of antihypertensive drug metoprolol and its association with hydrochlorothiazide in pharmaceutical dosage forms. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 230, p. 630–638, 2016.

SALAZAR-BANDA, G. R. et al. On the changing electrochemical behaviour of boron-doped diamond surfaces with time after cathodic pre-treatments. **Electrochimica Acta**, v. 51, n. 22, p. 4612–4619, 2006.

SÁNCHEZ-CARRETERO, A. et al. Electrochemical production of perchlorates using conductive diamond electrolyses. **Chemical Engineering Journal**, v. 166, n. 2, p. 710–714, jan. 2011.

SANTANA, M. M. P. DE; SOUZA, M. F. DE; CUNHA, R. L. 1-(3-Clorofenil) Piperazina (mCPP): Uma Nova Droga Sintética Ilegal no Brasil. **Prova Material**, p. 6–9, 2007.

SANTOS, M. C. G. et al. Evaluation of boron-doped diamond electrode for simultaneous voltammetric determination of hydrochlorothiazide and losartan in pharmaceutical formulations. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 188, p. 263–270, 2013.

SARTORI, E. R. et al. Sensitive square-wave voltammetric determination of tadalafil (Cialis®) in pharmaceutical samples using a cathodically pretreated boron-doped diamond electrode. **Diamond and Related Materials**, v. 77, n. March, p. 153–158, 2017.

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.

SMITH, J. P. et al. Forensic electrochemistry: the electroanalytical sensing of synthetic cathinone-derivatives and their accompanying adulterants in “legal high” products. **Analyst**, v. 139, p. 389–400, 2014a.

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, 7 out. 2014b.

SONG, Y.; SWAIN, G. M. Development of a Method for Total Inorganic Arsenic Analysis Using Anodic Stripping Voltammetry and a Au-Coated, Diamond Thin-Film Electrode. **Analytica Chimica Acta**, v. 593, n. 1, p. 7–12, 2007.

SOUZA E ESCADA, M. S. C. **Métodos de análise de piperazinas em fluidos biológicos**. [s.l.] Universidade de Aveiro, 2007.

SPEAR, K. E.; DISMUKES, J. P.; ELECTROCHEMICAL SOCIETY. **Synthetic diamond : emerging CVD science and technology**. [s.l.] Wiley, 1994.

SQUELLA, J. A. et al. Electrochemical oxidation of methylenedioxyamphetamines. **Talanta**, v. 40, n. 9, p. 1379–1384, 1993.

STAACK, R. F. et al. Proof of a 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP) intake—Use as adulterant of cocaine resulting in drug–drug interactions? **Journal of Chromatography B**, v. 855, n. 2, p. 127–133, ago. 2007.

STAACK, R. F.; FRITSCHI, G.; MAURER, H. H. New designer drug 1-(3-trifluoromethylphenyl) piperazine (TFMPP): Gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/mass spectrometry studies on its phase I and II metabolism and on its toxicological detection in rat urine. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 38, n. 9, p. 971–981, 2003.

STAACK, R. F.; MAURER, H. H. Piperazine-Derived Designer Drug 1-(3-Chlorophenyl)piperazine (mCPP): GC-MS Studies on its Metabolism and its Toxicological Detection in Rat Urine Including Analytical Differentiation from its Precursor Drugs Trazodone and Nefazodone*. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 27, 2003.

STANASZEK, R.; ZUBA, D. 1- (3-CHLOROPHENYL) PIPERAZINE (mCPP) – A NEW DESIGNER DRUG THAT IS STILL A LEGAL SUBSTANCE. **Sciences-New York**, p. 220–228, 2006.

SUFFREDINI, H. B. et al. Enhanced electrochemical response of boron-doped diamond electrodes brought on by a cathodic surface pre-treatment. **Electrochimica Acta**, v. 49, n. 22–23 SPEC. ISS., p. 4021–4026, 2004.

SUSSMANN, R. S. **CVD diamond for electronic devices and sensors**. New York: J. Wiley, 2009.

SVIZZERO, D. P. As múltiplas facetas do diamante. **REVISTA UPS**, v. 71, p. 52–69, 2006.

SWAIN, G. M.; ANDERSON, A. B.; ANGUS, J. C. Applications of diamond thin films in electrochemistry. **Journal of Electrochemical Society**, v. 23, n. 11, p. 16, 1998.

SWGDRUG. **Scientific working group for the analysis of seized drugs (SWGDRUG) recommendations**SWGDRUG. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[http://www.swgdrug.org/Documents/SWGDRUG Recommendations Version 7-1.pdf](http://www.swgdrug.org/Documents/SWGDRUG%20Recommendations%20Version%207-1.pdf)>. Acesso em: 25 fev. 2018.

TADINI, M. C. et al. Developing electrodes chemically modified with cucurbit[6]uril to detect 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) by voltammetry. **Electrochimica Acta**, v. 121, p. 188–193, mar. 2014.

TARLEY, C. R. T. et al. Factorial Design and Doehlert Matrix in Optimization of Flow System for Preconcentration of Copper on Polyurethane Foam Loaded with 4-(2-Pyridylazo)-resorcinol. **Analytical Letters**, v. 37, n. 7, p. 1437–1455, 28 dez. 2004.

TSUTSUMI, H. et al. Development of simultaneous gas chromatography–mass spectrometric and liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometric determination method for the new designer drugs, N-benzylpiperazine (BZP), 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine (TFMPP). **Journal of Chromatography B**, v. 819, n. 2, p. 315–322, 25 maio 2005.

VATASSERY, G. T. et al. Determination of trazodone and its metabolite, 1-m-Chlorophenyl-piperazine, in human plasma and red blood cell samples by HPLC. **Clinical Biochemistry**, v. 30, n. 2, p. 149–153, mar. 1997.

VITTAL, R.; GOMATHI, H.; KIM, K.-J. Beneficial role of surfactants in

electrochemistry and in the modification of electrodes. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 119, n. 1, p. 55–68, 31 jan. 2006.

VON MOLTKE, L. L. et al. Nefazodone, meta-chlorophenylpiperazine, and their metabolites in vitro: cytochromes mediating transformation, and P450-3A4 inhibitory actions. **Psychopharmacology**, v. 145, n. 1, p. 113–122, 5 jul. 1999.

VORCE, S. P. et al. Detection of 1-Benzylpiperazine and 1-(3-Trifluoromethylphenyl)-piperazine in Urine Analysis Specimens Using GC-MS and LC-ESI-MS*. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 32, 2008.

WADDELL, S. A. et al. Extending the capability of forensic electrochemistry to the novel psychoactive substance benzylpiperazine. **Sensing and Bio-Sensing Research**, v. 13, p. 28–39, abr. 2017.

WANG, J. **Stripping analysis: principles, instrumentation, and applications**. [s.l.] VCH, 1985.

WANG, J. **Analytical electrochemistry**. New Jersey, USA: John Wiley and Sons, 2006.

WEI, M. et al. Comparison of Boron-Doped Diamond and Glassy Carbon Electrodes for Determination of Procaine Hydrochloride. **Electroanalysis**, v. 20, n. 2, p. 137–143, 1 jan. 2008.

WEN, B. et al. Detection of Novel Reactive Metabolites of Trazodone: Evidence for CYP2D6-Mediated Bioactivation of m-Chlorophenylpiperazine. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 36, n. 5, p. 841–850, 28 fev. 2008.

WHO, E. C. ON D. D. **-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP) Pre-Review Report**. Hammamet: [s.n.]. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/5.3cmCPPpre-review.pdf?ua=1>. Acesso em: 23 jan. 2019.

WOHLFARTH, A.; WEINMANN, W. Bioanalysis of new designer drugs. **Bioanalysis**, v. 2, n. 5, p. 965–979, maio 2010.

WOHLFARTH, A.; WEINMANN, W.; DRESEN, S. LC-MS/MS screening method for designer amphetamines, tryptamines, and piperazines in serum. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 396, p. 2403–2414, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Who expert committee on drug dependence**. Geneva: [s.n.].

YAO, M. et al. Sensitive liquid chromatographic–mass spectrometric assay for the simultaneous quantitation of nefazodone and its metabolites hydroxynefazodone m-chlorophenylpiperazine and triazole-dione in human plasma using single-ion monitoring. **Journal of Chromatography B**, v. 718, p. 77–85, 1998.

YARDIM, Y. et al. Voltammetric behavior of benzo[a]pyrene at boron-doped diamond electrode: A study of its determination by adsorptive transfer stripping voltammetry based on the enhancement effect of anionic surfactant, sodium dodecylsulfate. **Talanta**, v. 85, n. 1, p. 441–448, 2011.

YARDIM, Y. Sensitive Detection of Capsaicin by Adsorptive Stripping

Voltammetry at a Boron-Doped Diamond Electrode in the Presence of Sodium Dodecylsulfate. **Electroanalysis**, v. 23, n. 10, p. 2491–2497, 2011.

YEAP, C. W. et al. A Review on Benzylpiperazine and Trifluoromethylphenylpiperazine: Origins, Effects, Prevalence and Legal Status. **Health and the Environment Journal**, v. 1, n. 2, 2010.

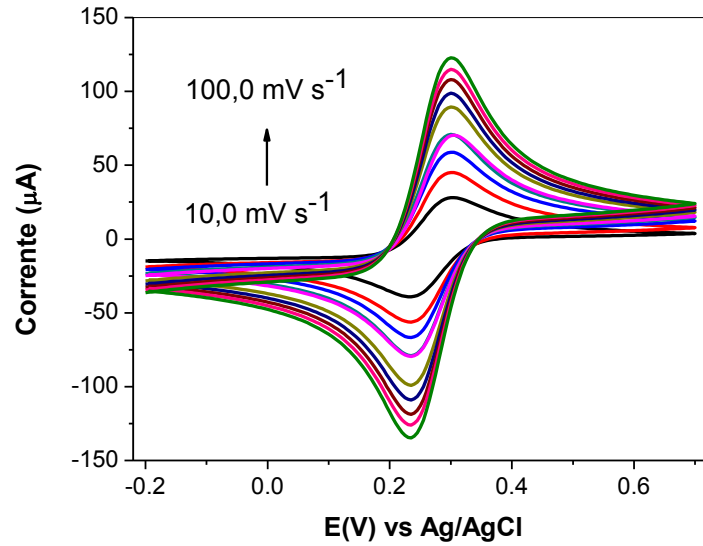
YOSHIHARA, S.; MURUGANANTHAN, M. Decomposition of various endocrine-disrupting chemicals at boron-doped diamond electrode. **Electrochimica Acta**, v. 54, n. 7, p. 2031–2038, 2009.

ZACCA, J. J. et al. Brazilian Federal Police drug chemical profiling — The PeQui Project. **Science & Justice**, v. 54, n. 4, p. 300–306, 1 jul. 2014.

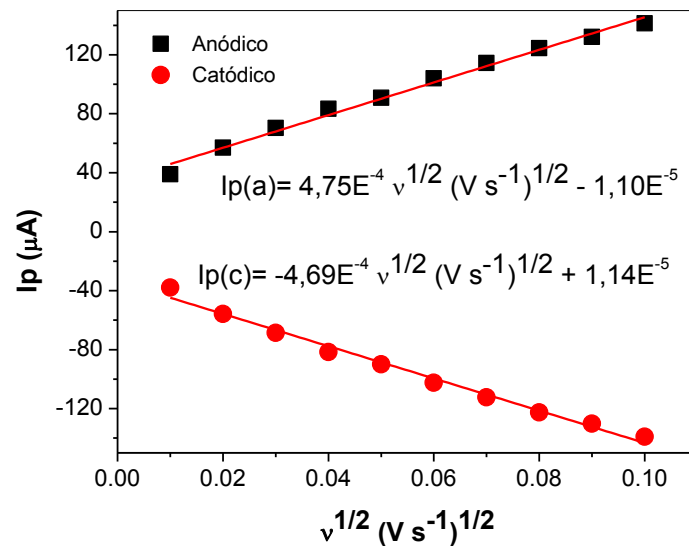
ZHANG, W. et al. Anodic Electrochemical Pretreatment Time and Potential Affect the Electrochemical Characteristics of Moderately Boron-Doped Diamond Electrode. **Collection of Czechoslovak Chemical Communications**, v. 73, n. 1, p. 73–87, 2008.

ANEXO A

A1. Voltamogramas cíclicos obtidos para o eletrodo EDDB em diferentes velocidades de varredura em solução de $5 \text{ mmol L}^{-1} \text{ K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ em $\text{KCl } 1 \text{ molL}^{-1}$ e b) Relação entre I_p versus $v^{1/2}$.

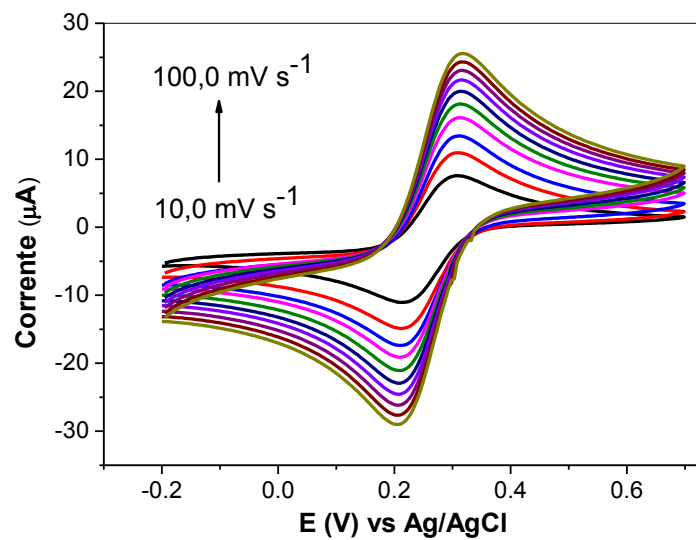


(A)

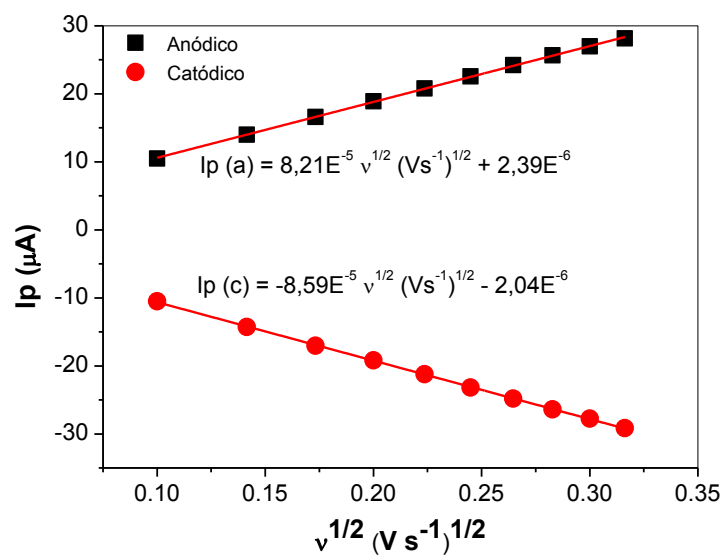


(B)

A2. Voltamogramas cíclicos obtidos para o eletrodo ECV em diferentes velocidades de varredura em solução de $5 \text{ mmol L}^{-1} \text{ K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ em $\text{KCl } 1 \text{ molL}^{-1}$ e b) Relação entre I_p versus $v^{1/2}$.



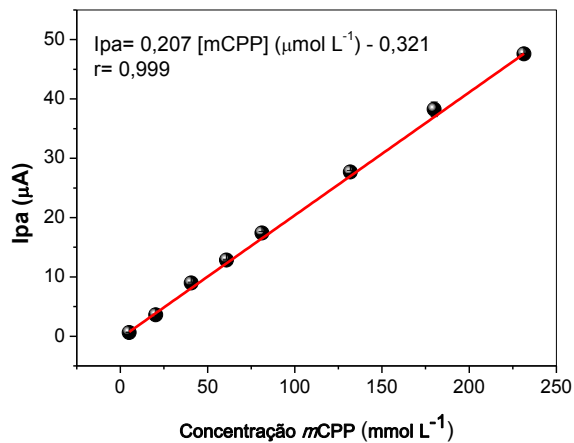
(A)



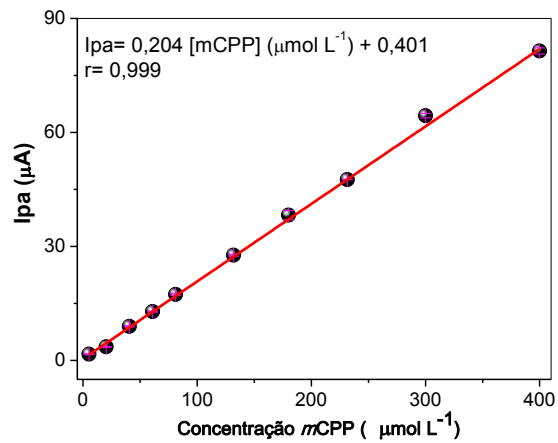
(B)

ANEXO B

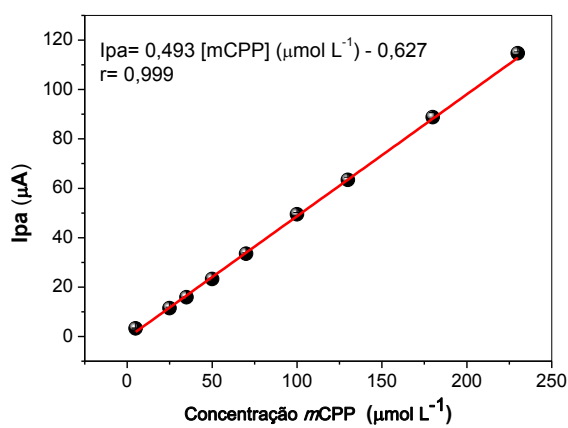
B1. Curvas analíticas em condições otimizadas para SWV em (A) e (B), sendo (B) contendo o LQ, e para DPV em (C) e (D), sendo (D) a curva com o valor de LQ. Condições: tampão BR 0,5 mol L⁻¹, pH 10,0.



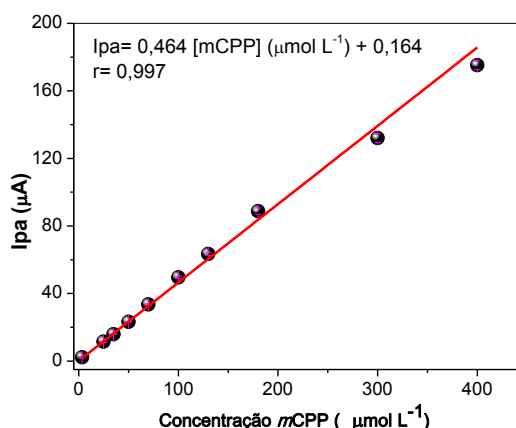
(A)



(B)



(C)



(D)