

**UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI**

**Programa de Pós-Graduação em Química**

**Glayton Andrade Souza**

**IDENTIFICAÇÃO E DETERMINAÇÃO DE NOVAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS  
EM AMOSTRAS DE SELOS POR TÉCNICAS VOLTAMÉTRICAS USANDO  
ELETRODO DE DIAMANTE DOPADO COM BORO**

**Diamantina**

**2018**



**Glayton Andrade Souza**

**IDENTIFICAÇÃO E DETERMINAÇÃO DE NOVAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS  
EM AMOSTRAS DE SELOS POR TÉCNICAS VOLTAMÉTRICAS USANDO  
ELETRODO DE DIAMANTE DOPADO COM BORO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Wallans Torres Pio dos Santos

**Diamantina**

**2018**

Elaborado com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S729i

Souza, Glayton Andrade

Identificação e determinação de novas substâncias psicoativas em amostras de selos por técnicas voltamétricas usando eletrodo de diamante dopado com boro / Glayton Andrade, 2018.

110 p. : il.

Orientador: Wallans Torres Pio dos Santos

Dissertação (Mestrado Profissional – Programa de Pós-Graduação em Química) - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, 2018.

1. NPS. 2. Fenetilaminas. 3. NBOMes. 4. LSD. 5. BDD. I. Santos, Wallans Torres Pio dos. II. Título. III. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

**CDD 540**

Ficha Catalográfica – Serviço de Bibliotecas/UFVJM  
Bibliotecária Nádia Santos Barbosa, CRB6 – 3468/0.

GLAYTON ANDRADE SOUZA

**IDENTIFICAÇÃO E DETERMINAÇÃO DE NOVAS SUBSTÂNCIAS  
PSICOATIVAS EM AMOSTRAS DE SELOS POR TÉCNICAS VOLTAMÉTRICAS  
USANDO ELETRODO DE DIAMANTE DOPADO COM BORO**

Dissertação apresentada ao MESTRADO  
EM QUÍMICA, nível de MESTRADO como  
parte dos requisitos para obtenção do título  
de MAGISTER SCIENTIAE EM QUÍMICA

Orientador(a): Prof. Dr. Wallans Torres  
Pio Dos Santos

Data da aprovação : 10/08/2018

Prof.Dr. LEANDRO RODRIGUES DE LEMOS - UFVJM

Prof.Dr. DENIO EMANUEL PIRES SOUTO - UNICAMP

Prof.Dr.<sup>a</sup> ANDREA RENATA MALAGUTTI - UFVJM

DIAMANTINA



**Aos meus pais Maria Andrade e José da Luz,  
pelo encorajamento e incentivo.**

**Aos meus amigos pelo companheirismo.**





## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por guiar meus caminhos e me permitir essa conquista;

Agradeço aos meus pais, Maria Andrade e José da Luz, por acreditarem em mim e sempre me impulsionarem para a realização dos meus sonhos;

Agradeço as não presentes por estarem sempre habitando o meu coração;

Agradeço aos meus amigos Alexandre e Mayara pela paciência e pelo companheirismo nas melhores horas e nas horas difíceis principalmente;

Agradeço em especial a professora Dra. Débora Vilela Franco por ter sido uma professora extremamente compromissada e exigente durante toda essa etapa;

Agradeço ao professor Dr. Leandro Rodrigues de Lemos pela paciência e predisposição para resolver os problemas que as vezes consideramos irresolvíveis;

Agradeço ao professor Dr. Wallans Torres Pio dos Santos por ter sido meu orientador e sempre ter demonstrado muito entusiasmo pela pesquisa;

Agradeço a professora Dra. Andréa Renata Malagutti e ao professor Dr. Dênio Emanuel Pires Souto, por participarem desse momento tão importante;

Ao Programa de Pós Graduação em Química da UFVJM meu muito obrigado;

Agradeço aos Departamentos da Polícia Civil do Distrito Federal e de Minas Gerais pela doação dos padrões e amostras;

Agradeço ao IFNMG campus Pirapora por incentivar a qualificação dos seus professores e pela adequação nos horários, agradeço especialmente à Marlos Lacerda e Francine Mota pela boa vontade de sempre;

Agradeço aos colegas do Labvale, Amanda, Karine e Dilton;

Agradeço a técnica do Labvale Vanessa por toda sua presteza;

Agradeço em especial ao meu amigo Tiago Guedes, pelos ensinamentos, pela paciência, pela boa vontade, por se fazer presente em momentos difíceis, sempre me impulsionando a seguir em frente.



“Há uma força motriz mais poderosa que o vapor, a eletricidade e a energia atômica: a vontade”.

Albert Einstein



## RESUMO

Atualmente existem novas substâncias psicoativas (NPS) destacando-se, a classe dos NBOMes (2,5-Dimetoxi-N-(2-metoxibenzil)feniletilaminas), que possui diversos compostos com pequenas variações químicas estruturais, principalmente, pela adição de um halogênio ao anel benzênico. Os halogênios mais adicionados são o bromo, cloro e iodo, os quais são conhecidos pelas siglas 25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 25I-NBOMe, respectivamente. Os NBOMes estão entre as drogas sintéticas psicoativas emergentes encontradas em selos com padrão de uso recreativo. Anteriormente, a única droga encontrada em selos era o ácido lisérgico, mais conhecida pela sua sigla LSD. A identificação preliminar desses compostos é de extrema importância na área forense, em especial, para lavratura de auto de prisão em flagrante delito. No entanto, ainda não é utilizado nenhum método para identificação preliminar dos NBOMes pela perícia criminal, havendo apenas o método preliminar para o LSD e os métodos de identificação definitiva para NBOMes, os quais, em geral, são realizados por LC-MS e CG-MS. Neste contexto, os métodos eletroanalíticos podem ser uma alternativa de análise simples, rápida e de baixo custo para identificação dos NBOMes. O presente trabalho apresenta, pela primeira vez, o comportamento eletroquímico desses compostos e seus similares no eletrodo de diamante dopado com boro (BDD), bem como a detecção e identificação preliminar dessa classe de drogas em selos por voltametria cíclica (VC) e de onda quadrada (VOQ). O LSD, os NBOMes e um composto similar, o 2C-B, foram investigados por voltametria cíclica em tampão acetato e Britton-Robinson (pH 2 a 12). As melhores condições foram obtidas em tampão acetato 0,1 mol L<sup>-1</sup> (pH 4) com 10 % de metanol, onde foi observado picos de oxidação no BDD para todos os analitos, sendo proposto um mecanismo para os processos eletroquímicos dos NBOMes. Os parâmetros da VOQ foram otimizados com a amplitude de pulso de 70 mV e a frequência de 80 S<sup>-1</sup>. Nessas condições, foi possível identificar os NBOMes seletivamente do LSD, obtendo um baixo DPR (< 1,0%) para 10 análises de todos os compostos, além de uma ampla faixa linear (de pelos menos 3 ordens de magnitude) com baixo limite de detecção (< 0,28 µg/mL). Amostras de 12 selos apreendidas com diferentes NBOMes e drogas similares foram avaliadas pelo método proposto, sendo os resultados comparados e confirmados pelo método definitivo. Portanto, o método proposto apresenta um grande potencial para identificação preliminar dos NBOMes em selos.

**Palavras chave:** Novas substâncias Psicoativas, Fenetilaminas, NBOMes, LSD, Análise Forense, Voltametria, Eletrodo de Diamante Dopado com Boro.



## ABSTRACT

Nowadays, new psychoactive substances (NPS) are rising to notoriety, specially the NBOMes (2,5-dimethoxy-N-(2-methoxybenzyl)phenethylamine) class, that contains several compounds with small structural chemical variations, mainly due to the addition of a halogen to the benzene ring. Bromine, chlorine and iodine are the most commonly added halogens, known by the symbols 25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 25I-NBOMe, respectively. The NBOMes are present within the emerging synthetic psychoactive drugs found within tabs of blotter paper for recreational purposes. Previously, the only drug found in such tabs was the lysergic acid, known as LSD. The preliminary identification of these compounds is of extreme importance for forensics, namely, for imprisonment decrees of *in flagrante delicto*. However, no method is yet used in the preliminary identification of NBOMes by criminal forensics, being used only the preliminary method for LSD and the definitive identification methods for NBOMes, which, in general, are carried out by LC-MS e CG-MS. In this context, electroanalytical methods can be an alternative for simple, quick and low-cost analysis for the identification of NBOMes. This paper presents, for the first time, the electrochemical behaviour of these compounds and similars in the boron-doped diamond electrodes (BDD), as well as the detection and preliminary identification of this class of drugs in tabs of blotter paper by cyclic and squarewave voltammetry (CV and SWV, respectively). LSD, NBOMes and a similar compound, the 2C-B, where investigated by cyclic voltammetry on acetate buffer and Britton-Robinson (pH 2 to 12). The best conditions were obtained on acetate buffer 0,1 mol L<sup>-1</sup> (pH 4) with 10% of methanol, on which were observed peaks of oxidation on the BDD for all analytes, being suggested a mechanism for the electrochemical processes of the NBOMes. The SWV parameters were optimized with the pulse amplitude of 70 mV and the frequency of 80 S<sup>-1</sup>. Such conditions allowed the identification of the NBOMes distinctively from the LSD, obtaining a low RSD (< 1,0%) for ten analysis of all compounds, besides a wide linear track (of at least three orders of magnitude) with a low level of detection (< 0,28 µg/mL). Samples of 12 tabs seized with different NBOMes and similar drugs were evaluated by the proposed method and had the results compared and verified by the definitive method. Therefore, the proposed method presents a great potential for the preliminary identification of the NBOMes in blotter paper tabs.

**Key-Words:** New Psychoactive Drugs, Phenethylamines, NBOMes, LSD, Forensic Analysis, Voltammetry, Boron-doped Diamond Electrodes.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Esquema das estruturas químicas dos NBOMes analisados e seus compostos correspondentes das fenetilaminas da série 2C-X e o derivado de anfetamina DOC.....	22
<b>Figura 2</b> - Estrutura básica dos compostos da série 2C-X. ....	31
<b>Figura 3</b> - Comparação entre a estrutura básica dos compostos da série 2C-X e da série 25X-NBOMes. ....	33
<b>Figura 4</b> - Estrutura básica da série 25X-NBOMes com identificação de seus fragmentos. ...	34
<b>Figura 5</b> - Formas de apresentação dos NBOMes. ....	38
<b>Figura 6</b> - Rotas de administração dos NBOMes.....	38
<b>Figura 7</b> - Sinal de excitação na VC. ....	45
<b>Figura 8</b> - Célula eletroquímica convencional. ....	46
<b>Figura 9</b> - Voltamograma cíclico típico obtido para a transferência de carga que ocorre na superfície do eletrodo de diamante dopado com boro do par redox $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em $\text{KCl } 0,1 \text{ mol L}^{-1}$ . ....	47
<b>Figura 10</b> - Sinal de excitação de um pulso: (A) Positivo (B) Negativo .....	49
<b>Figura 11</b> - Rampa de potencial: (A) Aumento ou subida (rise) (B) Diminuição ou descida (decay).....	50
<b>Figura 12</b> - Sinal de excitação na VPD. ....	51
<b>Figura 13</b> - Voltamograma Típico da VPD.....	51
<b>Figura 14</b> - (A) Sinal de excitação na VOQ; (B) Voltamograma de Onda Quadrada para um sistema Reversível.....	52
<b>Figura 15</b> - Superfície do eletrodo BDD após tratamento (A) Catódico e (B) Anódico. ....	54
<b>Figura 16</b> - Imagem de selos apreendidos.....	58
<b>Figura 17</b> - Equipamentos utilizados nos estudos eletroquímicos. Em (A) Potenciostato Palm Sens (Instruments BV, The Netherlands) e em (B) Potenciostato/Galvanostato da Autolab modelo PGSTAT 128N (Eco Chemie) .....	59
<b>Figura 18</b> - (A) Componentes da célula eletroquímica; em a) orifício de introdução do eletrodo de trabalho, b) eletrodo de trabalho, c) o-ring, d) placa de cobre, e) placa metálica de fixação, f) parafusos, g) eletrodo auxiliar e h) eletrodo de referência (B) Parte superior da célula. (C) Parte inferior da célula. (D) Célula montada. ....	60
<b>Figura 19</b> - Imagem obtida por Microscopia eletrônica de varredura do eletrodo de BDD utilizado.....	62
<b>Figura 20</b> - Etapas do processo de análise dos selos contendo NBOMes e 2C-B. ....	64



<b>Figura 21</b> - Dependência do potencial do primeiro pico anódico dos NBOMes e 2C-B sobre o eletrodo de BDD em função do pH do eletrólito em tampão BR 0,1 mol L <sup>-1</sup> .....	72
<b>Figura 22</b> - Dependência da corrente do primeiro pico anódico sobre o eletrodo de BDD em função do pH do eletrólito em tampão BR 0,1 mol L <sup>-1</sup> de 1,0 x 10 <sup>-4</sup> mmol L <sup>-1</sup> para 25I-NBOMe; 25B-NBOMe; 25C-NBOMe; e 2C-B.....	74
<b>Figura 23</b> - VCs registrados utilizando um eletrodo BDD em soluções tampão BR 0,1 mol L <sup>-1</sup> e solução tampão acetato 0,1 mol L <sup>-1</sup> em pH 4 contendo 1,0 x 10 <sup>-4</sup> mmol L <sup>-1</sup> de (A) 25I-NBOMe; (B) 25B-NBOMe; (C) 25C-NBOMe; e (D) 2C-B.....	75
<b>Figura 24</b> - VCs registrados utilizando um eletrodo BDD em soluções tampão acetato 0,1 mol L <sup>-1</sup> pH 4,0 contendo 1,0 x 10 <sup>-2</sup> mmol L <sup>-1</sup> (A) 25I-NBOMe; (B) 25B-NBOMe; (C) 25C-NBOMe; e (D) 2C-B após tratamento catódico (linha preta), tratamento anódico (linha vermelha) e sem tratamento (linha verde). Velocidade de varredura: 50 mV s <sup>-1</sup> .....	77
<b>Figura 25</b> - VCs registrados utilizando um eletrodo de BDD em soluções tampão acetato 0,1 mol L <sup>-1</sup> (pH 4,0) com 10% de metanol contendo 1,0 mmol L <sup>-1</sup> de padrão de (A) 25I-NBOMe; (B) 25B-NBOMe; (C) 25C-NBOMe; e (D) 2C-B de -1,5 para +1,9 V (linhas pretas e vermelhas correspondem à primeira e segunda varredura, respectivamente); de -1,5 a +1,3 V (linhas azuis em A, B e C); de -1,5 a +0,7 V (linhas verdes); de -1,5 a +0,4 V (linha rosa em A). Uma visão ampliada da região de potencial negativo é apresentada como uma inserção para cada analito. Velocidade de varredura: 50 mV s <sup>-1</sup> .....	79
<b>Figura 26</b> - VC do primeiro pico anódico em um eletrodo de BDD em soluções tampão acetato 0,1 mol L <sup>-1</sup> (pH 4,0) com 10% de metanol contendo 1,0 x 10 <sup>-2</sup> mmol L <sup>-1</sup> de (A) 25I-NBOMe; (B) 25B-NBOMe; (C) 25C-NBOMe; e (D) 2C-B em diferentes Velocidades de Varredura que variam entre 5 mV s <sup>-1</sup> a 100 mV s <sup>-1</sup> . Inserção: gráfico da corrente de pico anódico em função da raiz quadrada da velocidade de varredura.....	82
<b>Figura 27</b> - Mecanismo proposto para a oxidação eletroquímica de 25X-NBOMe em meio ácido (X = Cl, Br, I).....	84
<b>Figura 28</b> - VPD em um eletrodo de BDD em tampão de acetato de 0,1 mol L <sup>-1</sup> (pH 4,0) com metanol a 10% sem (linha vermelha) e na presença de 80 μmol L <sup>-1</sup> de 25C-NBOMe (linha verde), com Amplitude de 90 mV e Velocidade de 10 mV s <sup>-1</sup> . VOQ em um eletrodo de BDD em tampão de acetato de 0,1 mol L <sup>-1</sup> (pH 4,0) com metanol a 10% sem (linha preta) e na presença de 80 μmol L <sup>-1</sup> de 25C-NBOMe (linha azul) com Incremento de Potencial de 1 mV, Amplitude de 70 mV e Frequência de 80 S <sup>-1</sup> .....	86
<b>Figura 29</b> - VOQ em um eletrodo BDD em solução tampão de acetato de 0,1 mol L <sup>-1</sup> (pH 4,0) com metanol a 10% sem (linha verde) e na presença de 1.0 mmol L <sup>-1</sup> de 25C-NBOMe (linha	

preta), 25I-NBOMe (linha vermelha), 2C-B (linha azul) e 25B-NBOMe (linha laranja), com Amplitude de 70 mV, Frequência de  $80 \text{ S}^{-1}$  e Incremento de Potencial de 1 mV. .... 87

**Figura 30** – VOQ mostrando: (A) Avaliação da interferência do LSD em um eletrodo de BDD em tampão acetato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  pH 4 (linha preta) e na presença de  $60 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  de soluções padrão de 25B-NBOMe (linha vermelha) e LSD (linha azul); (B) análises de quatro amostras de selos contendo apenas LSD, 25I-NBOMe, 25B-NBOMe e 25C-NBOMe, que foram confirmadas por LC-MS. Todas as varreduras por VOQ em (A) foram subtraídas na linha de base. Amplitude: 70 mV; Frequência:  $80 \text{ S}^{-1}$ ; Incremento de Potencial: 1 mV..... 89

**Figura 31** - VOQs em um eletrodo de BDD em tampão acetato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ , pH 4,0 para 10 medidas de padrões  $1,0 \text{ mM}$  25I-NBOMe (A), 25B-NBOMe (B), 25C-NBOMe (C) e 2C-B (D), Amplitude: 70 mV; Frequência:  $80 \text{ S}^{-1}$ ; Incremento de Potencial: 1 mV. Inserção: variação da corrente de pico em função de medidas repetitivas. .... 92

**Figura 32** - VOQs em um eletrodo de BDD em tampão acetato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ , pH 4,0 (a) e com a adição de padrão dos compostos de (b) 0,2 a (m)  $93 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  25I-NBOMe (A), de (b) 0,2 a (n)  $110 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  25B-NBOMe (B), de (b) 0,8 a (k)  $76 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  25C-NBOMe (C) e de (b) 0,2 a (l)  $93 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  2C-B (D), com Amplitude: 70 mV; Frequência:  $80 \text{ S}^{-1}$ ; Incremento de Potencial: 1 mV..... 94



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Estrutura, Fórmula Molecular, Massa Molar, Nomes Vulgares, Formas de apresentação e Efeito esperado pelo uso de LSD e Anfetaminas. ....	28
<b>Tabela 2-</b> Estrutura, Nome, Fórmula Molecular e Massa Molar das substâncias 2C-I, 2C-B e 2C-C.....	32
<b>Tabela 3-</b> Estrutura, Nome IUPAC e Usual, Fórmula Molecular e Massa Molar das substâncias 25I-NBOMe, 25B-NBOMe e 25C-NBOMe.....	35
<b>Tabela 4-</b> Dados de apreensões de NBOMes, realizado pela Polícia Federal, sendo em A) de acordo com o ano, em B) por Estado da Federação, em C) por tipo de NBOMe por laudo e em D) de acordo com a forma de apresentação.....	37
<b>Tabela 5-</b> Relatos de dosagem dos NBOMes por rotas.....	39
<b>Tabela 6 -</b> Efeitos causados pelo uso dos NBOMes .....	40
<b>Tabela 7 -</b> Duração dos efeitos do uso dos NBOMes .....	41
<b>Tabela 8 -</b> Análises Químicas executadas em casos clínicos relatados na literatura. ....	42
<b>Tabela 9 –</b> Lista de reagentes utilizados nos experimentos. ....	55
<b>Tabela 10 -</b> Tampão de Britton-Robinson com força iônica conhecida a 25 °C.....	56
<b>Tabela 11 -</b> Estudos de Adição e Recuperação realizados em Amostras de Selos Apreendidas, onde as amostras 1, 2 e 3 referem-se a amostras de selo contendo 25B-NBOMe, 25I-NBOMe e 25C-NBOMe respectivamente.....	95
<b>Tabela 12 -</b> Análises de amostras de selos pelos métodos propostos por VOQ e LC-MS. ....	96



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

NPS – Novas Substâncias Psicoativas

LSD – Dietil Amida do Ácido Lisérgico

GC-MS – Cromatografia Gasosa acoplado ao Espectrômetro de Massas

LC-MS – Cromatografia Líquida acoplada ao Espectrômetro de Massas

BDD – Diamante Dopado com Boro

VC – Voltametria Cíclica

VOQ – Voltametria de Onda Quadrada

VPD – Voltametria de Pulso Diferencial

DPR – Desvio Padrão Relativo

SNC – Sistema Nervoso Central

LC-TOF/MS – Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa com análise em tempo de voo

LC-HRTOF/MS – Cromatografia líquida com alta resolução acoplada a espectrometria de massas com análise em tempo de voo

ATR-FTIR – Infravermelho com refletância total atenuada

HPLC-DAD – Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada com detector Diode Array

UHPLC-Q-TOF-MS – Cromatografia líquida de alta eficiência quádruplo com tempo de voo

$E_i$  – Potencial Inicial

$E_f$  – Potencial Final

ET – Eletrodo de Trabalho

ER – Eletrodo de Referência

EA – Eletrodo Auxiliar ou Contra-Eletrodo

$E_{pa}$  – Potencial de Pico Anódico

$E_{pc}$  – Potencial de Pico Catódico

$I_{pa}$  – Corrente de Pico Anódico

$I_{pc}$  – Corrente de Pico catódico

ECS – Eletrodo de Calomelano Saturado

MDMA – 3,4-metilenodioximetanfetamina

EMG – Eletrodos de Mercúrio Gotejante

HMDE – Eletrodos de Gota de Mercúrio Suspensa



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>21</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
<b>2.1 Objetivo Geral</b> .....	<b>25</b>
<b>2.2 Objetivos Específicos</b> .....	<b>25</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1 Drogas Sintéticas</b> .....	<b>27</b>
<b>3.2 NBOMes</b> .....	<b>30</b>
<b>3.3 Técnicas Eletroanalíticas</b> .....	<b>43</b>
<i>3.3.1 Voltametria Cíclica</i> .....	<i>44</i>
<i>3.3.2 Técnicas de Pulsos</i> .....	<i>48</i>
<i>3.3.2.1 Voltametria de Pulso Diferencial</i> .....	<i>49</i>
<i>3.3.2.2 Voltametria de Onda Quadrada</i> .....	<i>52</i>
<i>3.3.3 Eletrodo de Diamante Dopado com Boro</i> .....	<i>53</i>
<b>4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b> .....	<b>55</b>
<b>4.1 Reagentes e Soluções</b> .....	<b>55</b>
<b>4.2 Extração da amostra</b> .....	<b>57</b>
<b>4.3 Instrumentação</b> .....	<b>58</b>
<i>4.3.1 Equipamentos Utilizados</i> .....	<i>58</i>
<i>4.3.2 Célula eletroquímica</i> .....	<i>59</i>
<i>4.3.2.1 Eletrodo de trabalho</i> .....	<i>62</i>
<b>4.4 Etapas da detecção eletroquímica</b> .....	<b>63</b>
<i>4.4.1 Estudo do comportamento eletroquímico dos NBOMes</i> .....	<i>64</i>
<i>4.4.2 Otimização dos parâmetros de VOQ</i> .....	<i>65</i>
<i>4.4.3 Otimização dos parâmetros de VPD</i> .....	<i>65</i>
<i>4.4.4 Estudo para avaliar a interferência dos compostos contidos no papel do selo</i> .....	<i>66</i>
<i>4.4.5 Estudo para avaliar a interferência do LSD</i> .....	<i>66</i>
<i>4.4.6 Cálculo do número de elétrons</i> .....	<i>67</i>
<i>4.4.7 Ensaios de repetibilidade, faixa linear de trabalho para os analitos</i> .....	<i>67</i>
<i>4.4.8 Estudos dos limites de detecção (LOD) e de quantificação (LOQ) e ensaio da adição-recuperação em amostras de selos apreendidos</i> .....	<i>68</i>
<b>4.5 Desenvolvimento do método cromatográfico</b> .....	<b>69</b>
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>71</b>



<b>5.1 Considerações Gerais .....</b>	<b>71</b>
<b>5.2 Estudos do comportamento eletroquímico dos NBOMes e do 2C-B e outros parâmetros por voltametria cíclica .....</b>	<b>71</b>
<b>5.3 Proposta do mecanismo de oxidação eletroquímica do 25X-NBOMe em meio ácido</b>	<b>81</b>
<b>5.4 Comparação entre VOQ e VPD para escolha da técnica a ser utilizada.....</b>	<b>85</b>
<b>5.5 Detecção por VOQ dos NBOMes e do 2C-B .....</b>	<b>86</b>
<b>5.6 Estudo da interferência do LSD .....</b>	<b>88</b>
<b>5.7 Estudo da repetibilidade .....</b>	<b>91</b>
<b>5.8 Quantificação dos NBOMes e do 2C-B.....</b>	<b>93</b>
<b>5.9 Identificação de NBOMes e do 2C-B em amostras de selos apreendidas.....</b>	<b>96</b>
<b>6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>99</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>101</b>
<b>ANEXO A .....</b>	<b>109</b>



## 1 INTRODUÇÃO

Substâncias psicoativas são aquelas que alteram a atividade do sistema nervoso central, aumentando-a (estimulantes), reduzindo-a (depressores) ou alterando nossa percepção (perturbadoras). Pessoas que fazem uso dessas substâncias apresentam sintomas de euforia, agitação, taquicardia, alucinações, convulsões, sudorese excessiva (EUROPEAN Drug Report, 2013).

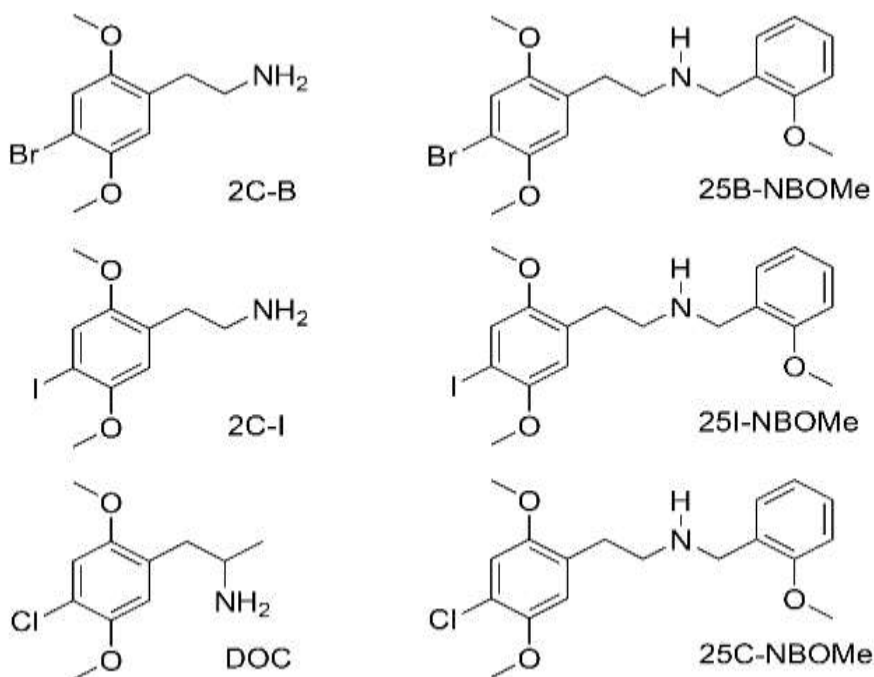
Recentemente, novas substâncias psicoativas (NPSs, do inglês *New Psychoactive Substances*) emergiram como alternativas supostamente legais para drogas ilícitas ou substâncias controladas (WORLD Drug Report, 2016; United Nations Office on Drugs and Crime, 2014; United Nations Office on Drugs and Crime, 2013). Desde 2013, um novo grupo de NPSs baseado em 2,5-dimetoxi-N-(2-metoxibenzil) fenetilaminas, comumente descrito como NBOMes, surge (NINNEMANN e STUART, 2013), sendo a nomenclatura oficial desses compostos (nome IUPAC) dependente do átomo de halogênio presente em sua estrutura. Desta forma, a nomenclatura atribuída ao que contém -Br em sua estrutura é 2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]etanamina, também conhecido como 25B-NBOMe. A substituição do grupo de halogêneos (-Br) por -Cl ou -I produz novas estruturas comumente identificadas como 25C-NBOMe e 25I-NBOMe, respectivamente, que também pertencem a este mesmo grupo de NPSs.

Os NBOMes são variantes da série 2C-X de substâncias de fenetilamina psicoativas, que são estruturas de 2,5-dimetoxifenilfenetilamina com diferentes substituintes na posição 4 do anel. Diferem da mesma pela adição de um grupo 2-metoxifenil ao nitrogênio da molécula de fenetilamina, resultando em uma amina secundária. As estruturas químicas de alguns desses compostos são mostradas na Figura 1. É importante frisar que, pequenas mudanças estruturais podem gerar uma grande variedade de NBOMes, conforme relatado por Casale e Hays, que sintetizaram 11 (onze) derivados de NBOMes (CASALE e HAYS, 2012).

Uma outra substância também considerada psicoativa é o DOC (2,5-dimetoxi-4-cloroanfetamina). Trata-se de uma variante da série DOX das fenetilamina alfa-metilada substituídas na posição 4 do anel, por Cl (DOC), apresentando em sua estrutura o grupo anfetamina. A substituição também pode ocorrer por outros grupos como Br e CH<sub>3</sub>, obtendo respectivamente as substâncias denominadas DOB e DOM. A série DOX difere-se dos NBOMes pela não existência do grupo 2-metoxifenil ligado ao nitrogênio da molécula de fenetilamina, e da série 2C-X pela presença do grupo metil. O DOC já foi identificado em casos

de mortes após análise de urina por cromatografia gasosa com espectrômetro de massa (GC-MS, do inglês *Gás Chromatography – Mass Spectrometry*) (BARNETT *et al.*, 2014).

**Figura 1** - Esquema das estruturas químicas dos NBOMes analisados e seus compostos correspondentes das fenetilaminas da série 2C-X e o derivado de anfetamina DOC.



As NPSs representam um risco significativo para a saúde pública e são um desafio para as agências reguladoras responsáveis pelo controle e prevenção do abuso de drogas. A identificação e a detecção de NPSs são de importância fundamental no desenvolvimento de políticas públicas integradas que visem reduzir a demanda por essas substâncias e restringir sua comercialização (NETO, 2015). A concentração dos compostos encontrados no selo (o meio usual para distribuição) é geralmente entre 7 e 1500 µg/selo (POKLIS, RASO e ALFORD, 2015). Cabe destacar que a identificação preliminar desses compostos é extremamente importante na área forense, em especial, para lavratura de auto de prisão em flagrante delito. Embora o método para identificação preliminar do LSD é uma rotina na perícia criminal, que trata-se de um teste qualitativo realizado através de um imunoenensaio cromatográfico para detectá-lo na urina (SIMPSON *et al.*, 1997), até o presente momento, nenhum método oficial é reportado para identificação preliminar dos NBOMes. Na ausência de um método de análise preliminar dessas drogas, supostos traficantes presos com amostras de selos podem ser liberados por *habeas corpus* até que a perícia criminal consiga fazer as análises de identificação definitiva para NBOMes. Além disso, a quantificação das drogas nas amostras também é de

grande interesse na investigação forense, uma vez que é possível fazer a triagem da origem das drogas apreendidas.

Atualmente, as principais técnicas para identificação definitiva e determinação de NPSs em amostras apreendidas são baseadas em técnicas cromatográficas combinadas com espectrometria de massa, como GC-MS e cromatografia líquida com espectrômetro de massa (LC-MS, do inglês *Liquid Chromatography–Mass Spectrometry*) (CASALE e HAYS, 2012; NETO, 2015). No entanto, essa instrumentação é dispendiosa e de grande porte, tornando-a inadequada para ser utilizada como teste preliminar em aplicações forenses.

Devido ao baixo custo e facilidade de miniaturização do sistema de detecção, os métodos eletroquímicos surgem como uma alternativa interessante para serem utilizados na triagem (“*screening*”) das drogas eletroativas e, conseqüentemente, para aplicações forenses em testes preliminares. Nesse sentido, alguns trabalhos já foram previamente publicados para análise de drogas usando métodos eletroquímicos, como voltametria de onda quadrada (VOQ) na determinação de MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina) utilizando eletrodo de carbono vítreo como eletrodo de trabalho (GARRIDO *et al.*, 2010), análise por injeção em batelada com detecção por voltametria por onda quadrada (BIA-VOQ) para quantificar a cocaína na presença de seus adulterantes utilizando um eletrodo de diamante dopado com boro (BDD, do inglês *Boron Doped Diamond*) (FREITAS *et al.*, 2017).

Apesar das aplicações apresentadas nos trabalhos eletroquímicos supracitados, um grande inconveniente dos métodos eletroquímicos é o uso de eletrodos modificados que torna a análise mais tediosa e menos reprodutível já que a modificação pode não ser idêntica sempre em termos de superfície, além da baixa reprodutibilidade das análises devido à contaminação ou passivação desses eletrodos, porém, compensados partindo-se do princípio que a modificação confere ao eletrodo características físico-químicas do modificador, como reatividade e seletividade, favorecendo assim o desenvolvimento de dispositivos com respostas para vários propósitos e aplicações (MOSES, WIER e MURRAY, 1975). Para contornar esses inconvenientes, o uso do BDD vem sendo uma alternativa nas aplicações eletroanalíticas, como publicado em alguns trabalhos recentes, a exemplificar a oxidação eletroquímica de novos canabinóides sintéticos (DRONOVA, SMOLIANITSKI, 2016), a determinação voltamétrica da metanfetamina em amostras biológicas (SVORC *et al.*, 2014) e a determinação simultânea de mistura de anti-hipertensivos (MORAES *et al.*, 2017). Nesses trabalhos, os autores demonstraram que o eletrodo de BDD oferece a possibilidade de explorar potenciais extremos, que é uma das suas vantagens frente aos demais eletrodos de trabalho, pois permite investigar compostos eletroativos em uma ampla janela de potencial (~3,0 V). Além dessas vantagens dos

eletrodos BDD nas aplicações eletroanalíticas, esse material oferece alta estabilidade com adsorção reduzida de analitos ou produtos gerados eletroquimicamente na superfície do eletrodo, bem como baixas correntes de fundo, que aumenta as relações sinal-ruído para a maioria dos analitos (PECKOVA, MUSILOVA e BAREK, 2009; KONDO *et al.*, 2011; WATANABE, AKAI e EINAGA, 2016; MEDEIROS *et al.*, 2012; TOGHIL e COMPTON, 2010).

Considerando todo o potencial de aplicação do eletrodo de BDD, o presente trabalho apresenta, os estudos do comportamento eletroquímico do 25I-NBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe e do 2C-B por VC e VOQ sobre este eletrodo. Embora exista um trabalho prévio mostrando a determinação simples e rápida de NBOMes usando um eletrodo impresso de grafite (ANDRADE, MAMO e RODRIGUEZ, 2017) por voltametria, esses autores não mostraram uma aplicação em diferentes amostras e um estudo da interferência do LSD nas análises. Além disso, o eletrodo impresso de grafite apresentou grande adsorção dos produtos de oxidação dos NBOMes, inviabilizando a reutilização dos eletrodos. Dessa forma, o presente trabalho apresenta alguns avanços para identificar e quantificar seletivamente os NBOMes em amostras de selos, viabilizando a reutilização do eletrodo de trabalho de BDD.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

- ✓ Desenvolver um método eletroanalítico rápido, simples e de baixo custo para identificação preliminar e seletiva dos NBOMes encontrados em selos com padrão de uso recreativo utilizando o eletrodo de BDD com detecção voltamétrica. Além disso, o presente trabalho visa propor uma nova metodologia que permita a aplicação tanto de um método de *screening* simples e rápido de NBOMes quanto para quantificação dessas drogas em selos.

### 2.2 Objetivos Específicos

- ✓ Avaliar o comportamento eletroquímico dos NBOMes, 2C-B e LSD por meio de estudos envolvendo VC utilizando eletrodo de BDD;
- ✓ Propor mecanismo de reação para os processos eletroquímicos observados;
- ✓ Otimizar os parâmetros da detecção por Voltametria de Onda Quadrada, tais como: incremento de potencial, amplitude e frequência;
- ✓ Otimizar os parâmetros analíticos para determinação dos NBOMes, como: repetibilidade, faixa linear de trabalho, limite de detecção e quantificação;
- ✓ Realizar estudos de adição-recuperação de NBOMes em amostras de selos;
- ✓ Diferenciar amostras de NBOMes de amostra de LSD;
- ✓ Analisar amostras apreendidas utilizando-se das técnicas de Voltametria de Onda Quadrada e Voltametria Cíclica, e comparar os resultados obtidos com o método definitivo (LC-MS) tradicionalmente utilizado pelos laboratórios forenses;
- ✓ Otimizar os parâmetros de validação das técnicas desenvolvidas por VOQ para determinação quantitativa dos NBOMes em selos, comparando o método desenvolvido por métodos cromatográficos;





### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Drogas Sintéticas

A palavra droga origina-se da palavra holandesa “droog”, a qual significa folha seca, uma vez que no passado os medicamentos tinham como base os vegetais (NOVO, 2010), sendo conhecidas também como narcóticos ou entorpecentes. Num conceito de política criminal, drogas são as substâncias ou produtos causadores de dependência, sendo assim, os mesmos são especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente pelo poder executivo da União (LEAL, 2006). As drogas, quanto à origem, podem ser classificadas como naturais, sintéticas e semissintéticas. O objeto de estudo dessa pesquisa se restringirá apenas a uma classe de drogas sintéticas.

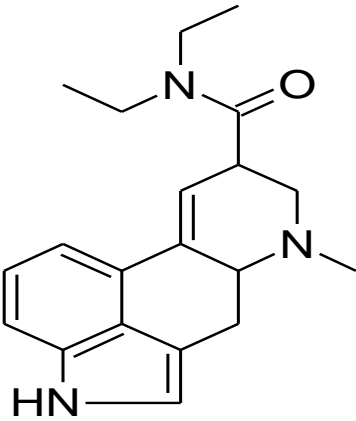
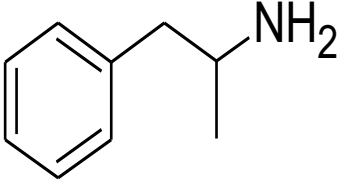

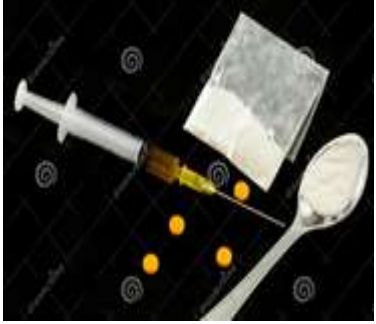
Drogas sintéticas são substâncias ou misturas de origem não natural obtidas em laboratório por meios químicos. Sua utilização é datada desde os anos 20, já sua popularização nos anos 80, disseminando-se rapidamente pelo mundo. O consumo dessas drogas é diferente das outras, pois, seu uso é recreativo e ocasional, e muito associado a práticas de diversão noturnas (CALADO, 2006). As drogas sintéticas fazem parte de um grupo mais amplo de drogas, atualmente conhecido como “*designer drugs*”, “*club drugs*” ou “*new psychoactive substances*” (NPS) que se trata de um grupo de drogas psicoativas (DOS SANTOS *et al.*, 2015).

As drogas psicoativas são aquelas que agem diretamente no sistema nervoso central (SNC) ocasionando perturbações no comportamento, no humor e cognição. Podem ser classificadas como depressoras, estimulantes ou perturbadoras. As drogas depressoras diminuem a atividade do SNC, onde o mesmo passa a funcionar mais lentamente, ao passo que as estimulantes, como o próprio nome sugere, estimulam a atividade do SNC fazendo com que funcione com mais intensidade, o que ocasiona a perda de sono. Já as drogas perturbadoras provocam uma mudança significativa no SNC, alterações mentais que não fazem parte da normalidade (CARLINI *et al.*, 2015).

A maioria das drogas sintéticas produzidas no passado possuem composição e características conhecidas, as quais possuem testes de identificação preliminar e definitivo já estabelecidos. Exemplos de drogas sintéticas do passado incluem o dietil amida do ácido lisérgico, ou LSD, como é mais conhecido, descoberto pelo cientista Albert Hoffman nos laboratórios de Sandoz em 1943 (BARREIRO e BOLZANI, 2009) e a anfetamina sintetizada por Lazar Edeleanu, em 1987 na Alemanha, que apresenta como estrutura básica a metil-

fenetilamina (SULZER *et al.*, 2005). Na Tabela 1 é mostrada a estrutura, bem como algumas características do LSD e da anfetamina.

**Tabela 1-** Estrutura, Fórmula Molecular, Massa Molar, Nomes Vulgares, Formas de apresentação e Efeito esperado pelo uso de LSD e Anfetaminas.

	LSD	ANFETAMINAS
<b>ESTRUTURA</b>		
<b>FÓRMULA MOLECULAR</b>	$C_{20}H_{25}N_3O$	$C_9H_{13}N$
<b>MASSA MOLAR <math>g\ mol^{-1}</math></b>	323,4	135,21
<b>NOMES VULGARES</b>	Ácido, Pills, Trips	Bolinha, Rebite, Ice
<b>FORMA(S) DE APRESENTAÇÃO</b>	Barras, cápsulas, tiras de gelatina, micropontos ou selos. 	Cápsulas, comprimido, pó, tabletes ou líquido. 
<b>EFEITO ESPERADO</b>	Alucinógeno	Estimulante

Fonte: (BARREIRO e BOLZANI, 2009; SULZER *et al.*, 2005; EROWID, 2018)

As NPS são de fácil acesso e, como são de uso recreativo, muito utilizadas em festas noturnas, conhecidas como Rave, que é caracterizada por três componentes básicos: a música eletrônica, o ambiente cenográfico e o consumo de NPS. Este último elemento é visto entre o

seu público (normalmente adolescentes e jovens adultos) como uma experiência partilhada por indivíduos com interesses e objetivos em comum (CALADO, 2006).

A popularização das NPS se deu pelo grande acesso à internet a partir dos anos 90 com a chamada inclusão digital (DOS SANTOS *et al.*, 2015). Normalmente, os nomes atribuídos a essas substâncias eram enganosos, utilizando para tal, nomes de produtos que nem sequer eram destinados ao consumo humano. Com isso, tornava-se possível burlar qualquer tipo de vigilância que poderia ocorrer e, por consequência, driblar leis que coíbem a venda e o uso de drogas psicoativas (BAUMANN e WOLKOW, 2015).

Uma importante observação a ser feita sobre as NPSs, é que as mesmas são sintetizadas pela introdução de mínimas modificações na estrutura química de substâncias já controladas para que assim possam burlar a legislação (DOS SANTOS *et al.*, 2015). Tal fato ocorre porque desta forma as estruturas resultantes podem ser analisadas, porém não detectadas já que os dados obtidos pelas análises não irão cruzar com os dados referentes às drogas de abuso clássico. Assim, nem mesmo utilizando-se técnicas baseadas em espectrometria de massa seria possível identificá-las já que seus espectros de massa de referência ainda não estariam inclusos na biblioteca de referência (PETERS e MARTINEZ-RAMIREZ, 2010). Diante desse contexto, é de suma importância atualizar e adaptar métodos existentes ou desenvolver novos métodos para identificação dessas NPSs.

A produção das NPSs ocorre em laboratórios clandestinos, sendo assim, toda matéria prima de sua produção torna-se duvidosa, não podendo ser consideradas de boa ou má qualidade, uma vez que não se sabe sua procedência. O mesmo pode-se concluir em relação aos equipamentos e técnicas utilizadas. Em relação aos equipamentos, a falta de manutenção e calibração pode tornar suas medições duvidosas. Assim, a utilização de uma balança analítica não calibrada, por exemplo, pode levar a medida de um valor acima ou abaixo do esperado. Já em relação às técnicas utilizadas, a falta de normatização faz com que não seja necessário um especialista para executar tais procedimentos. Além disso, é de suma importância ressaltar que o uso dessas NPSs coloca em risco a vida de quem a utiliza não só pelo consumo da droga em questão, mas também, pela ingestão de outras substâncias tóxicas que podem estar presentes no recinto, uma vez que nesse laboratório ocorre a produção de inúmeras drogas, onde as mesmas ficam no ambiente podendo se impregnar na produção em alguma fase do processo. Diante do exposto, pode-se inferir que cada laboratório poderia produzir um tipo de NPSs com aspectos diferentes, principalmente quanto ao seu teor, o que dificultaria para o mapeamento num estudo realizado pela polícia investigativa.

Outro aspecto relevante e que deve ser levado em consideração é o fato de que quando substâncias químicas extremamente potentes são sintetizadas num determinado laboratório, o mesmo necessita operar um breve período de tempo para produzir várias centenas de gramas de NPSs. Deste modo, esse laboratório não precisa se fixar durante muito tempo num determinado local e, para agravar ainda mais o problema, existe uma tendência de químicos sintetizarem drogas ilícitas em laboratórios legais, onde tudo isso leva a concluir que quanto mais é restrita a distribuição ou comercialização de substâncias já conhecidas, maior é o estímulo para produção de NPSs (HENDERSON, 1988).

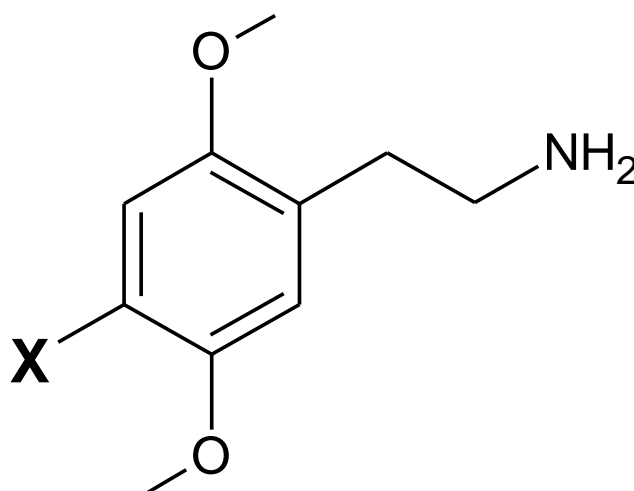
Existem vários tipos de drogas sintetizadas a partir de substâncias já controladas, porém, nesse estudo será restringido a um grupo de drogas que possuem efeito alucinógeno, conhecidas como “N-bombs” ou N-BOMes.

### 3.2 NBOMes

Os NBOMes são fármacos cuja produção principiou no início dos anos 2000 e são derivados da família dos 2C-X. A série dos 2C-X, conforme Figura 2, possui em sua fórmula estrutural a feniletilamina, que em si, não é considerada uma droga de abuso devido ao fato de ser rapidamente metabolizada pelo organismo. No entanto, os derivados desta série, especificamente os que apresentam os grupos metoxi nas posições 2 e 5 e um substituinte hidrofóbico, por exemplo um halogênio, na posição 4 do anel aromático, promovem propriedades psicoativas e tornam-se assim drogas de abuso. É importante ressaltar que variando apenas o ligante da posição 4 do anel aromático são originados vários compostos da série 2C-X.

A origem da representação da série, “2C” é devido aos 2 (dois) átomos de C (carbono) que se encontram entre o grupo amina e o grupo fenil, onde o “X” refere-se ao substituinte hidrofóbico na posição 4 do anel aromático, normalmente representado pela letra inicial de seu nome. Desta forma, por exemplo, quando o substituinte é o Cloro a substância originada é o 2C-C, quando o substituinte é o Iodo, a substância originada é o 2C-I ou quando o grupo substituinte é o Bromo, a substância originada é o 2C-B (THEOBALD, 2006). A presença na estrutura da 2,5-dimetoxifeniletilamina na fórmula da série dos 2C-X conforme Figura 2, facilita sua conexão ao receptores 5-HT<sub>2</sub>, configurando a esta série um alucinógeno muito potente (DE BOER e BOSMAN, 2004).

**Figura 2-** Estrutura básica dos compostos da série 2C-X.



Em relação à série dos 2C-X, o primeiro a ser sintetizado foi o 4-bromo-2,5-dimetoxifeniletamina (2C-B), onde a substituição na posição 4 do anel aromático é feita pelo átomo de bromo (Br). Essa síntese ocorreu em 1974 por Alexander Shulgin, e a substância em questão, o 2C-B passou a ser fabricada nas décadas de 80 e de 90 e comercializada sob diferentes nomes como Nexus, Erox, Performax, Toonies, Bromo, Spectrum e Venus (CARMOA *et al.*, 2005). A ingestão de 4-30 mg de 2C-B promove euforia associada à sensações auditivas, visuais, tácticas e olfativas, (KANAMORI *et al.*, 2003).

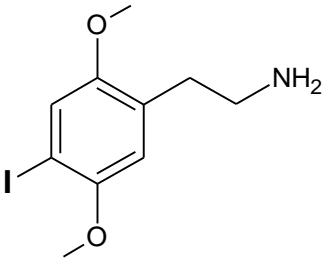
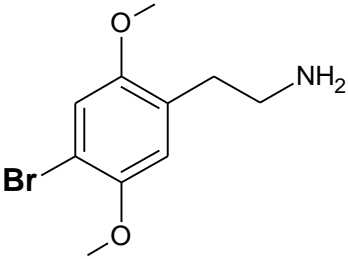
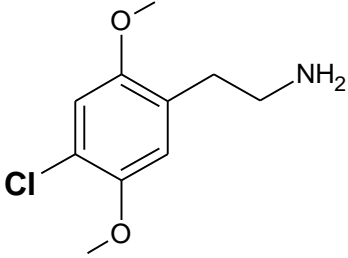
A série dos 2C-X é muito ampla, partindo-se do princípio que uma nova substância é originada a partir da substituição do grupo hidrofóbico presente na posição 4 do anel aromático. Desta forma, será restringido o estudo dessa série apenas aos que originam os N-BOMes da pesquisa, que trata-se do 25I-NBOMe, 25B-NBOMe e 25C-NBOMe, onde, conforme Tabela 2, é apresentado a estrutura dos compostos 2C-I, 2C-B e 2C-C.

Os primeiros relatos da síntese de NBOMes datam a partir do ano de 2003 cujo objetivo era produzir fortes agonistas ao receptor 5-HT<sub>2A</sub> para pesquisas em psiquiatria. O fármaco é capaz de se ligar e fazer conexão com este receptor com o intuito de ativá-lo para se obter uma resposta biológica, que é amplamente expresso em todo SNC, (ARMENIAN e GERONA, 2014). Essa ativação provocada no receptor 5-HT<sub>2A</sub> pelos agonistas, geralmente é aceita como forma de medir os efeitos subjetivos e comportamentais do uso dos alucinógenos (GEYER e VOLLENWEIDER, 2008).

A série dos NBOMes apresenta maior efeito ao receptor 5-HT<sub>2A</sub> quando comparado à série dos 2C-X, em que, devido à sua afinidade elevada pelo receptor comprovada por testes em animais, os NBOMes, produzem retornos comportamentais mais perceptíveis, requerendo

assim doses com quantidades inferiores para reproduzir os efeitos em seres humanos (LAWN *et al.*, 2014).

**Tabela 2-** Estrutura, Nome, Fórmula Molecular e Massa Molar das substâncias 2C-I, 2C-B e 2C-C.

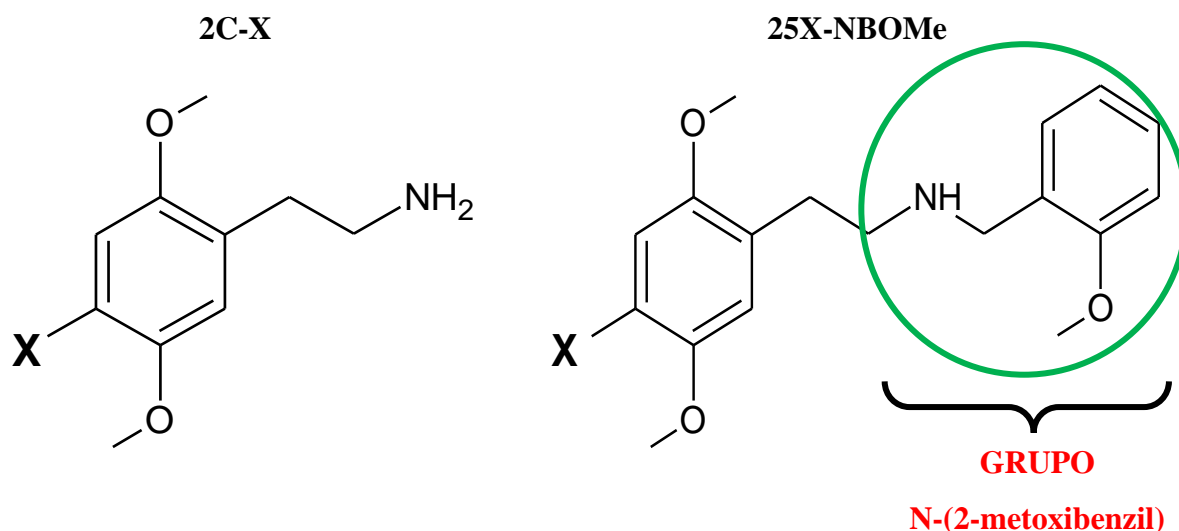
	<b>ESTRUTURA</b>	<b>NOME</b>	<b>FÓRMULA MOLECULAR</b>	<b>MASSA MOLAR g mol<sup>-1</sup></b>
<b>2C-I</b>		4-iodo-2,5-dimetoxifeniletamina	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> INO <sub>2</sub>	307,13
<b>2C-B</b>		4-bromo-2,5-dimetoxifeniletamina	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>2</sub>	260,13
<b>2C-C</b>		4-cloro-2,5-dimetoxifeniletamina	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub>	215,68

Fonte: THEOBALD, 2006; CARMOA *et al.*, 2005.

Ao comparar a estrutura química da série dos 2C-X com a série dos NBOMes, “N-bomb” ou série 25X-NBOMes, conforme Figura 3, é possível inferir que os efeitos

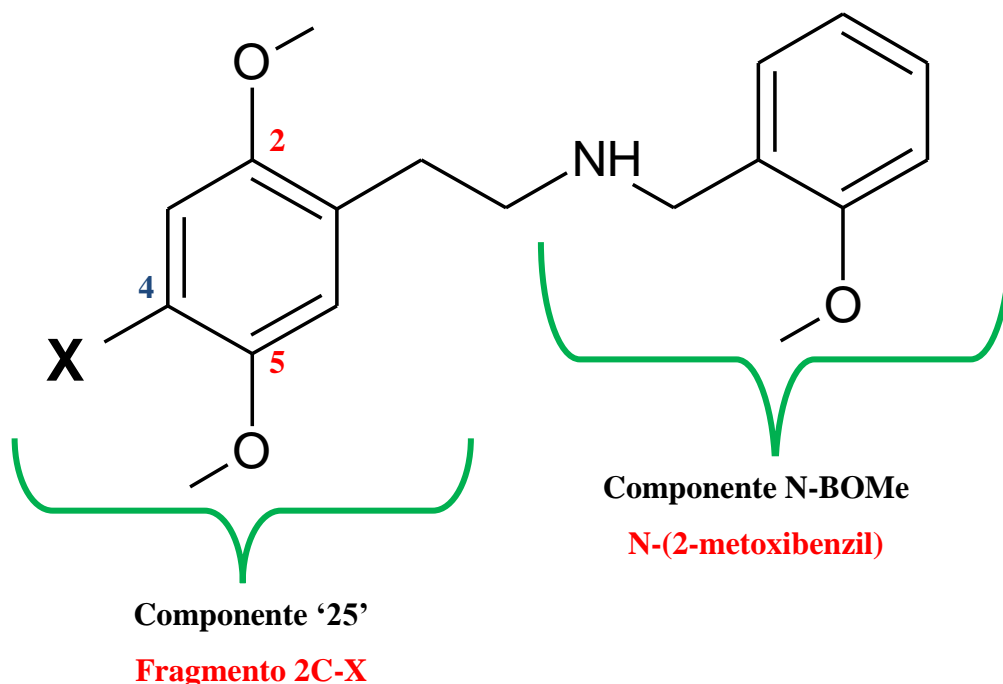
alucinógenos desta série, são causados pela inserção do grupo N-(2-metoxibenzil), uma vez que o restante da estrutura é semelhante à da série 2C-X.

**Figura 3-** Comparação entre a estrutura básica dos compostos da série 2C-X e da série 25X-NBOMes.



Os NBOMes correspondem a uma feniletilamina trissubstituída nas posições 2, 4 e 5 do anel aromático com uma substituição no nitrogênio (N) da feniletilamina por 2-metoxibenzil, sendo assim, os NBOMes correspondem a série dos 2C-X com uma substituição no nitrogênio pelo grupo 2-metoxibenzil. O grupo 2-metoxibenzil corresponde a representação BOMe – 2-MetOxiBenzil – sendo a letra N correspondente a substituição que ocorre no Nitrogênio da feniletilamina, daí surge então a representação NBOMe. A série dos NBOMes correspondem à série dos 2C-X-NBOMes ou 25X-NBOMes, onde, a nomenclatura 2C-X-NBOMes pode ser utilizada considerando que os NBOMes são derivados da série 2C-X, mas, quando se utiliza a nomenclatura 25X-NBOMes, o número 25 (vinte e cinco) só é levado em consideração em termos de leitura, o mesmo não é para ser interpretado como o algarismo 25 (vinte e cinco) e sim, como algarismos separados 2 (dois) e 5 (cinco) pois, ambos correspondem às posições das substituições feitas pelo grupo metoxi no anel aromático da feniletilamina correspondentes as posições 2 e 5 e, o X corresponde ao grupo hidrofóbico substituído na posição 4 como já dito na série dos 2C-X (WOOD *et al.*, 2015). A Figura 4 apresenta a estrutura da série 25X-NBOMes evidenciando os fragmentos, o que corresponde à série 2C-X e o que corresponde ao grupo N-(2-metoxibenzil).

**Figura 4-** Estrutura básica da série 25X-NBOMes com identificação de seus fragmentos.



Fonte: WOOD *et al.*, 2015.

A série dos 25X-NBOMes é constituída por várias substâncias pois, apenas variando-se o grupo hidrofóbico da posição 4 do anel aromático da feniletilamina, é possível obter vários compostos diferentes, podendo-se então inferir que a série 25X-NBOMe varia de forma análoga à série dos 2C-X. As substâncias 25I-NBOMe, 25B-NBOMe e 25C-NBOMe, foram sintetizadas no mesmo período, onde, o 25I-NBOMe foi sintetizado em 2003 na Universidade de Berlim pelo químico Ralf Heim e só foi considerada droga ilícita pela União Europeia em 25 de setembro de 2014. Já no Brasil, foi descrita como droga pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em fevereiro de 2014, por não apresentar motivos legitimamente médicos para sua produção (DOS SANTOS *et al.*, 2015). Características como fórmulas e nomes do 25I-NBOMe, 25B-NBOMe e 25C-NBOMe podem ser observados na Tabela 3.

As apreensões dos NBOMes começaram a acontecer a partir de 2012 e 2013 conforme Tabela 4A. No entanto, essa classe de drogas não fazia parte da lista da ANVISA e, portanto, não se configuravam como drogas ilícitas até então. Tal fato justifica o baixo número de apreensões no período supracitado, correspondendo apenas a 2,15% de todas apreensões em 2012 e 11,29% em 2013 de NBOMes registrados pela Polícia Federal.



**Tabela 3-** Estrutura, Nome IUPAC e Usual, Fórmula Molecular e Massa Molar das substâncias 25I-NBOMe, 25B-NBOMe e 25C-NBOMe.

	ESTRUTURA	NOME	IUPAC	FÓRMULA MOLECULAR	MASSA MOLAR g mol <sup>-1</sup>
			USUAL		
25I-NBOMe		2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]etanamina		C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> INO <sub>3</sub>	427,064
			Solaris; 25I; Dots; ácido legal; N-Bomb; NE-BOME; Smiles; INBMeO; BOMCI; Hoffman; N-boom		
25B-NBOMe		2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]etanamina		C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> BrNO <sub>3</sub>	379,078
			Nova, 25B, ácido legal, N-Bom, NE-BOME, New Nexus; NBOMe-2C-B, BOM 2-CB, filme Holland, Cimbi-36		
25C-NBOMe		2-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]etanamina		C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>3</sub>	335,128
			C-Boom; 25C; ácido legal; N-Bomb; NE-BOME; Pandora; Dime; NBOMe-2CC, BOM 2-CC		

Fonte: DOS SANTOS *et al.*, 2015

Somente em 2014, a classe dos NBOMes passou a fazer parte da lista de substâncias ilícitas da ANVISA, sendo considerada a partir de então ilegal. Deste modo, é possível observar o reflexo no número de apreensões que quase dobrou em 2014 em relação aos dois anos anteriores, apresentando 24,19% de todas as apreensões de NBOMes, de acordo com dados levantados pela Polícia Federal apresentados na Tabela 4A. Nos anos seguintes, o número de apreensões foi aumentando gradativamente, sendo que apenas no primeiro semestre de 2016 os dados mostrados configuravam 29,57% de todas as apreensões já feitas o que nos leva a concluir que a Polícia Federal já era capaz de identificar essa classe de drogas estando bem atenta pelas formas de apresentação das mesmas.

As apreensões dos NBOMes pelo país não se distribuem de forma uniforme, pois, existe um maior número de apreensões em determinados estados conforme pode ser observado na Tabela 4B. Esse fato pode estar correlacionado ao fato de, conforme já exposto, essa classe de drogas sintéticas é consumida de forma recreativa em raves e eventos que, culturalmente utilizam-se de músicas eletrônicas e os estados em que ocorre maior número de apreensões são os estados que mais promovem esses tipos de eventos. Além disso, tais estados são também os que recebem o maior número de voos oriundos da Europa, de onde já é reportado o tráfico das antigas drogas sintéticas.

De todos os laudos realizados pela Polícia Federal em relação aos NBOMes apreendidos, 38,82% corresponde ao 25I-NBOMe, seguido de 32,07% do 25C-NBOMe, 19,41% do 25B-NBOMe e de 7,59% do 25H-NBOMe, conforme a Tabela 4C. Cabe ressaltar que 2,11% desses laudos não especificaram o tipo de NBOMe, apenas a sua classe (WAYHS *et al.*, 2016). Em momento algum a Polícia Federal faz analogia da apreensão com o consumo, sendo assim, não nos cabe inferir que o NBOMe mais consumido seria o mais apreendido, pois, por ser uma droga ilícita e oriunda do tráfico, não existem registros de consumo da mesma.

De acordo com os dados da Tabela 4D é possível perceber que a forma de apresentação dos NBOMes é bem variável, podendo vir a ser em pó, por selos, injetável ou em cápsulas, sendo a forma de selos a mais apreendida. Algumas dessas formas de apresentação são mostradas na Figura 5.

**Tabela 4-** Dados de apreensões de NBOMes, realizado pela Polícia Federal, sendo em A) de acordo com o ano, em B) por Estado da Federação, em C) por tipo de NBOMe por laudo e em D) de acordo com a forma de apresentação.

**4A -** Apreensões de NBOMe de acordo com o Ano

<b>ANO</b>	<b>NÚMERO DE APREENSÕES</b>
2012	4
2013	21
2014	45
2015	61
2016	55

**4C -** Tipo de NBOMe por laudo

<b>NBOME</b>	<b>LAUDOS</b>
25I-NBOMe	38,82%
25C-NBOMe	32,07%
25B-NBOMe	19,41%
25H-NBOMe	7,59%
NBOMe	2,11%

**4B -** Apreensões de NBOMes por Estado

<b>ESTADO</b>	<b>APREENSÕES</b>
Distrito Federal	5
São Paulo	72
Rio Grande do Norte	15
Paraná	17
Minas Gerais	10
Rio Grande do Sul	13
Santa Catarina	12
Piauí	4
Paraíba	6
Mato Grosso	4
Ceará	3
Espírito Santo	2
Goiás	3
Bahia	3
Mato Grosso do Sul	4
Rio de Janeiro	3
Rondônia	4
Maranhão	2
Amazonas	4
<b>TOTAL</b>	<b>186</b>

**4D -** Apreensões de acordo com a forma de apresentação do NBOMe

<b>UNIDADES APREENDIDAS DE NBOMe</b>	<b>NÚMERO</b>
Microselos ou Micropontos	74342
Selos	8722
Comprimidos	946
Cartelas	313
Cápsulas	1
Tira de Papel	1
Pó	599,87 g
Semente Vegetal	12,0 g

Fonte: WAYHS *et al.*, 2016

**Figura 5-** Formas de apresentação dos NBOMes.

Fonte: EROWID, 2018.

A administração dos NBOMes depende da forma de apresentação. Assim, ao se utilizar selos a principal forma de administração é a sublingual. Já cápsulas ou comprimidos, sua administração geralmente é bucal. Na forma de pó, a administração pode ser nasal ou até mesmo fumado, onde a rota nasal pode ocorrer por insuflação e absorção de substâncias líquidas. Existem outras rotas como injeção (intravenosa ou intramuscular), e até mesmo retal. Algumas rotas de administração são mostradas na Figura 6.

**Figura 6-** Rotas de administração dos NBOMes.

Fonte: CRITICAL REVIEW REPORT, Geneva, jun. 2014; EROWID, 2018.

Levando-se em consideração que os NBOMes são apreendidos em sua grande maioria na forma de selos, a rota de administração mais exercida é a sublingual. Isto porque, o selo trata-se de um papel embebido pela droga, e para liberar a mesma que se encontra impregnada em toda sua extensão, necessita de um ambiente úmido, sendo embaixo da língua,

o local ideal para a droga se desprender do papel e entrar em contato com o organismo, além do fato de ser discreta a manipulação. Já quanto à dosagem, as informações referem-se a relatos de casos em *sites* de usuários, onde se sugere uma variedade de dosagens, principalmente dependendo da rota de administração como mostra a Tabela 5 (CRITICAL REVIEW REPORT, Geneva, jun. 2014). Vale ressaltar que trata-se de drogas ilícitas produzidas em laboratórios clandestinos, sendo assim, não seguem normas padrões de produção, como exposto anteriormente.

**Tabela 5-** Relatos de dosagem dos NBOMes por rotas.

ROTA	25I-NBOMe	25B-NBOMe	25C-NBOMe
SUBLINGUAL	750 µg	400 µg	300 µg
	1000 µg	1250 µg	350 µg
	3750 µg		1200 µg
BUCAL	1000 µg	500 µg	600 µg
INSUFLADO	1000 µg	1250 µg	500 µg
VAPORIZADO	—	400 µg	—
FUMADO	500 – 1000 µg	—	—
INJETADO	—	—	830 µg

Fonte: CRITICAL REVIEW REPORT, Geneva, jun. 2014.

De acordo com os dados mostrados na Tabela 5, observa-se que a dosagem sofre variação de acordo com a droga (numa mesma rota de administração) e com a rota (mantendo-se a mesma droga). Tal fato inviabiliza qualificar qual droga é mais potente em seus efeitos, uma vez que todas as informações disponíveis se baseiam em relatos de usuários. Além disso, mais duas questões devem ser levadas em consideração, primeiro que são drogas ilícitas e como descrito anteriormente não existem normas para sua produção, e segundo, não existem estudos científicos em humanos com a variação da concentração numa mesma rota de administração (CRITICAL REVIEW REPORT, Geneva, jun. 2014).

A descrição dos efeitos do uso dos NBOMes é proveniente de relatos de pessoas que fizeram o uso da droga, onde, em sua maioria são neurológicos ou cardiovasculares, podendo ser descritos como euforia, dissociação com a realidade e alucinações auditivas e visuais (LAWN *et al.*, 2014). A Tabela 6 resume alguns dos efeitos causados pelo uso dos NBOMes, onde, existe uma grande probabilidade dos efeitos negativos serem diretamente proporcionais à dose, sendo assim, quanto maior a dose, mais intenso serão os efeitos.

**Tabela 6** - Efeitos causados pelo uso dos NBOMes

<b>Positivos</b>	<b>Negativos</b>
Fortes visões, incluindo trilhas, mudanças de cor, brilho, etc;	Confusão, delírio, Comunicação misturada;
Humor elevado, euforia;	Náusea, Insônia;
Estimulação mental e física;	Paranoia, medo e pânico;
Aumento do pensamento associativo e criativo;	Sentimentos indesejados e esmagadores;
Maior consciência e apreciação da música;	Experiências espirituais indesejadas que mudam a vida;
Experiências espirituais que mudam a vida;	Taquicardia, hipertensão;
Erótico, pensamentos e sensações sexuais;	Superaquecimento, hipertermia;
Sentimentos de amor e empatia;	Vasoconstrição, dormência periférica, inchaço dos pés, mãos, face;
Ideação psicodélica, grandes ideias.	Tremor, aperto, distonia, espasmos musculares, convulsões.

Fonte: CRITICAL REVIEW REPORT, Geneva, jun. 2014.

Quanto a duração dos efeitos do uso dos NBOMes, o tempo varia de acordo com a rota e com o tipo de NBOME utilizado. Assim, para uma mesma droga, comparando-se duas diferentes rotas, a sublingual e a bucal (conforme Tabela 7), observa-se que independente do tipo de droga avaliado, o início do efeito é mais rápido pela rota bucal. No entanto, também é possível observar de acordo com os dados da Tabela 7 que o período de pico das drogas, ou seja, o período no qual as drogas promovem efeitos mais intensos é mais extenso e duradouro quando da administração por rota sublingual. Além disso, a recuperação também é um processo mais lento quando utiliza-se esta rota.

Ao avaliar a influência do tipo de droga sob a duração do efeito do seu uso (também mostrado na Tabela 7), constata-se que o início dos efeitos é bem rápido quando se utiliza o 25C-NBOME, independente do tipo de rota (bucal ou sublingual). Já nas drogas 25I-NBOME e 25B-NBOME, percebe-se que o efeito inicial é lento quando administrados pela rota sublingual, e rápido pela rota bucal sendo por esta rota o efeito do 25I-NBOME mais rápido que pela rota sublingual do 25C-NBOME. Em relação ao pico do efeito das drogas, a variação do tipo de droga mostra que independente do tipo de droga a durabilidade do efeito é menor por rota bucal comparado à sublingual, sendo que para a rota bucal o 25B-NBOME tem o efeito mais duradouro e para a sublingual o 25I-NBOME apresenta um prolongamento maior dos efeitos da

droga. Por fim, analisando-se o período de recuperação, constata-se que a recuperação pelo uso do 25B-NBOMe é a mais lenta por quaisquer rota escolhida, já para o 25I-NBOMe e para 25C-NBOMe, a recuperação é bem similar.

**Tabela 7** - Duração dos efeitos do uso dos NBOMes

<b>DROGA</b>	<b>ROTA</b>	<b>INÍCIO</b>	<b>PICO</b>	<b>RECUPERAÇÃO</b>	<b>TEMPO TOTAL</b>
<b>25I-NBOMe</b>	<b>SUBLINGUAL</b>	15-120 min	30-120 min	1-4 h	6-10 h
	<b>BUCAL</b>	5-10 min	10-30 min	2-3 h	4-6 h
<b>25B-NBOMe</b>	<b>SUBLINGUAL</b>	20-70 min	30-60 min	1-5 h	8-10 h
	<b>BUCAL</b>	5-20 min	20-40 min	1-5 h	6-10 h
<b>25C-NBOMe</b>	<b>SUBLINGUAL</b>	0-15 min	30-90 min	1-4 h	6-8 h
	<b>BUCAL</b>	0-5 min	15-30 min	1-3 h	4-8 h

Fonte: CRITICAL REVIEW REPORT, Geneva, jun. 2014.

Analisando o tempo total dos efeitos das drogas, constata-se que o 25B-NBOMe apresenta efeitos durante um tempo maior que o 25I-NBOMe e 25C-NBOMe por quaisquer rotas levando-se em consideração a média dos tempos, e que a duração dos efeitos do uso do 25I-NBOMe e 25C-NBOMe apresentam uma certa proximidade quando levados em consideração a mesma rota de administração. Cabe ressaltar que o tempo de duração dos efeitos das drogas demonstrados na Tabela 7 são baseados em relatórios de usuários, sem a informação da dosagem, o que nos leva a entender a grande variação de tempo nos efeitos para uma mesma droga considerando uma mesma rota de administração.

Levando-se em consideração a gama de efeitos produzidos pelo uso ilícito dos NBOMes e que o uso dos mesmos já causou óbito de pessoas, relatados tanto para o uso do 25I-NBOMe (KUEPPERS e COOKE, 2015) quanto para o uso do 25C-NBOMe (ANDREASEN *et al.*, 2015), o uso dessas drogas se torna um problema de saúde pública, o que se faz necessário formulação ou adequação de métodos que identifiquem essa classe de drogas tanto de forma preliminar como de forma definitiva. Os NBOMes não são uma classe de drogas que pode ser detectada em qualquer análise de urina para detecção de droga atualmente (STELLPFLUG *et al.*, 2014).

Na Tabela 8 são listados alguns métodos utilizados para identificar os NBOMes, enfatizando os diferentes tipos de amostras e os procedimentos de preparo destas, os quais, em sua maioria, envolvem extrações com solvente orgânico.

**Tabela 8** - Análises Químicas executadas em casos clínicos relatados na literatura.

COMPOSTO DETECTADO	TIPO DE AMOSTRA	PREPARO DA AMOSTRA	TÉCNICA ANALÍTICA	REFERÊNCIA
25I-NBOMe 25B-NBOMe 25C-NBOMe	Sangue e plasma.	Extração com solvente orgânico	HPLC-DAD, LC-MS/MS e UHPLC-Q-TOF-MS	SOH e ELLIOTT, 2014.
25I-NBOMe	Soro	Extração com solvente orgânico	HPLC/MS/MS	ROSE, POKLIS e POKLIS, 2003.
25I-NBOMe	Plasma	Extração com solvente orgânico	LC-MS/MS	POKLIS <i>et al.</i> , 2014.
25I-NBOMe 25C-NBOMe	Urina	Extração com solvente orgânico	LC-MS/MS	STELLPFLUG <i>et al.</i> , 2014.
25I-NBOMe	Urina	Extração com solvente orgânico	LC-MS/MS	POKLIS <i>et al.</i> , 2014.
25I-NBOMe 25C-NBOMe	Selos	Extração com solvente orgânico	LC-TOF/MS	ARMENIAN E GERONA, 2014.
25C-NBOMe	<b>Antes do óbito</b> – Sangue total; <b>Pós óbito</b> – Sangue periférico total, urina, humor vítreo, fígado e conteúdo gástrico.	Extração com solvente orgânico	LC-HRTOF/MS	ANDREASEN <i>et al.</i> , 2015.
25I-NBOMe	Soro	Não consta	LC-MS/MS	HONDERBRINK <i>et al.</i> , 2015.
25I-NBOMe 25B-NBOMe 25C-NBOMe	Selos	Sem preparo (análise direta)	ATR-FTIR	NETO, 2015.
25I-NBOMe 25C-NBOMe	Sangue e urina	Precipitação de proteínas	LC-MS/MS	LOWE, PETERSON e COURER, 2015.
25I-NBOMe 25B-NBOMe	Selos	Extração com solvente orgânico.	Eletroanalítico – VC e VPD	ANDRADE, MAMO e RODRIGUEZ, 2016.

LC-TOF/MS: Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa com análise em tempo de voo; LC-HRTOF/MS: Cromatografia líquida com alta resolução acoplada a espectrometria de massas com análise em tempo de voo; ATR-FTIR: Infravermelho com refletância total atenuada; LC-MS/MS: Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas; HPLC-DAD: Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada com detector Diode Array; UHPLC-Q-TOF-MS: Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada com quádruplo e tempo de voo; VC: Voltametria cíclica; VPD: Voltametria de Pulso diferencial.



Como pode ser observado na Tabela 8 é possível detectar NBOMes em vários tipos de fluídos biológicos, sendo a cromatografia líquida acoplada ao espectrômetro de massa a técnica a mais utilizada. Essa técnica pode ser utilizada tanto para análise de fluídos biológicos como análises de selos, com uma prévia extração com solvente orgânico, além de ser uma técnica já validada para identificação do 25I-NBOMe, 25B-NBOMe e 25C-NBOMe (JOHNSON *et al.*, 2014).

Outros trabalhos também foram desenvolvidos com intuito de analisar NBOMes, como o trabalho publicado por NETO em 2015, que propõe a técnica de infravermelho com refletância total atenuada (ATR-FTIR) como um método rápido de análise, sendo executada diretamente ao selo sem tratamento prévio. No entanto, apesar dos bons resultados obtidos e de ter sido classificada como uma técnica de triagem, devido ao custo relativamente alto dos equipamentos, essa técnica exige um maior investimento na estrutura dos laboratórios forenses para análise das drogas. Recentemente, Andrade, Mamo e Rodriguez, 2016 propuseram um método de triagem em selos, onde a amostra inicialmente é extraída do selo com solventes orgânicos e analisada por meio de técnicas eletroanalíticas, que apresentam menor custo e maior viabilidade de aplicação na área forense. Todavia, no presente trabalho é mostrada a aplicação de um sensor altamente reprodutível e reutilizável, o diamante dopado com boro, para a identificar e quantificar os NBOMes em selos. Uma breve introdução das técnicas eletroquímicas e do eletrodo de trabalho utilizado é apresentado a seguir.

### 3.3 Técnicas Eletroanalíticas

As técnicas eletroanalíticas são técnicas que podem ser aplicadas numa análise desde que o analito em solução apresente propriedades elétricas. Tais técnicas apresentam-se como uma ferramenta útil de análise qualitativa e quantitativa, sendo possível por meio delas identificar uma substância a partir do seu potencial elétrico, bem como quantificá-las pela relação do sinal eletroquímico com a concentração de um determinado analito na amostra (WANG, 2001).

Num contexto histórico, as técnicas eletroanalíticas precursoras foram as polarográficas, técnicas as quais faziam o uso de eletrodos de mercúrio gotejante (EMG) para realizar medições de corrente. Atualmente, as técnicas mais utilizadas são as voltamétricas, que inicialmente utilizou-se de eletrodos de gota de mercúrio suspensa do inglês *Hanging Mercury Dropping Electrode* (HMDE).

As técnicas eletroanalíticas se encontram entre as principais técnicas analíticas e apresentam algumas vantagens, como um menor custo da instrumentação utilizada quando comparadas às técnicas espectroscópicas e cromatográficas, além de gerarem uma quantidade significativamente menor de resíduos. Isto ocorre porque tais técnicas dispensam um tratamento tedioso e demorado da amostra nos quais, em sua grande maioria, utilizam altas quantidades de solventes orgânicos. Ao invés disso, muitas vezes basta apenas a diluição da amostra num eletrólito suporte adequado (SKOOG *et al.*, 2006; WANG, 2006). Além disso, o uso dessas técnicas promove uma redução de tempo e custo de análise, já que, o analito é determinado de forma direta. Aliado a todos esses fatores, soma-se como vantagens dessas técnicas o fato de apresentarem baixos limites de detecção e quantificação, boa seletividade baseada nas propriedades elétricas do analito e a possibilidade de miniaturização do sistema (não somente do sensor mas do equipamento em si), o que permite que essas técnicas sejam executadas além das fronteiras do laboratório (DOS SANTOS *et al.*, 2011; CARREIRA, 2008 e DE MIRANDA *et al.*, 2012).

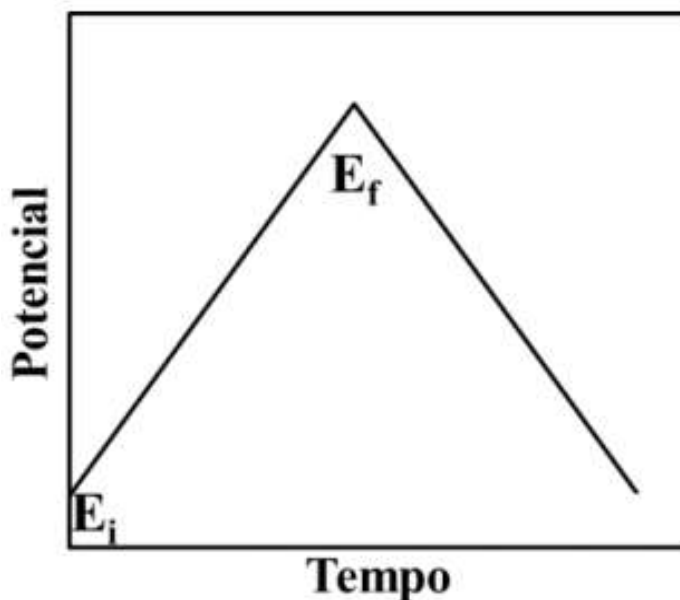
Levando-se em consideração as vantagens e a versatilidade das técnicas eletroanalíticas, em um vasto ramo de análises, as mesmas são executadas a fim de se obter informações de vários compostos (DE SOUZA *et al.*, 2003). No presente trabalho, as técnicas analíticas empregadas foram: Voltametria Cíclica (VC), Voltametria de Pulso Diferencial (VPD) e Voltametria de Onda Quadrada (VOQ), e por isso serão detalhadas nos tópicos que se seguem.

### **3.3.1 Voltametria Cíclica**

A Voltametria Cíclica (VC) consiste numa técnica em que o potencial varia linearmente com o tempo, iniciando-se com a aplicação de um potencial inicial ( $E_i$ ) cuja magnitude vai aumentando gradativamente até chegar a um potencial final ( $E_f$ ). Neste ponto ( $E_f$ ), a direção é invertida, ou seja, o potencial agora vai reduzindo até retornar ao potencial inicial ( $E_i$ ). Assim, esses potenciais ( $E_i$  e  $E_f$ ) são considerados como potenciais de inversão, uma vez que neles ocorre a inversão do sentido de aplicação. É importante ressaltar que, não é uma regra iniciar a varredura num potencial menor e seguir num sentido crescente (sentido anódico). Deste modo, pode ser feito o oposto, começar num potencial maior e seguir num sentido decrescente (sentido catódico), sendo que em ambos os casos essa varredura é feita na

forma de uma onda triangular conforme evidencia a Figura 7 (TICIANELLI e GONZALEZ, 2005).

**Figura 7-** Sinal de excitação na VC.



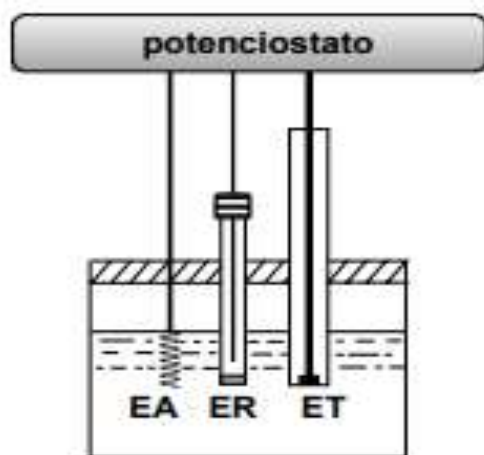
Fonte: TICIANELLI e GONZALEZ, 2005

A varredura dos potenciais é realizada à velocidade constante em função do tempo, sendo a corrente mensurada. Caso exista a presença de substâncias eletroativas, ocorrerão o aparecimento de corrente faradaicas, o que caracteriza processos de oxidação e/ ou redução na superfície do eletrodo e trabalho, podendo também ser chamados de processos anódicos e catódicos, respectivamente. Tudo isso dependerá não somente do composto a ser analisado mas também da faixa de varredura (potenciais compreendidos entre o  $E_i$  e o  $E_f$ ), do eletrólito suporte e do eletrodo de trabalho (PACHECO *et al.*, 2013).

A VC trata-se de uma técnica eletroquímica na qual a solução de análise pode estar dentro de uma célula convencional de três eletrodos, conforme mostrado na Figura 8. Apesar de ser possível a utilização de células com dois eletrodos, atualmente é mais comum o uso de uma célula de três eletrodos, sendo um eletrodo de trabalho (ET), um eletrodo de referência (ER) e um eletrodo auxiliar (EA), que são imersos na solução a ser analisada. A amostra está contida em um eletrólito suporte. Conceitualmente, eletrólito é a solução originada pela dissolução de uma determinada substância em um solvente que apresentará maior condutividade elétrica quando comparada ao solvente puro, e já, o eletrólito suporte é o eletrólito que apresenta concentração cerca de pelo menos 100 vezes maior que a espécie

eletroativa, podendo atribuir à solução e à interface em estudo (eletrodo-solução) uma série de propriedades (AGOSTINHO *et al.*, 2004).

**Figura 8** - Célula eletroquímica convencional.



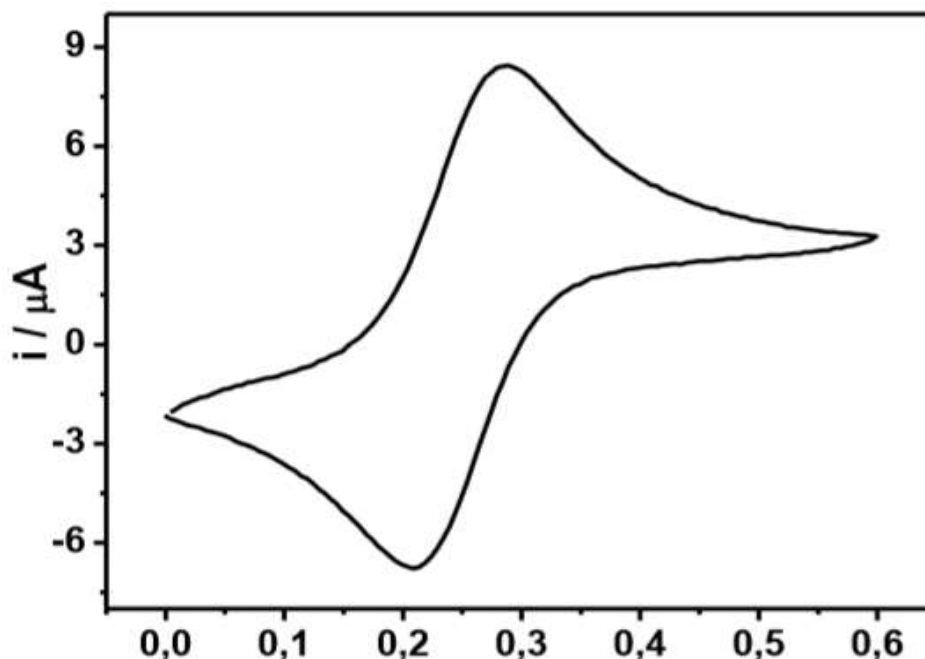
Fonte: Adaptado de QUINTINO, 2003

O método em si consiste na aplicação de um potencial (considerada uma perturbação) no eletrodo de trabalho. Existem diferentes tipos de eletrodos de trabalhos, podendo ser líquidos, semi-sólidos ou sólidos sendo estes últimos os atualmente mais utilizados e podendo ser de diferentes materiais do tipo ouro, prata, carbono, níquel entre outros. É na superfície do eletrodo de trabalho que ocorrem as reações das espécies eletroativas presentes no eletrólito suporte (reações faradaicas) podendo ser, como dito anteriormente, reações de oxidação e/ou redução.

O gráfico gerado no processo de perturbação é o de corrente versus potencial e é denominado voltamograma cíclico, onde, no mesmo, é possível identificar conforme Figura 9, as reações faradaicas (corrente faradaica) representadas pelas correntes de pico, levando-se em consideração que utiliza-se a Convenção Europeia para representação dos voltamogramas. Os picos observados podem ser devido aos processos de oxidação e as correntes geradas são denominadas correntes de pico anódicas ( $I_{pa}$ , quando ocorrem em regiões onde a corrente é positiva) originando o potencial de pico anódico ( $E_{pa}$ ), ou devido a processos de redução sendo correntes de pico catódicas ( $I_{pc}$ , quando ocorrem em regiões onde a corrente é negativa) originando o potencial de pico catódico ( $E_{pc}$ ). Na interpretação do voltamograma também deve ser levado em consideração o efeito da corrente capacitiva, que corresponde ao carregamento

da dupla camada elétrica existente na interface eletrodo-solução, que se apresenta por todo voltamograma.

**Figura 9** - Voltamograma cíclico típico obtido para a transferência de carga que ocorre na superfície do eletrodo de diamante dopado com boro do par redox  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$   $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  em  $\text{KCl } 0,1 \text{ mol L}^{-1}$ .



Fonte: DE OLIVEIRA *et al.*, 2017

O voltamograma mostrado na Figura 9 exemplifica um processo redox reversível em torno de 0,28 V para oxidação e 0,21 V para redução do par  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$  sobre eletrodo de diamante dopado com boro. Um processo redox é considerado reversível quando atende aos critérios  $I_{pa}/I_{pc} = 1$  e  $E_{pc} - E_{pa} = 59/n \text{ mV}$  (onde  $n$  = número de elétrons envolvidos na reação redox); irreversível quando apenas o pico de redução ou de oxidação são observados no voltamograma e quase reversível quando os processos de oxidação e redução são observados mas não atendem aos critérios de corrente e potencial mencionados no processo reversível (SKOOG *et al.*, 2006).

O eletrodo de referência faz o monitoramento do potencial do eletrodo de trabalho, nele o potencial se mantém constante. Os eletrodos de referência mais comuns são o de prata/cloreto de prata ( $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ) e o eletrodo de calomelano saturado (ECS). Já o eletrodo auxiliar (ou contra-eletrodo) é o provedor de elétrons para o eletrodo de trabalho, isto é, promove toda corrente necessária para sustentar a reação, não permitindo que nenhuma corrente

passa pelo eletrodo de referência, favorecendo assim, a constância do potencial do eletrodo de referência.

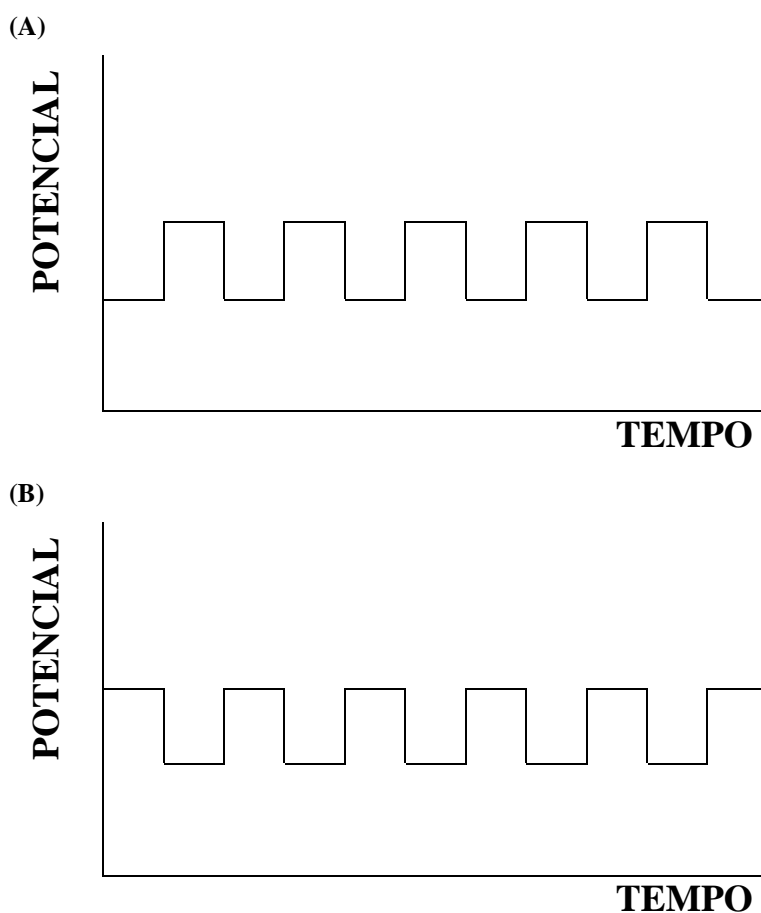
A VC normalmente é a primeira técnica eletroanalítica a ser executada num estudo de um determinado analito, trata-se de uma técnica investigativa em relação aos processos redox de uma espécie eletroativa sobre um determinado eletrodo e condições de eletrólitos otimizadas (WANG, 2006). Essa técnica levanta dados tanto em aspectos quantitativos quanto qualitativos, sendo que os qualitativos são obtidos de forma rápida e facilmente interpretados para fornecer informações dos processos redox. Entretanto, a sensibilidade analítica da VC para quantificar substâncias é inferior às técnicas voltamétricas pulsadas e, portanto, em geral não é adequada para ser usada na determinação de compostos eletroativos.

### **3.3.2 Técnicas de Pulsos**

As voltametrias de pulso referem-se a qualquer perturbação no potencial aplicado. Assim, um pulso pode ser um aumento no valor do potencial, podendo ser assim considerado como um pulso positivo ou uma diminuição no valor do potencial, conforme mostrado na Figura 10.

As técnicas de pulso apresentam como uma das suas principais características, a redução da contribuição da corrente capacitiva, uma vez que a corrente será medida antes e ao fim do pulso e logo em seguida, é plotado um gráfico de Corrente *vs* Potencial. Neste gráfico, a corrente plotada corresponde ao valor obtido pela subtração da corrente do fim do pulso pela corrente antes do pulso, sendo que, presume-se que a corrente capacitiva não se modifica nesse processo, sendo assim, o seu valor antes do pulso é igual ao fim do pulso e com a subtração das correntes, a mesma será desconsiderada, apontando-se apenas a corrente faradaica (PACHECO *et al.*, 2013). O pulso pode ser aplicado ao sistema de formas diferentes, em que a diferença na forma de aplicação do pulso é o que identifica a técnica. As técnicas de pulso que foram utilizadas nesse trabalho são a Voltametria de Pulso Diferencial (VPD) e a Voltametria de Onda Quadrada (VOQ), e serão discutidas logo em seguida.

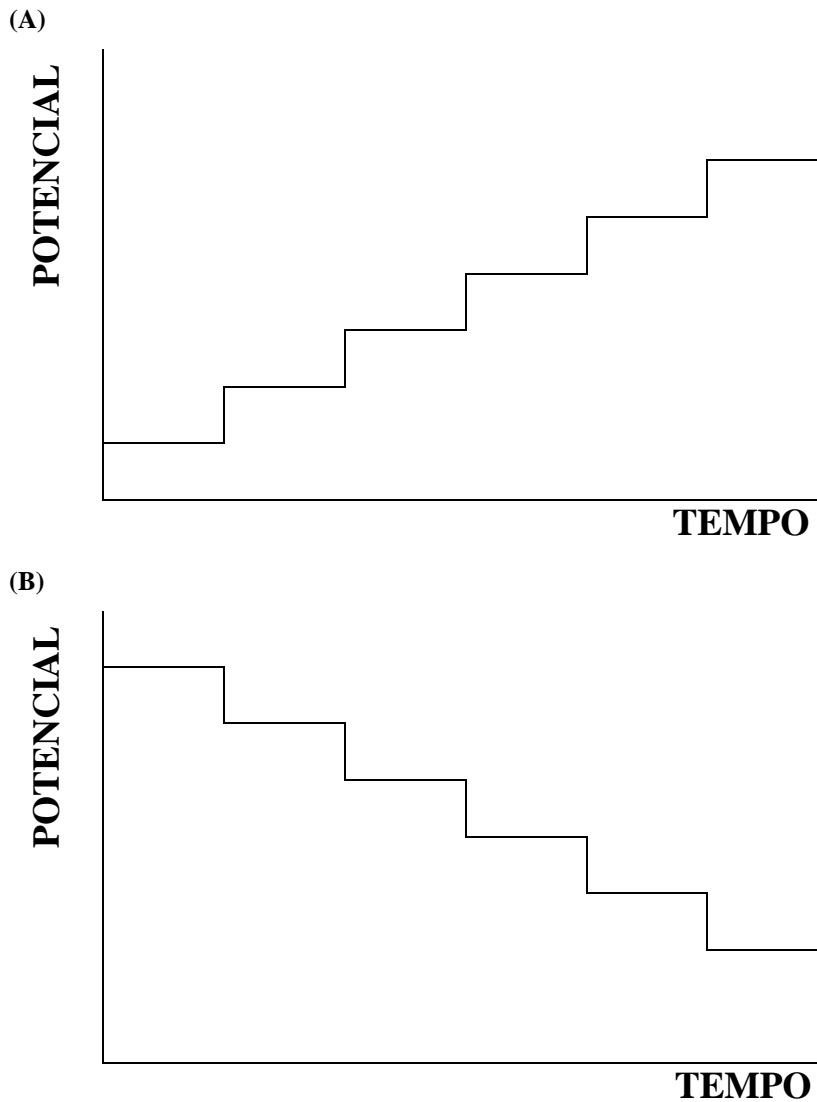
**Figura 10** - Sinal de excitação de um pulso: (A) Positivo (B) Negativo



### 3.3.2.1 Voltametria de Pulso Diferencial

A VPD trata-se de uma voltametria de pulso sobre uma rampa de potencial, sendo que o termo diferencial se refere ao fato de não ocorrer um retorno ao potencial inicial após a aplicação do pulso, e sim a um outro potencial, caracterizando-se assim a rampa de potencial (SKOOG *et al.*, 2006). A rampa de potencial nada mais é que um aumento ou diminuição de potencial com períodos constantes em função do tempo conforme mostrado na Figura 11, onde indica-se o potencial inicial, e o potencial final, que se refere a faixa de trabalho onde será feito o estudo. O pulso é então introduzido à técnica onde otimiza-se a amplitude e a velocidade do mesmo.

**Figura 11** - Rampa de potencial: (A) Aumento ou subida (rise) (B) Diminuição ou descida (decay)



O pulso na técnica de VPD corresponde apenas a perturbação do potencial, sendo um aumento ou diminuição do mesmo, e como o mesmo é feito sobre uma rampa de potencial, o retorno é sempre feito a um potencial maior que o inicial devido ao incremento que vai sendo inserido a cada pulso, isso, considerando-se um pulso positivo sobre uma rampa de subida (rise) de potenciais conforme demonstrada pela Figura 12.

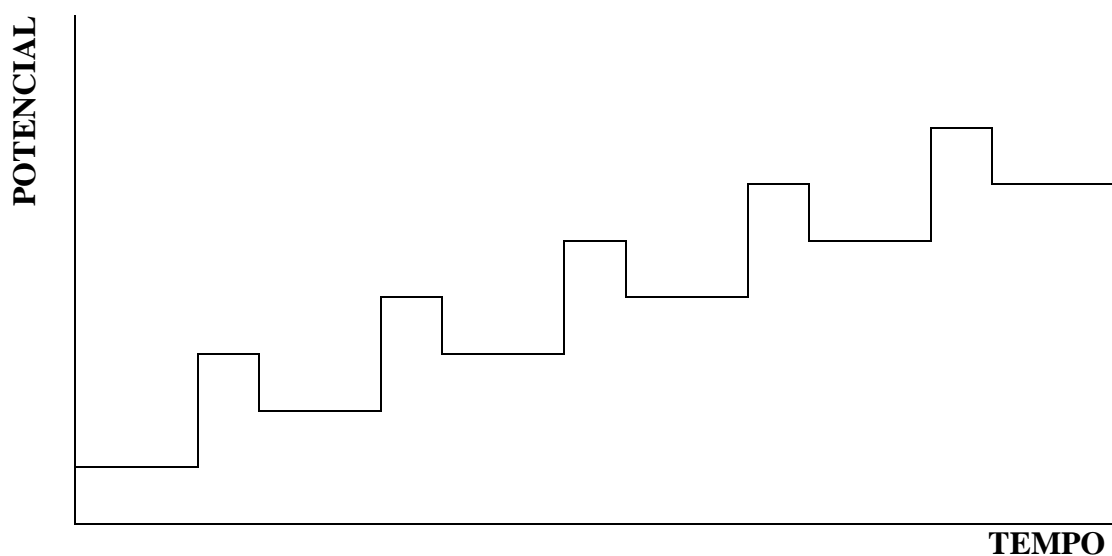
A VPD é uma técnica eletroanalítica, em geral, usada em análises estacionárias, de grande sensibilidade, em que a corrente, como descrito anteriormente, é mensurada duas vezes, uma pouco antes do pulso e outra no final da aplicação do pulso e a diferença entre as correntes é plotada num gráfico versus o potencial aplicado. Dessa forma é originado um voltamograma



cujos picos referentes aos processos faradaicos apresentam uma forma gaussiana conforme Figura 13. Neste voltamograma, a altura do pico é diretamente proporcional a concentração do analito em questão, sendo assim, quanto maior a concentração maior a altura do pico.

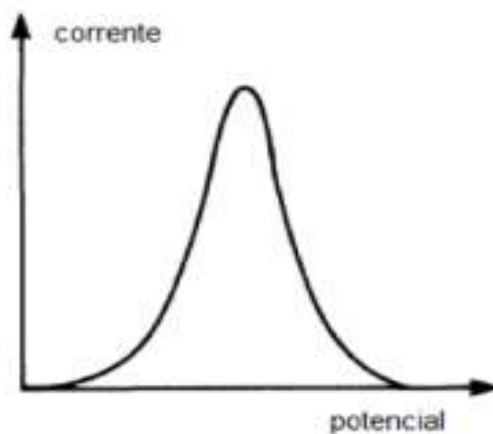
A VPD é uma técnica altamente sensível cujos limites de detecção podem chegar à ordem de até  $10^{-8}$  mol L<sup>-1</sup>. Essa grande sensibilidade é atribuída a dois fatores: uma melhora da corrente faradaica ou diminuição da corrente capacitiva, uma vez que a mesma cai mais rapidamente que a corrente faradaica, sendo a corrente sempre medida no final dos processos (PACHECO *et al.*, 2013).

**Figura 12** - Sinal de excitação na VPD.



Fonte: SKOOG *et al.*, 2006.

**Figura 13** - Voltamograma Típico da VPD.



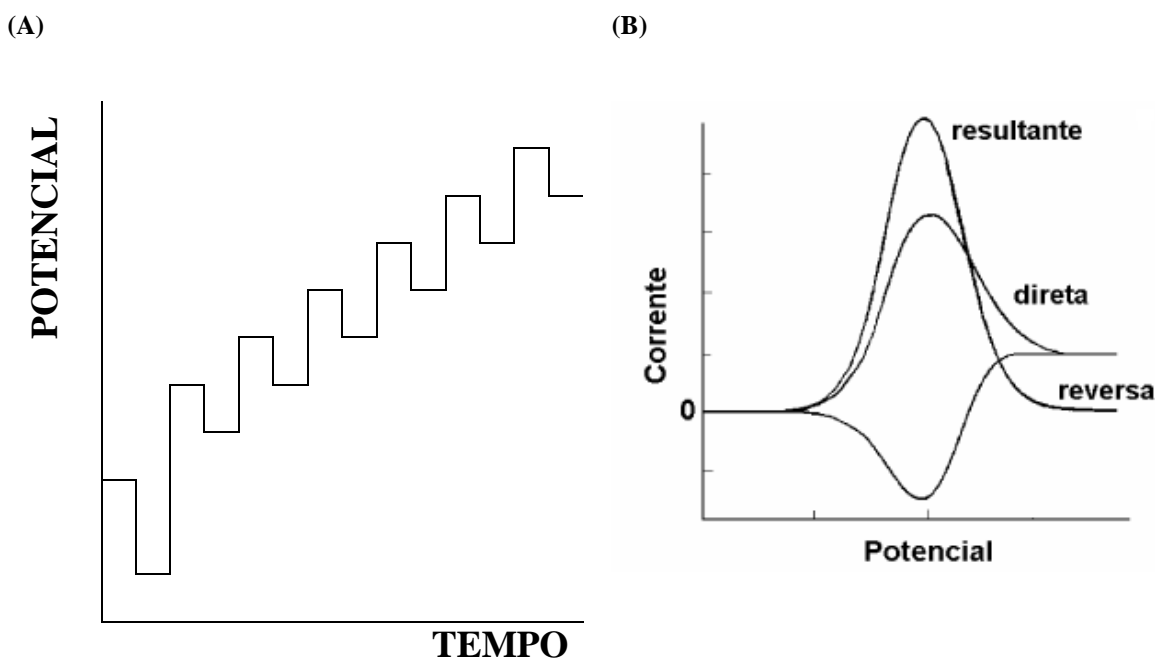
Fonte: SKOOG *et al.*, 2006.

### 3.3.2.2 Voltametria de Onda Quadrada

A Voltametria de Onda Quadrada (VOQ) do inglês “*Square Wave Voltammetry*” (SWV), refere-se a um pulso na forma de Onda Quadrada sobre uma rampa de potencial, o que permite que ela seja classificada como um voltametria diferencial, uma vez que, após o ciclo do pulso, não se retorna ao potencial de origem. O que acontece é que o mesmo sofre um incremento já que ocorre sobre uma rampa de potencial conforme Figura 14 (A). No entanto, como na definição de VOQ menciona-se que é sobre uma rampa de potencial, não se torna necessário a palavra “diferencial” em sua identificação. O ciclo do pulso na forma de Onda Quadrada corresponde a uma redução seguida de um aumento no potencial, onde o potencial é perturbado duas vezes no mesmo ciclo porém com a mesma intensidade para os dois sentidos, pulso direto (corrente direta) e pulso reverso (corrente reversa), sendo que existe uma mesma amplitude entre essas perturbações (DE SOUZA *et al.*, 2003).

Em VOQ, a corrente é medida duas vezes, semelhante a VPD, porém, essa medida ocorre ao fim do pulso direto e ao fim do pulso reverso, e as correntes então são subtraídas e plotadas contra o potencial em estudo, originando assim o voltamograma conforme mostrado na Figura 14, onde é possível obter a representação da corrente direta e reversa separadamente (Figura 14B) (SKOOG *et al.*, 2006).

**Figura 14** - (A) Sinal de excitação na VOQ; (B) Voltamograma de Onda Quadrada para um sistema Reversível.



Ao fazer uma comparação com a VPD, percebe-se que o ciclo na mesma corresponde a apenas um pulso, onde a medida da corrente como mencionado anteriormente ocorre antes do pulso e no fim do pulso, já na VOQ, cujo ciclo corresponde a dois pulsos, a medida da corrente é feita no fim de cada pulso. Além disso, o ciclo do pulso na VOQ permite com que a mesma seja mais sensível quando o analito apresenta processos reversíveis, uma vez que os pulsos ocorrem em sentidos opostos e as correntes de oxidação e redução são subtraídas. Assim, é possível obter corrente faradaica correspondente a processos anódicos quanto catódicos. Vale ressaltar que a VOQ é uma técnica que também permite a obtenção de limites de detecção na ordem de até  $10^{-8}$  mol L<sup>-1</sup> ou menos, apresentando uma vantagem de ser uma técnica muito rápida, mais veloz que a VPD, promovendo assim, uma grande aquisição de dados em um curto espaço de tempo.

### ***3.3.3 Eletrodo de Diamante Dopado com Boro***

O eletrodo de Diamante Dopado com Boro (BDD) vem chamando muita atenção para aplicações em diversas áreas da eletroquímica por se tratar de um componente de um sensor que apresenta, em geral, alta sensibilidade, seletividade e estabilidade, podendo então ser utilizado em análises de diversas amostras e aplicado na área forense, farmacêutica e ambiental (FREIRE, PESSOA e KUBOTA, 2003). O trabalho precursor na literatura com a utilização de BDD com enfoque eletroquímico foi descrito por Pleskov e colaboradores em 1987. A partir de então, o BDD vem sendo utilizado com muito êxito devido às suas peculiaridades, como ampla janela de trabalho, permitindo assim um estudo em mais baixos e mais altos potenciais, baixa tendência a sofrer desativação dos seus sítios, admirável resistência a corrosão, superfície inócua com capacidade adsorptiva baixa, além de baixa capacitância da dupla camada elétrica, que gera baixa corrente capacitiva e pode proporcionar análises mais sensíveis (PANIZZA E CERISOLA, 2005).

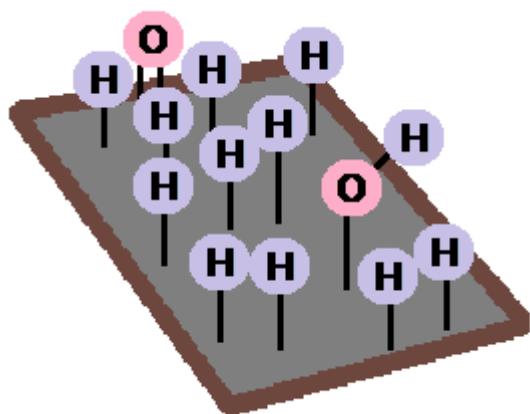
O eletrodo de BDD apresenta em sua constituição uma fina camada de diamante dopada com Boro. O objetivo do uso do Boro é tornar o eletrodo condutor, uma vez que o diamante por si só apresenta baixa condutividade elétrica, sendo assim um bom isolante. Dessa forma, essas finas camadas de diamante são dopadas com diferentes compostos afim de torná-lo um bom condutor elétrico. Essa dopagem pode ser feita com nitrogênio, fósforo, enxofre e boro, sendo o boro o mais utilizado para fins eletroquímicos (SWAIN, 2007).

O filme de diamante pode ser dopado por diferentes concentrações de boro, como por exemplo, para dopagem com  $10^8$  átomos de boro por  $\text{cm}^3$  a resistividade é cerca de  $104 \Omega$ , para índices de dopagens maiores com até  $10^{21}$  átomos de boro a resistividade é de  $10^{-3} \Omega$  (PANIZZA E CERISOLA, 2005).

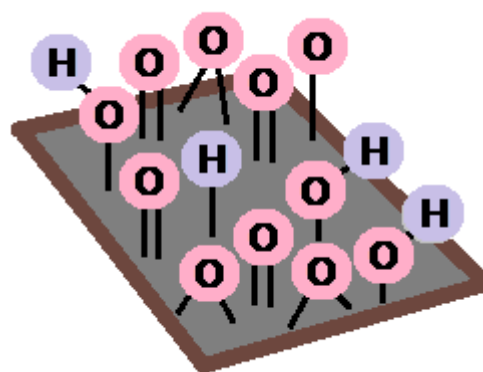
O eletrodo de BDD por si só um excelente sensor mas, para agregar mais valor, o tratamento da superfície do mesmo pode influenciar de forma considerável no comportamento das espécies eletroativas. O tratamento da superfície do BDD pode ser catódico ou anódico. No tratamento catódico, ocorre a redução da água fazendo com que a superfície do eletrodo apresente terminações em hidrogênio, conforme evidenciado na Figura 15 A, propiciando então uma superfície hidrofóbica o que favorece análises de compostos mais apolares. Já no tratamento anódico, ocorre a oxidação da água fazendo com que a superfície do eletrodo apresente terminações em oxigênio conforme evidenciado na Figura 15 B, configurando então uma superfície hidrofílica, o que favorece análises de compostos polares, valendo ressaltar que os tratamentos com as superfícies são reversíveis (SALAZAR-BANDA, 2006 & 2010).

**Figura 15** - Superfície do eletrodo BDD após tratamento (A) Catódico e (B) Anódico.

(A)



(B)



Levando-se em consideração todas as vantagens e potencialidades referentes às técnicas eletroanalíticas, e ao eletrodo de BDD, o presente trabalho apresenta a possibilidade de detecção e aplicação de um método simples e de baixo custo para identificação de NPS.

## 4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 4.1 Reagentes e Soluções

Os reagentes utilizados para preparar as soluções eletrolíticas e desenvolver os métodos propostos são mostrados na Tabela 9 com todas as informações de origem e grau de pureza desses compostos.

**Tabela 9** – Lista de reagentes utilizados nos experimentos.

Produto	Empresa	Cidade/País	MM (g mol <sup>-1</sup> )	Pureza/Dosagem
Acetonitrila grau HPLC	J. T. Barker	Pensilvânia / EUA	41,05	≥99,9%
Ácido Acético Glacial	Merck	Rio de Janeiro / Brasil	60,05	99,7%
Ácido Bórico	Dinâmica	Diadema / Brasil	61,83	99,5%
Ácido Fórmico	Dinâmica	Diadema / Brasil	46,01	85%
Ácido Fosfórico	Dinâmica	Diadema / Brasil	97,99	85%
Ácido Sulfúrico	Dinâmica	Diadema / Brasil	98,08	≥95%
Metanol grau HPLC	PanReac	Barcelona / Espanha	32,04	99,9%
Cloreto de Potássio	Vetec	Duque de Caxias / Brasil	74,55	≥99%
Hidróxido de Sódio	Vetec	Duque de Caxias / Brasil	40	≥97%

As soluções foram todas preparadas com água deionizada apresentando resistividade maior ou igual a 18,2 MΩ, obtida a partir do sistema de purificação ELGA, modelo DiMKZ. Os padrões de NBOMes (25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 25I-NBOMe) e o 2C-B foram doados pelo Escritório das Nações Unidas contra Drogas e Crime (UNODC), para Seção de Perícias e Análises Laboratoriais do Instituto de Criminalística da Polícia Civil do Distrito Federal e cedidos em parceria pelo perito criminal, Luciano C. Arantes para o laboratório LabVale, da UFVJM na quantidade de 10 mg. O padrão analítico de LSD (25 µg mL<sup>-1</sup>) em acetonitrila foi obtido da Cerilliant Corporation® (Texas, EUA) pelo Instituto de Criminalística, Polícia Civil de Minas Gerais e cedido em parceria pelo perito Pablo A. Marinho para o LabVale. As soluções estoque dos padrões dos NBOMes foram preparadas em meio

metanólico na concentração de  $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ . Partindo das soluções estoque fez-se a diluição para a concentração  $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  com o eletrólito suporte, tampão acetato para cada NBOMe na realização das análises. Durante a execução do método proposto realizou-se outras diluições da solução estoque dos padrões para investigação dos demais parâmetros analíticos. A investigação da detecção eletroquímica dos NBOMes foi avaliada em tampão BR (Britton-Robinson)  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  em diferentes valores de pHs (2 a 12) com  $\text{CH}_3\text{OH}$  a 10% (v/v).

O tampão BR é constituído por  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (ácido acético),  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (ácido fosfórico) e  $\text{H}_3\text{BO}_3$  (ácido bórico), além da solução de  $\text{NaOH}$  (hidróxido de sódio) cuja finalidade é o ajuste do valor do pH e também de  $\text{KCl}$  (cloreto de potássio) para o controle da força iônica da solução tampão. O tampão BR foi preparado variando a concentração de cada componente de acordo com a Tabela 10. Após o preparo foram aferidos seus valores de pHs (2 a 12) num pHmetro, apresentando uma pequena variação que não implicaria nos resultados. Conforme observado na Tabela 10, a partir do pH 8,95 não houve adição de  $\text{KCl}$  para obtenção de uma mesma força iônica, uma vez que, os ácidos já estariam em sua quase maioria desprotonados. Desta forma, obteve-se para todos os valores de pHs analisados, uma força iônica próxima a desejada.

**Tabela 10** - Tampão de Britton-Robinson com força iônica conhecida a 25 °C.

pH	TAMPÃO BRITTON-ROBINSON				Força Iônica (M)	KCl em gramas adicionados por litro de solução tampão para produzir uma força iônica de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$
	Composição ( $\text{g L}^{-1}$ )					
	NaOH	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	$\text{H}_3\text{PO}_4$	$\text{H}_3\text{BO}_3$		
1,98	0,381	2,288	3,733	2,355	0,0180	6,113
2,87	1,191	2,044	3,336	2,105	0,0302	5,203
4,10	1,600	1,922	3,136	1,979	0,0388	4,562
5,02	2,074	1,779	2,904	1,832	0,0506	3,683
6,09	2,386	1,686	2,751	1,736	0,0603	2,959
7,00	2,754	1,575	2,570	1,622	0,0758	1,804
7,96	3,000	1,501	2,450	1,546	0,0952	0,357
8,95	3,224	1,434	2,340	1,477	0,104	–
9,91	3,493	1,353	2,208	1,393	0,110	–
10,88	3,616	1,316	2,148	1,355	0,112	–
11,98	4,000	1,201	1,960	1,237	0,128	–

Fonte: adaptada de MONGAY e CERDA, 1974

Os demais testes para avaliar o comportamento dos NBOMes utilizando as técnicas voltamétricas, foram realizados em tampão acetato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  pH 4,00. Para isso foram preparados 250,0 mL de uma solução estoque de tampão acetato da seguinte forma: 1,434 mL de  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (padrão analítico) de densidade  $1,05 \text{ g mL}^{-1}$  e teor de 99,7 % em  $\text{CH}_3\text{COOH}$  foram dispersos em água deionizada sendo o volume final de 250,0 mL. Para análise dos brancos foram acrescentados 25,0 mL de  $\text{CH}_3\text{OH}$  (uma vez que as drogas estavam dissolvidas nesse meio) mantendo-se o volume final (completado com água) em 250,0 mL.

Para a realização dos tratamentos da superfície do eletrodo de BDD foi utilizada uma solução aquosa de  $\text{H}_2\text{SO}_4$   $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ . Esta solução foi preparada em um balão volumétrico mediante a dispersão de 0,713 mL de uma solução de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (padrão analítico) de densidade  $1,84 \text{ g mL}^{-1}$  e teor de 95 % em  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , e aferindo-se com água deionizada até o volume de 250,0 mL.

As soluções estoque dos NBOMes para as análises em Q-TOF LC/MS foram preparadas utilizando solvente metanol de grau cromatográfico. As amostras dos NBOMes foram previamente filtradas antes das análises cromatográficas. Todas as soluções foram preparadas no mesmo dia da análise e os experimentos conduzidos em temperatura ambiente ( $20 \text{ }^\circ\text{C} \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$ ). As soluções utilizadas como fase móvel do sistema cromatográfico foram preparadas em balão volumétrico num volume de 250,0 mL tendo a seguinte composição: solução A de 0,1 % de ácido fórmico em meio aquoso e solução B de 0,1 % de ácido fórmico em meio metanólico. Para o preparo dessas soluções utilizou-se ácido fórmico de grau analítico e o metanol de grau HPLC.

## 4.2 Extração da amostra

As amostras de selos contendo NBOMes ou LSD passaram por uma etapa prévia de extração pela Seção de Análise de Laboratório (Instituto de Criminalística) do departamento de polícia do Distrito Federal. A Figura 16 ilustra como, geralmente, são essas amostras dos selos utilizados para adicionar essas drogas. Cada selo (com dimensões variando de  $5,0 \times 5,0$  a  $10,0 \times 10,0 \text{ mm}$ ) foi transferido para um tubo de microcentrífuga, com auxílio de uma pinça metálica, onde se adicionou 1,0 mL de metanol de grau cromatográfico. O sistema foi submetido a sonicação durante 10,0 minutos em um Banho de Ultrassom. Todos os materiais utilizados no processo de extração (pinça, tubos) foram previamente higienizados com  $\text{H}_2\text{O}$  deionizada e posteriormente com metanol grau cromatográfico para evitar contaminação.

As amostras foram preparadas a partir de alíquotas que foram diluídas num fator de diluição de 10 a 100 em eletrólito suporte ou na fase móvel para análises cromatográficas. Os selos, após o processo de extração, foram submetidos à combustão.

**Figura 16** - Imagem de selos apreendidos.



Fonte: LA PAROLA, 2017.

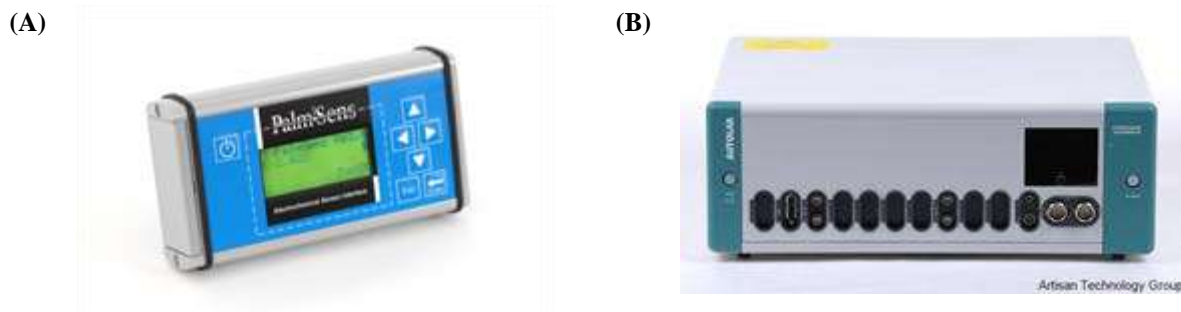
## 4.3 Instrumentação

### 4.3.1 Equipamentos Utilizados

Os estudos eletroquímicos foram realizados utilizando-se potenciostatos portátil e de bancada. A escolha do uso de potenciostato portátil foi devido à possibilidade de análise em campo numa abordagem policial, sendo necessária uma miniaturização do sistema de análise. O Potenciostato Palm Sens (Instruments BV, The Netherlands) considerado portátil e que também pode ser utilizado numa bancada foi acoplado a um microcomputador com software PSTrace versão 3.0. Um Potenciostato/Galvanostato da Autolab modelo PGSTAT 128N (Eco Chemie) com software General Purpose Electrochemical System (GPES) versão 4.9, considerado de bancada, também foi utilizado. As fotos de ambos os potenciostatos são mostradas na Figura 17.



**Figura 17** - Equipamentos utilizados nos estudos eletroquímicos. Em (A) Potenciostato Palm Sens (Instruments BV, The Netherlands) e em (B) Potenciostato/Galvanostato da Autolab modelo PGSTAT 128N (Eco Chemie)



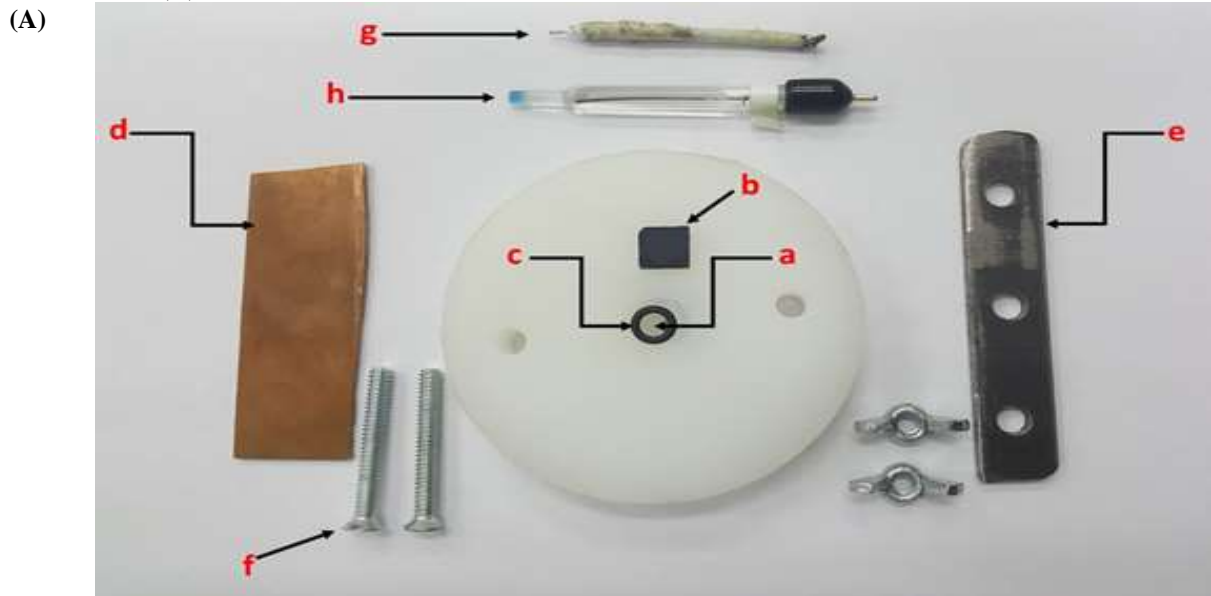
Fonte: PALM, 2012; METROHM, 2017.

Para as análises de Q-TOF LC-MS utilizou-se um cromatógrafo líquido de ultra performance acoplado a um espectrômetro de massa com tempo de voo quadrupolo (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA). A fonte de ionização por electrospray Agilent Jet Stram (Dual AJS ESI) foi a interface utilizada para transferir os análitos que saem do sistema cromatográfico para o espectrômetro de massas. Os compostos foram identificados de forma qualitativa a partir de dados precisos de varredura em massa utilizando o software *Qualitative Agilent MassHunter* versão B06.00 e o *Personal Compound Database and Library* versão B 02.00 (PCDL). Já a análise quantitativa foi realizada com auxílio do software *Agilent MassHunter Quantitative* versão B 07.01.

#### 4.3.2 Célula eletroquímica

As análises foram realizadas em sistemas estacionários, uma vez que a quantidade de padrões e amostras era extremamente limitada, não permitindo assim, uma análise por fluxo. Desta forma, para os estudos voltamétricos, foi utilizada uma célula eletroquímica confeccionada no próprio laboratório, a qual consiste de uma base de Teflon, com capacidade para aproximadamente 2,0 mL, conforme mostrado na Figura 18.

**Figura 18** - (A) Componentes da célula eletroquímica; em a) orifício de introdução do eletrodo de trabalho, b) eletrodo de trabalho, c) o-ring, d) placa de cobre, e) placa metálica de fixação, f) parafusos, g) eletrodo auxiliar e h) eletrodo de referência (B) Parte superior da célula. (C) Parte inferior da célula. (D) Célula montada.



A célula eletroquímica utilizada (Figura 18A) é composta por um orifício situado em seu centro (a) no qual o eletrodo de trabalho (b) é posicionado (na parte inferior da célula) permitindo dessa forma o contato do mesmo com a solução em análise. Um anel de borracha tipo “O-ring” (c) é utilizado com intuito de limitar a área exposta do eletrodo, ou seja, sua área geométrica (que também pode ser vista em detalhes na Figura 18B que é uma fotografia da célula vista da parte superior). Este anel é adaptado entre a base da célula e o eletrodo de trabalho, e dessa forma auxilia na vedação do sistema. O contato elétrico do eletrodo de trabalho (BDD) com o sistema de detecção é realizado com auxílio de uma placa de acrílico revestida por cobre (d). Essa placa é fixada à base da célula com auxílio de uma placa metálica (e) e dois parafusos (f). A visão da parte inferior da célula, mostrada pela fotografia da Figura 18C, mostra como essa fixação é realizada. Por fim, um fio de platina é colocado na parte superior como eletrodo auxiliar (g), bem como o Ag/AgCl (em solução saturada de KCl) como eletrodo de referência (h). Todo esse sistema pode ser visualizado na fotografia da célula montada mostrada na Figura 18D.

A montagem da célula eletroquímica é rápida e de fácil execução, um dos problemas que poderiam surgir seria a não vedação feita pelo anel de borracha devido a não adequação do mesmo ou pressão ineficiente feita pela placa metálica, promovendo a vazão do analito em questão. Outro problema seria se a placa de acrílico revestida por cobre estivesse oxidada e não acontecesse o contato elétrico entre a mesma e o eletrodo de trabalho BDD não produzindo assim um sinal, problema esse, que poderia ser evitado pelo lixamento da superfície por uma esponja de aço. No entanto, esse processo deve ser delicado, pois, a placa é de acrílico e somente uma camada metálica, sendo assim, um lixamento muito intenso, poderia retirar grande parte da superfície metálica sobre a placa, inutilizando a mesma.

É de grande importância que a finalização da montagem da célula seja feita de forma cautelosa evitando-se uso excessivo de força no enroscar dos parafusos para que não ocorra uma fratura no eletrodo de trabalho. Previamente à montagem da célula, é de suma importância a limpeza de seus componentes, onde a base de Teflon, anel de borracha e eletrodo de trabalho de BDD foram previamente limpos em metanol de grau cromatográfico e em seguida com água deionizada. Já os eletrodos de referência e auxiliar lavados com água deionizada. Um cuidado especial que deve ser tomado é garantir que todos os componentes estejam secos antes da análise, pois, por se tratar de uma análise de pequenas quantidades, com baixas concentrações, quaisquer resquícios de líquidos de lavagem podem interferir na concentração do analito, ocorrendo uma diluição do mesmo e promovendo um sinal equivocado da amostra.

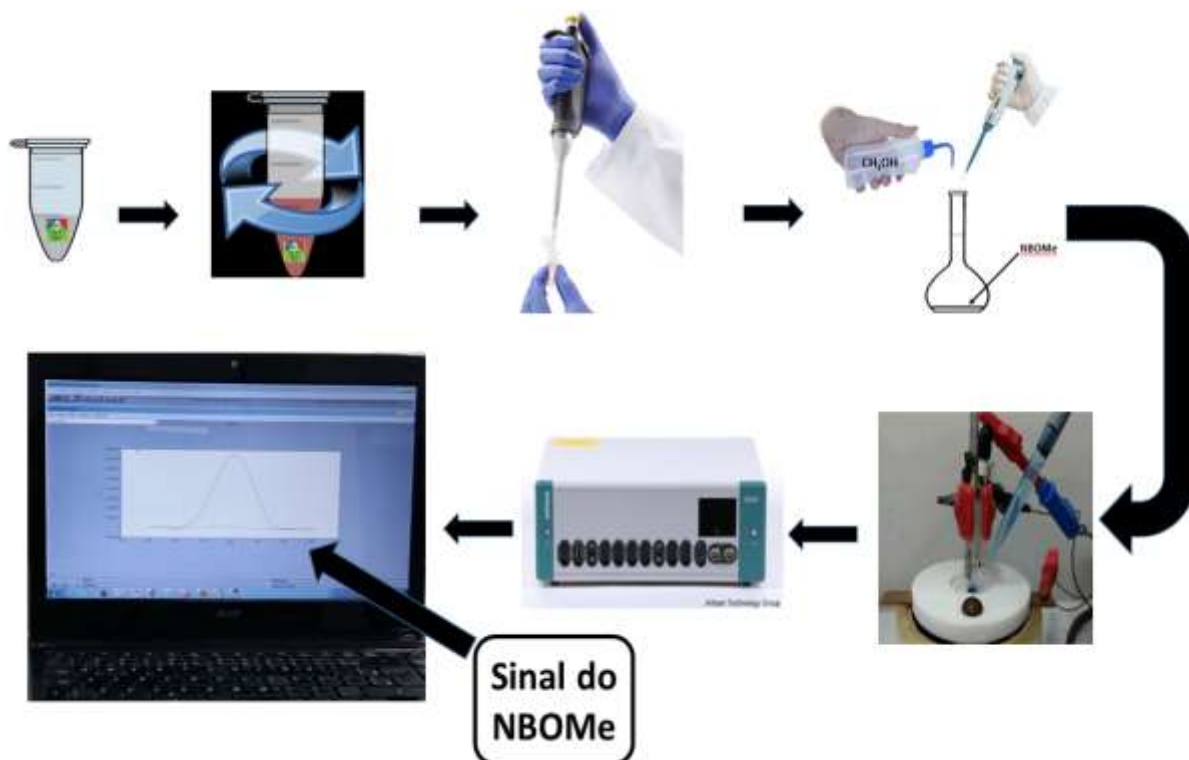


A área de trabalho realmente usada desta placa de BDD na detecção eletroquímica dos analitos foi delimitada em  $0,13 \text{ cm}^2$  por um anel de borracha do tipo “O-ring” de 0,4 cm de diâmetro, que seria a maior área que a célula suportaria sem apresentar problemas no momento da análise, sendo que, a área na qual se faz uma análise é interessante que se mantenha a mesma para que os resultados sejam matidos, como por exemplo em ensaios de repetibilidade, pois, variando-se a área geométrica exposta para análise, varia-se o número de sítios ativos disponíveis para o processo de oxirredução, o que promoveria sinais bem diferentes para uma mesma análise de mesma concentração. O eletrodo de BDD foi previamente limpo em metanol e em seguida, passou por dois tratamentos em solução de ácido sulfúrico  $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ , com o objetivo de avaliar mudanças no comportamento eletroquímico dos analitos. O tratamento catódico do BDD foi realizado aplicando primeiramente uma corrente de 0,001 mA por 60 s e em seguida -0,03 mA por 360 s. Para o tratamento anódico houve somente uma inversão nas correntes aplicadas, fixando o tempo de execução, sendo aplicada primeiramente uma corrente de -0,001 mA por 60 s e em seguida +0,03 mA por 360 s. O tratamento foi feito no início de todas as análises, quando se mudava de analito e, quando o eletrodo apresentava algum tipo de passivação e/ou contaminação, perceptível pela estagnação ou declínio do sinal eletroquímico para uma mesma concentração ou aumento da mesma, causados pela desativação de sítios ativos do eletrodo de BDD.

#### **4.4 Etapas da detecção eletroquímica**

A análise dos selos apreendidos por meio da detecção eletroquímica envolve uma sequência de etapas que são mostradas na Figura 20. O processo se inicia pela extração das drogas das amostras de selo, seguida da sonicação, retirada da alíquota, preparo da solução por diluição. A solução então é analisada utilizando os instrumentos e células já descritos nas sessões 4.3.1 e 4.3.2. Neste trabalho utilizou-se sistema de detecção voltamétrico e o sinal é gerado na forma de um voltamograma. Nas sessões seguintes o processo de desenvolvimento do método eletroanalítico será descrito.

**Figura 20** - Etapas do processo de análise dos selos contendo NBOMes e 2C-B.



#### 4.4.1 Estudo do comportamento eletroquímico dos NBOMes e do 2C-B

A técnica de VC foi utilizada para se estudar o comportamento eletroquímico dos NBOMes, 2C-B e LSD em tampão BR  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  em diferentes valores de pHs (2 a 12). Posteriormente, os estudos foram realizados em tampão acetato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  pH 4. Nestes estudos, a faixa de trabalho do eletrodo de BDD avaliada foi de  $-1,5$  a  $2,2 \text{ V vs. Ag/AgCl}$  na VC tanto no sentido anódico quanto no sentido catódico com velocidade de varredura de  $50 \text{ mV s}^{-1}$ .

Os estudos de VOQ foram realizados para avaliar os analitos, com varredura no intervalo de potencial de  $0,5 \text{ V}$  a  $1,5 \text{ V}$ , bem como no sentido inverso, com valores otimizados de amplitude de  $70,0 \text{ mV}$ , frequência de  $80 \text{ Hz}$  e incremento de potencial em  $5 \text{ mV}$ .

Como as drogas apresentaram diferentes perfis voltamétricos a técnica foi escolhida para identificação e para tal, seus parâmetros tais como amplitude, frequência e incremento de potencial foram otimizados.

#### ***4.4.2 Otimização dos parâmetros de VOQ***

Os parâmetros (amplitude, frequência e incremento de potencial) envolvendo a detecção por VOQ foram otimizados para se obter uma maior sensibilidade e seletividade na determinação dos analitos investigados. Cada um dos parâmetros da VOQ foi otimizado utilizando-se o padrão de 25B-NBOMe como referência por apresentar menor sensibilidade em relação ao primeiro pico anódico. Desta forma, ao detectá-lo em condições ótimas garantia-se também a detecção do 25I-NBOMe, 25C-NBOMe e do 2C-B, já que os mesmos eram mais sensíveis (maior valor de corrente para o primeiro pico anódico). O processo de otimização foi realizado de modo que um parâmetro foi variado enquanto os outros dois foram mantidos constantes (otimização univariada).

Na investigação das condições ótimas de análise, o primeiro parâmetro otimizado foi o incremento de potencial. Nesta etapa os potenciais testados foram de 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0 e 10,0 mV, sendo os valores de amplitude e frequência fixados em 50,0 mV e 20,0 Hz, respectivamente.

Depois de otimizado o valor de incremento de potencial, este foi mantido fixo em 5,0 mV (valor otimizado) e a frequência em 20 Hz para que o parâmetro amplitude pudesse ser testado. Desse modo, os seguintes valores de potencial de pulso para amplitude foram testados: 10,0; 20,0; 30,0; 40,0; 50,0; 60,0; 70,0; 80,0; 90,0 e 100,0 mV.

Por fim, otimizou-se a frequência a ser utilizada no método sendo os valores testados variando de 5,0; 10,0; 20,0; 30,0; 40,0; 50,0; 60,0; 70,0; 80,0; 90,0 e 100,0 Hz e os valores do incremento de potencial e amplitude fixados em em 5,0 mV e 70,0 mV, respectivamente.

#### ***4.4.3 Otimização dos parâmetros de VPD***

Os parâmetros da VPD também foram otimizados com intuito de se obter as melhores condições de análise. Semelhante ao descrito na otimização da técnica de VOQ (sessão 4.4.2) as análises foram realizadas em função do padrão de 25B-NBOMe e a otimização procedeu de forma univariada.

Na investigação dos melhores parâmetros, o primeiro a ser otimizado foi a velocidade onde os valores testados foram de 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 30,0; 40,0 e 50,0 mV s<sup>-1</sup>, fixando-se o valor de 50,0 mV de amplitude.

Logo em seguida, otimizou-se a amplitude, onde os potenciais testados foram de 10,0; 20,0; 30,0; 40,0; 50,0; 60,0; 70,0; 80,0; 90,0 e 100,0 mV, fixando o valor de 10,0 mV s<sup>-1</sup> de velocidade.

É importante frisar que, conforme será discutido posteriormente, uma comparação dos sinais obtidos pelas técnicas de VOQ e VPD em condições otimizadas, mostrou que VOQ é mais aplicável na análise das drogas em estudo. Por esse motivo, os estudos em VPD se restringiram a essas otimizações.

#### ***4.4.4 Estudo para avaliar a interferência dos compostos contidos no papel do selo***

Para se avaliar a interferência da celulose que está presente nas amostras de selo, utilizou-se dois tipos de amostras: papel branco e celulose P.A.

Papéis em branco foram adquiridos através da Internet e utilizados como amostras onde os mesmos foram recortados com as mesmas dimensões que os selos apreendidos (com dimensões variando de 5,0 × 5,0 a 10,0 × 10,0 mm). A preparação das soluções seguiu as mesmas condições que a extração da amostra descrito na sessão 4.2. Preparou-se soluções de celulose P.A. de forma que a preparação das amostras seguiu as mesmas condições que os padrões. Amostras de selos semelhantes aos utilizados para adicionar as drogas foram também analisadas. Esses selos foram adquiridos pelo Instituto de Criminalística da Polícia Civil do Distrito Federal e cedidos em parceria pelo perito Luciano C. Arantes para o laboratório LabVale da UFVJM. Todas essas amostras foram submetidas as análises utilizando técnicas de VC e VOQ.

#### ***4.4.5 Estudo para avaliar a interferência do LSD***

Um estudo de interferência foi realizado para a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), sendo também avaliado o comportamento eletroquímico do padrão de LSD em diferentes valores de pHs pela VC.

Estudos com a solução padrão do LSD, bem como de amostras dessa droga, foram realizados pelas técnicas de VC e VOQ.



#### 4.4.6 Cálculo do número de elétrons

O cálculo do número de elétrons envolvidos em processos de óxido-redução foi feito levando-se em consideração que o mesmo somente pode ser realizado em processos irreversíveis, de acordo com os estudos de Guedes e colaboradores (2017). Sendo assim, no presente estudo, a investigação foi realizada em relação ao primeiro pico anódico. Devido à limitação da quantidade de padrões disponíveis, optou-se por realizar este estudo apenas com o padrão de 25B-NBOMe utilizando nas análises uma solução de concentração  $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  da referida droga em tampão acetato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  de pH 4,0.

O cálculo do número de elétrons foi realizado utilizando o método descrito no trabalho de Guedes e colaboradores (2017). Deste modo, utilizou-se a inclinação das curvas de Tafel corrigidas pela transferência de massas obtidas por meio da técnica hidrodinâmica de voltametria linear. A agitação da solução foi realizada com uma barra magnética. Foi também necessário estimar o valor do coeficiente de transferência de massas, e para isso utilizou-se a equação proposta por Krulic e Fatouros (1998) sendo o valor do coeficiente de transferência de cargas obtido por meio da técnica de VOQ.

Cabe mencionar que, em todos os experimentos o oxigênio dissolvido (cujos processos redox podem se tornar interferentes da análise na faixa estudada do eletrodo de BDD) foi eliminado por saturação mediante borbulhando do gás inerte nitrogênio na solução de análise durante 5 min antes de realizar cada medida voltamétrica.

#### 4.4.7 Ensaios de repetibilidade e determinação da faixa linear de trabalho para os analitos

Depois de otimizados todos os parâmetros da VOQ, foi realizado o teste de repetibilidade com 10 medições das soluções padrões  $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  dos NBOMes (25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 25I-NBOMe) e do 2C-B no eletrodo de BDD em eletrólito suporte. O ensaio de repetibilidade foi avaliado através do desvio padrão relativo (DPR) das respostas das 10 medições, sendo primeiro calculado o desvio padrão das respostas pela equação 1, e logo em seguida o desvio padrão relativo pela equação 2.

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}} \quad \text{Eq (1)}$$

$$\text{DPR} = \frac{s \cdot 100\%}{\bar{X}} \quad \text{Eq (2)}$$

Onde  $s$  é o desvio padrão amostral,  $\bar{X}$  é a média aritmética de um pequeno número de medições (média das determinações), sendo uma estimativa de  $\mu$ , a média verdadeira (média da população);  $X_i$  é o valor individual de uma medição,  $n$  é o número de medições e  $i$  é qualquer número inteiro de 1 a  $n$ .

A faixa linear de trabalho foi determinada para todos NBOMes (25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 25I-NBOMe) e 2C-B, baseada em sua respectiva regressão linear, que foi obtida pela média das respostas em triplicata com um mínimo de 10 determinações de acordo com a ICH (International Conference on Harmonisation (ICH); *Validation of Analytical Procedures: Methodology*, Q2B (CPMP/ICH/281/95), 1995.), apresentadas das VOQ com concentrações crescentes variando de  $1 \times 10^{-7}$  mol L<sup>-1</sup> a  $1 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>.

#### **4.4.8 Estudos dos limites de detecção (LOD) e ensaio da adição-recuperação em amostras de selos apreendidas**

O limite de detecção (LOD) corresponde à menor concentração da substância em análise que pode ser detectada, mas não necessariamente mensurada, utilizando-se de uma determinada técnica experimental (BRASIL, 2003). O limite de detecção para os NBOMes e 2C-B foi determinado considerando três vezes a razão entre a estimativa do desvio padrão da resposta do sinal ruído do sinal de 30 sinais aleatórios do ruído da linha de base dos voltamogramas e a inclinação da curva analítica conforme equação 3, onde  $s$  é o desvio da resposta e  $b$  a inclinação da regressão linear obtida da curva de calibração.

$$\text{LOD} = 3 s / b \quad \text{Eq (3)}$$

Os estudos de adição-recuperação foram realizados em amostras de selos apreendidos, onde padrões das drogas investigadas foram adicionados nas soluções extraídas das amostras previamente avaliadas pela detecção por VOQ. Uma nova curva de calibração foi preparada, sendo para cada um dos pontos a análise realizada em triplicata. Após a análise do último ponto da curva, fez-se a leitura da amostra e em seguida, a da amostra dopada com padrão, ambas também em triplicata. Utilizando-se da regressão linear foi possível determinar

os valores reais das concentrações da amostra e da amostra dopada. A equação 4 mostra como foi feito o cálculo da porcentagem de recuperação (R%) para as drogas 25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 25I-NBOMe, onde [Am+P] é a concentração da amostra dopada, [Am] é a concentração da amostra e [TP] a concentração teórica do padrão que foi adicionada na amostra.

$$R\% = \frac{[Am+P]-[Am]}{[TP]} \times 100 \quad \text{Eq (4)}$$

#### 4.5 Desenvolvimento do método cromatográfico

Amostras de selos foram analisadas qualitativamente por Q-TOF LC-MS, sendo a fase móvel utilizada no sistema cromatográfico composta por duas soluções, denominadas soluções A e B. A solução A apresentava 0,1 % de ácido fórmico em água, ao passo que a solução B apresentava 0,1 % de ácido fórmico em metanol.

Utilizou-se uma coluna de C18 (100 x 2.1 mm, 1.8  $\mu$ m) adquirida da Agilent (Agilent Zorbax Eclipse Plus RRHD C18) e as condições cromatográficas são descritas a seguir: a taxa de fluxo foi mantida em 0,4 mL min<sup>-1</sup> e a temperatura em 40°C, sendo o volume de amostra injetado em cada corrida de 2  $\mu$ L. O método utilizado foi otimizado por gradiente, onde nos 2 primeiros minutos a fase móvel era constituída por 5,0 % de B e 95,0 % de A. Posteriormente, promoveu-se um incremento de 5,5 % a cada 1 minuto da proporção da solução B, sendo que ao final de 10 minutos de corrida as proporções de B e A eram, respectivamente, 60,0 % e 40,0 %. Para finalizar, um acréscimo de 15,0 % da solução B por minuto foi promovido, e ao final de 2 minutos, por consequência, a concentração de B alcançava 90,0 %. Tal proporção foi mantida por mais 2 minutos resultando num tempo total de corrida de 16 minutos.

Quanto às condições do detector, as amostras foram analisadas no modo de ionização positiva, onde duas massas de referência (m/z 121,050873 e 922,009798) foram infundidas na interface para correção de massa durante todas as análises. A temperatura do gás de secagem foi de 350 °C e o fluxo do mesmo foi de 8,0 L min<sup>-1</sup>. A pressão do nebulizador foi de 35,0 psi, o fluxo de gás da bainha de 11,0 L min<sup>-1</sup>. A voltagem do capacitor foi de 3500 V, do Bocal de 0,0 V e do Skimmer de 65,0 V. Octopole RF pico: 750.



## **5. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **5.1 Considerações Gerais**

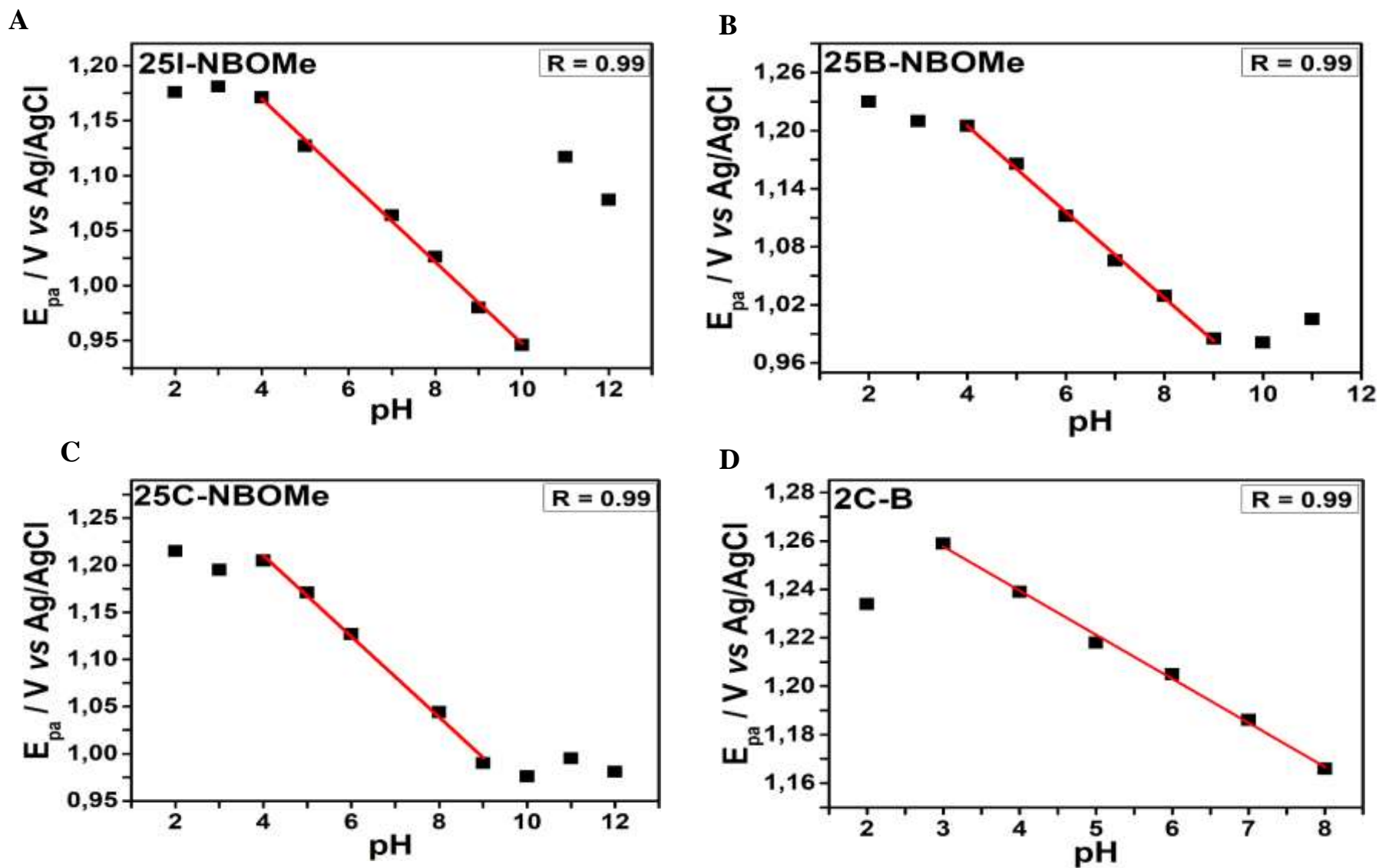
Os resultados e as abordagens teóricas serão discutidos em relação aos estudos realizados no desenvolvimento da metodologia eletroanalítica para identificação seletiva dos NBOMes (25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 25I-NBOMe) e 2C-B em amostras de selos para uso recreativo, bem como para quantificar NBOMes nessas matrizes.

### **5.2 Estudos do comportamento eletroquímico dos NBOMes e do 2C-B e outros parâmetros por voltametria cíclica**

Os parâmetros avaliados na investigação eletroquímica dos NBOMes foram otimizados em função da seletividade e sensibilidade da detecção eletroquímica, sendo selecionadas as condições que proporcionassem a melhor resolução entre os picos de potencial e maior pico de corrente para detecção dos compostos. Os NBOMes e o 2C-B foram investigados em relação ao comportamento eletroquímico, buscando-se as melhores condições de análise em função dos seguintes aspectos: (i) pH do meio; (ii) tipos de eletrólitos; (iii) e tratamento aplicado ao eletrodo de trabalho.

O comportamento eletroquímico dos NBOMes e 2C-B foi investigado em diferentes valores de pH (2 a 12) em tampão BR 0,1 mol L<sup>-1</sup> sobre o eletrodo de BDD na faixa de potencial entre -1,5 e +2,0 V. A influência do pH foi avaliada em função dos potenciais de pico dos processos redox apresentados por esses analitos. No entanto, apenas para o primeiro pico anódico (1º processo) de cada droga foi possível observar nitidamente um deslocamento linear de potencial, entre os valores de pH 4 a pH 8 para todos analitos, como mostrado na Figura 21.

Figura 21 - Dependência do potencial do primeiro pico anódico dos NBOMes e 2C-B sobre o eletrodo de BDD em função do pH do eletrólito em tampão BR 0,1 mol L<sup>-1</sup>.



Conforme observado na Figura 21, o processo de oxidação (1º pico anódico) do 25I-NBOMe (Fig. 21A), é dependente do pH entre os pHs 4 e 10. O comportamento apresentado pelo 25B-NBOMe (Fig. 21B) e pelo 25C-NBOMe (Fig. 21C) mostra que ambos também são dependentes do pH, neste caso, entre os valores de 4 e 9. Já o 2C-B (Fig. 21D) é dependente do pH entre os valores de 3 e 8. Tal afirmação é feita já que nas faixas supracitadas observou-se linearidade da resposta  $E_{pa}$  versus pH, sendo as regressões obtidas mostradas nas equações 5 a 8 para o 25I-NBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 2C-B, respectivamente. Além disso, as curvas ( $E_{pa}$  vs pH) apresentaram uma alteração de comportamento em regiões mais ácidas e mais básicas, que pode estar relacionada ao  $pK_a$  (8,79) dos NBOMes.

$$25I-NBOMe: E_{pa} (V) = 1,3817 - 0,0371pH \quad \text{Eq (5)}$$

$$25B-NBOMe: E_{pa} (V) = 1,3830 - 0,0445pH \quad \text{Eq (6)}$$

$$25C-NBOMe: E_{pa} (V) = 1,3819 - 0,0429pH \quad \text{Eq (7)}$$

$$2C-B: E_{pa} (V) = 1,3123 - 0,0182pH \quad \text{Eq (8)}$$

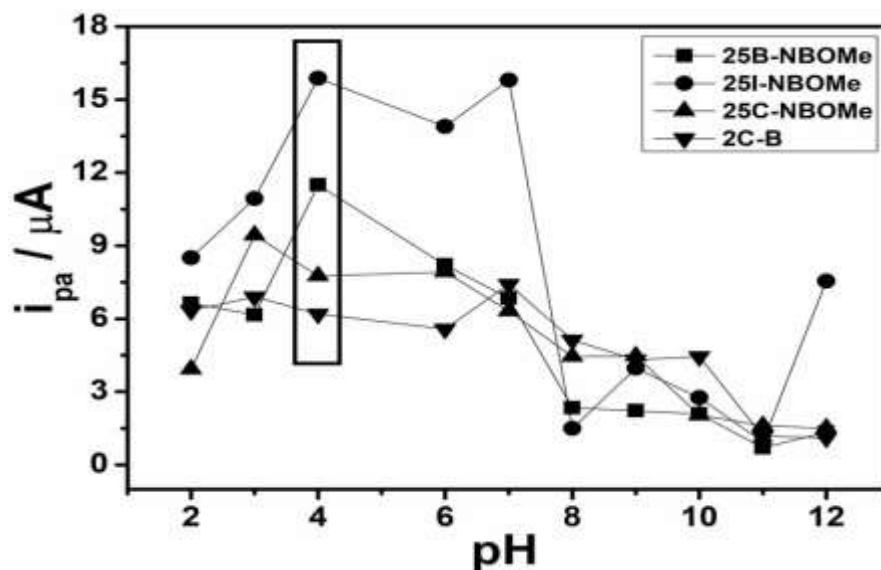
As inclinações das retas obtidas foram de aproximadamente 0,04 V/pH para os NBOMes e 0,02 V/pH para o 2C-B. Como esses valores não estão próximos ao valor teórico de 0,0592 V/pH, não é possível afirmar por esse estudo que este processo de oxidação envolve o mesmo número de elétrons e prótons. No entanto, outro trabalho previamente publicado sugere que o processo de oxidação do primeiro pico dos NBOMes acontece com a perda de um elétron e um próton (ANDRADE, MAMO e RODRIGUEZ, 2017). No trabalho citado, foram feitos estudos de duas drogas sobre o eletrodo impresso de grafite na faixa de pH de 5 a 11, obtendo-se inclinações de 0,046 e 0,051 V/pH para o 25B-NBOMe, 25I-NBOMe, respectivamente. Além disso, em eletrodo impresso de carbono grafite o processo anódico do 2C-B e o segundo pico dos NBOMes mostrou-se independente de pH, fato que não foi observado no presente trabalho usando o eletrodo de BDD.

O primeiro processo de oxidação dos NBOMes e do 2C-B foi o que apresentou maior sinal eletroquímico e, portanto, foi verificado o valor da corrente de pico em cada pH para este processo, como mostrado na Figura 22.

Vale destacar que, os compostos baseados nas estruturas de 2C-X, geralmente, são utilizados na rota de síntese dos 25X-NBOMes e algumas vezes são encontrados nos selos como resíduo da síntese ou como produtos de degradação da droga, sendo estes também considerados

como drogas ilícitas pela portaria da ANVISA (ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 344, 12 de maio de 1998.). Sendo assim, a investigação para identificação dos compostos de 2C-X também é importante para confirmar a presença da droga neste tipo de amostra.

**Figura 22** - Dependência da corrente do primeiro pico anódico sobre o eletrodo de BDD em função do pH do eletrólito em tampão BR 0,1 mol L<sup>-1</sup> de 1,0 x 10<sup>-4</sup> mmol L<sup>-1</sup> para 25I-NBOMe; 25B-NBOMe; 25C-NBOMe; e 2C-B.

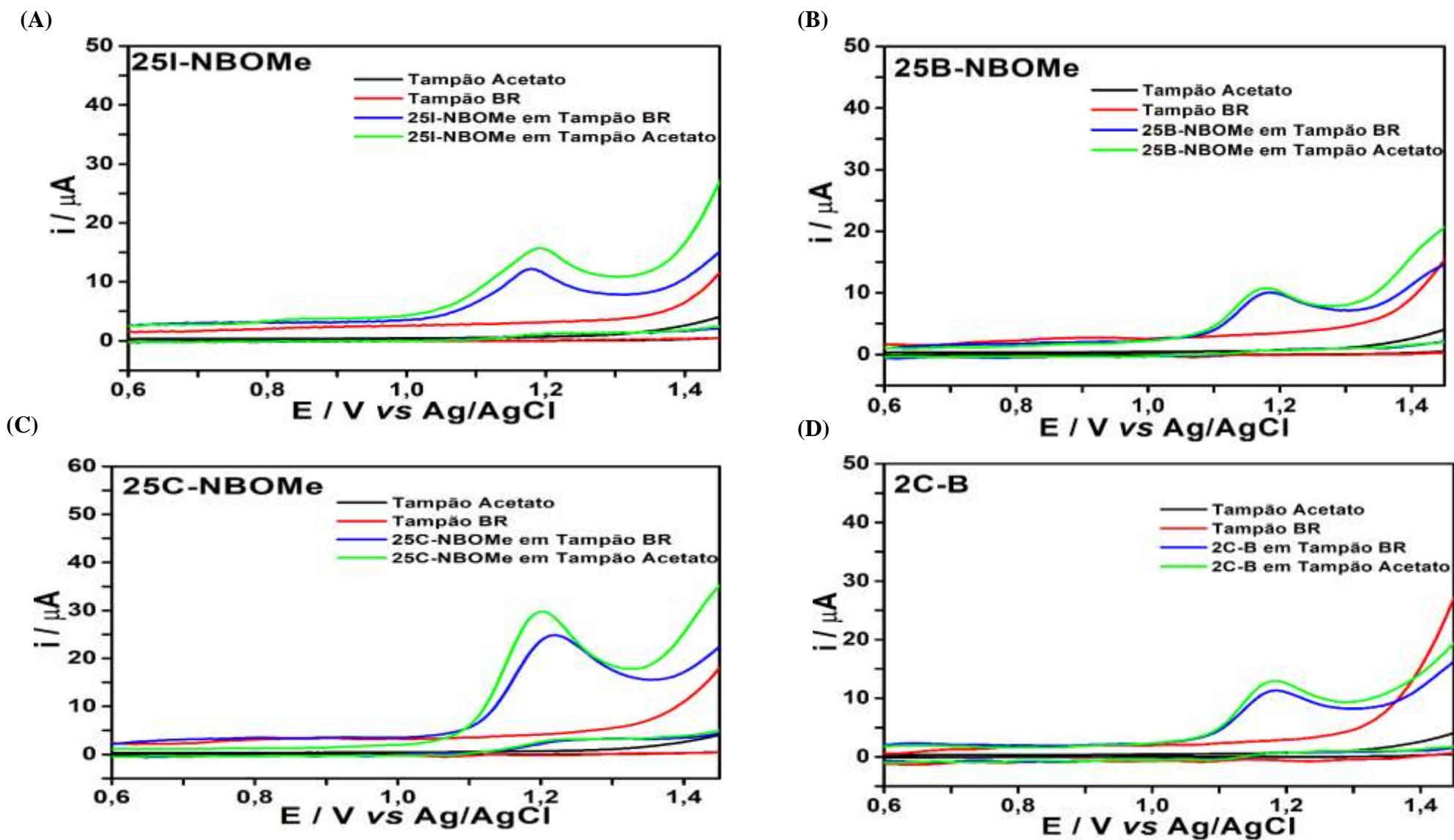


No que tange a escolha do pH ideal para análise de todas as drogas, a melhor condição seria aquela que pudesse diferenciar os processos redox dos compostos, bem como o pH com maior valor de corrente para quantificar sensivelmente os analitos. No entanto, devido à similaridade estrutural dos NBOMes, não houve um valor de pH no qual fosse possível fazer uma diferenciação no comportamento eletroquímico dos mesmos. Desta forma, a escolha do melhor pH foi condicionada à diferenciação entre os NBOMes e o 2C-B. Embora fosse possível diferenciá-los em qualquer valor de pH, baseado nos processos redox apresentados, optou-se em trabalhar com o pH 4,0 que foi o mais eficiente nesta diferenciação, sendo observados picos bem definidos para todos processos.

Após escolhido o pH (pH 4,0), diferentes eletrólitos suportes foram avaliados. Deste modo, o tampão acetato foi comparado com o tampão Britton Robinson, ambos em pH 4,0 com 10 % de metanol, para verificar as melhores condições de análise, com ênfase apenas para primeiro processo de oxidação de cada analito. Deste modo, a Figura 23 mostra o primeiro pico anódico da primeira varredura utilizando-se a técnica de VC para cada droga analisada nessas condições.

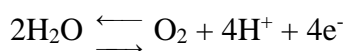


Figura 23 - VCs registrados utilizando um eletrodo BDD em soluções tampão BR 0,1 mol L<sup>-1</sup> e solução tampão acetato 0,1 mol L<sup>-1</sup> em pH 4 contendo 1,0 x 10<sup>-4</sup> mmol L<sup>-1</sup> de (A) 25I-NBOMe; (B) 25B-NBOMe; (C) 25C-NBOMe; e (D) 2C-B.

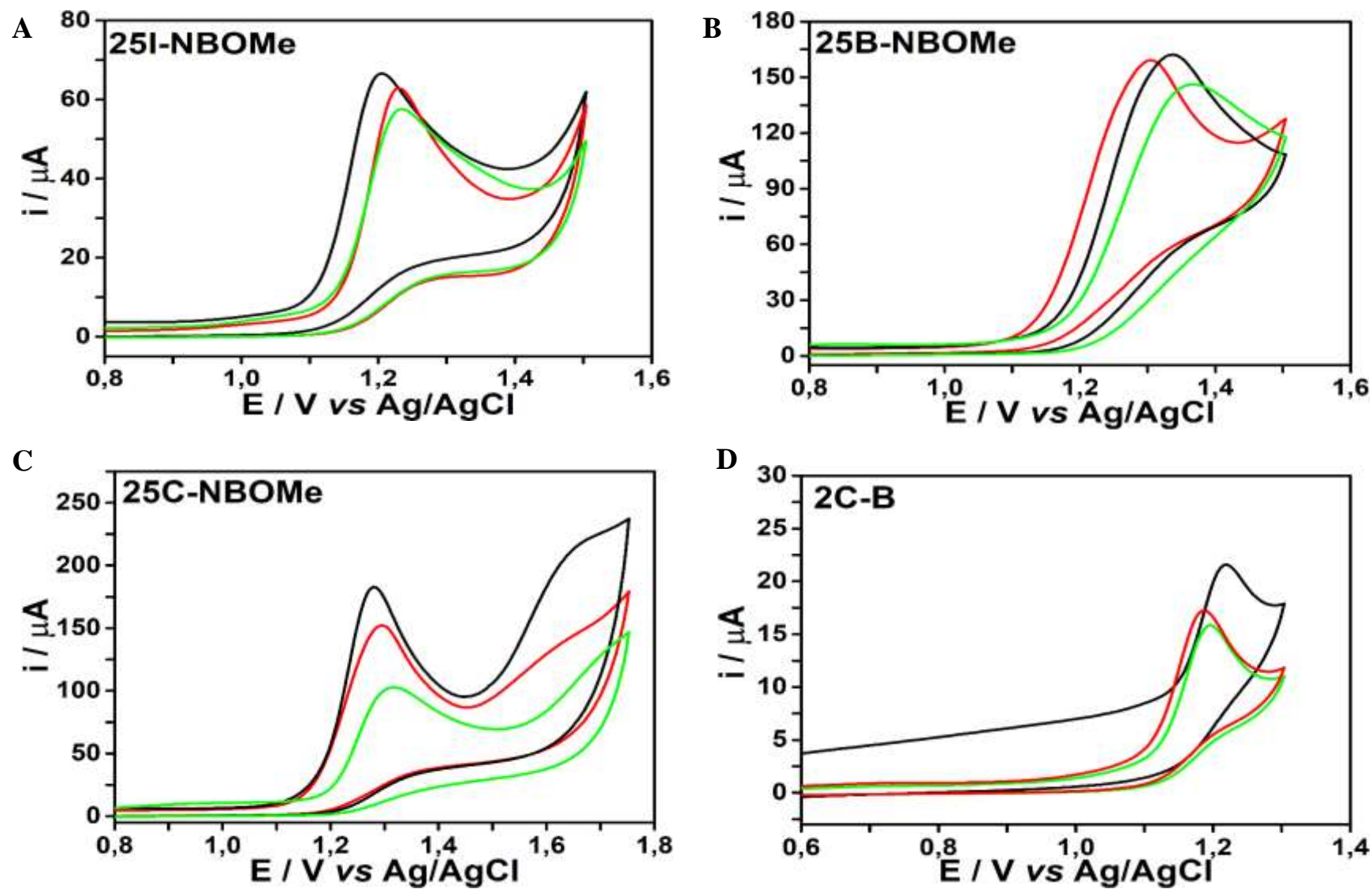


Como pode ser observado na Figura 23 (A a D), tanto em soluções tampão acetato 0,1 mol L<sup>-1</sup> (pH 4,0) quanto em soluções tampão BR 0,1 mol L<sup>-1</sup> (pH 4,0), os primeiros picos anódicos se apresentam bem definidos para todas as drogas. Embora as diferenças na corrente de pico e potencial de pico para todos analitos não terem sido altamente relevantes no que tange a sensibilidade e seletividade, levando-se em consideração o quesito tempo e custo, o tampão acetato é muito mais fácil de se preparar e tem custo menor que o tampão BR, principalmente por ser constituído por apenas um ácido e o tampão BR constituído por três. Sendo assim o tampão acetato pH 4,0 com metanol a 10% foi escolhido como eletrólito suporte para análise das drogas por apresentar maiores vantagens que o tampão BR. A adição de 10% de metanol no eletrólito suporte foi necessária devido as amostras dos analitos terem sido extraídas em metanol.

Após a escolha do eletrólito suporte, o tratamento eletroquímico da superfície do eletrodo de BDD foi avaliado para cada composto, novamente com destaque apenas para primeiro processo de oxidação de cada analito, conforme mostrado na Figura 24. Esse estudo é importante, pois dependendo do tratamento os analitos podem apresentar diferentes comportamentos eletroquímicos no eletrodo de BDD. Isso porque, quando o eletrodo de BDD é pré-tratado catodicamente, sua superfície fica terminada em hidrogênio, molécula diamagnética, que é gerado pela descarga da redução do solvente (água) conforme equação 9, possuindo teoricamente uma afinidade por moléculas mais apolares. Ao contrário, quando o BDD é pré-tratado anodicamente sua superfície fica terminada em oxigênio (gerado pela oxidação do solvente), molécula paramagnética, que é gerado pela descarga da oxidação do solvente (água) conforme equação 10, possuindo uma afinidade por moléculas mais polares.



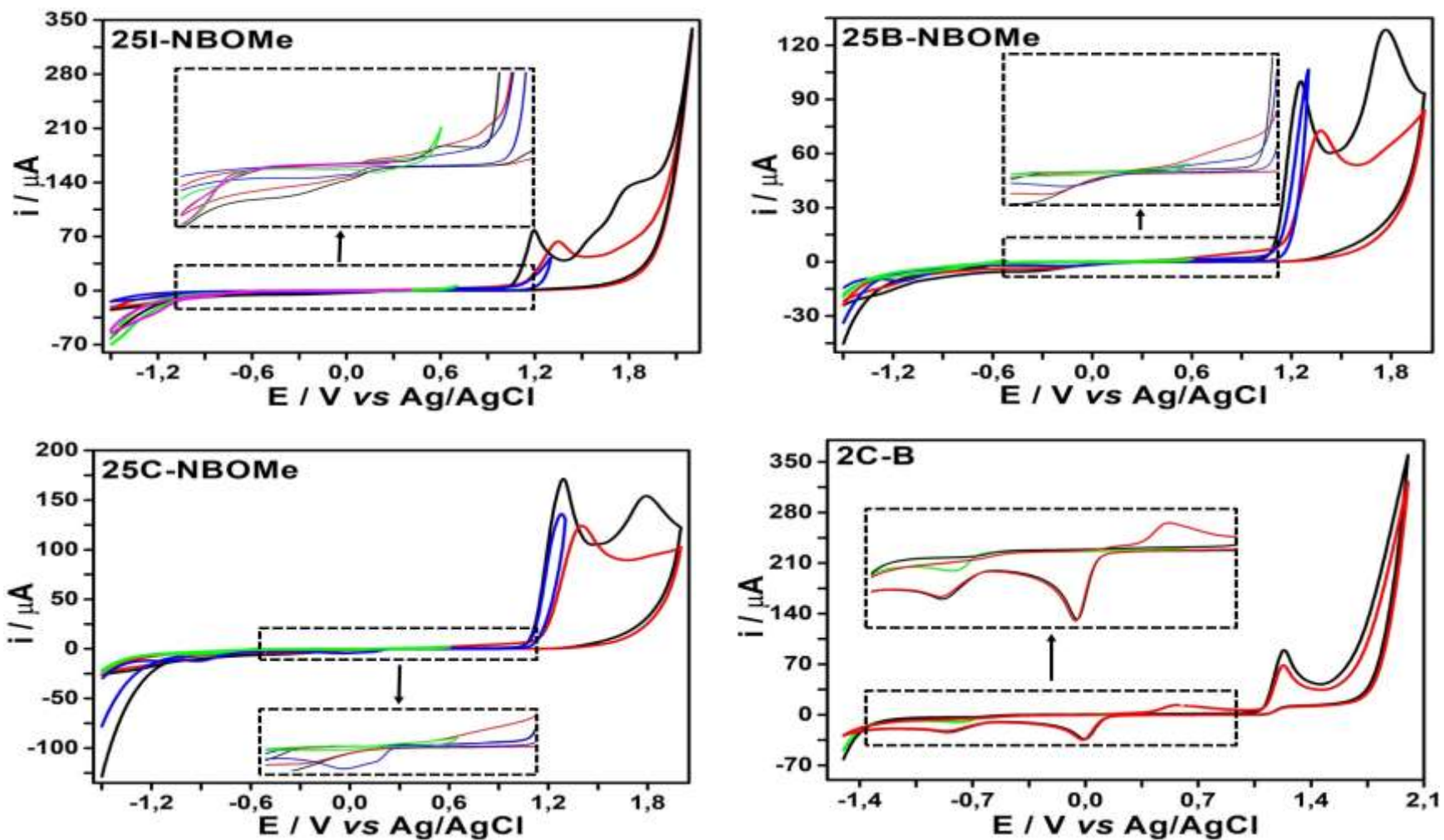
**Figura 24** - VCs registrados utilizando um eletrodo BDD em soluções tampão acetato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  pH 4,0 contendo  $1,0 \times 10^{-2} \text{ mmol L}^{-1}$  (A) 25I-NBOMe; (B) 25B-NBOMe; (C) 25C-NBOMe; e (D) 2C-B após tratamento catódico (linha preta), tratamento anódico (linha vermelha) e sem tratamento (linha verde). Velocidade de varredura:  $50 \text{ mV s}^{-1}$ .



Como pode ser observado na Figura 24, os diferentes tratamentos promovem pequenas diferenças nas coerentes e potenciais do primeiro pico anódico dos compostos estudados. Ao comparar os perfis obtidos após os diferentes tratamentos é possível perceber que para as drogas 25I-NBOMe e 25C-NBOMe o potencial do primeiro pico de oxidação é menor, ou ligeiramente menor, quando se faz o pré-tratamento catódico (Fig. 24A e 24C). Além disso, para essas drogas este tipo de pré-tratamento propiciou um aumento no sinal de corrente o que implica em uma maior sensibilidade da resposta eletroquímica. Desta forma, é possível afirmar que as análises feitas após pré-tratamento catódico apresentaram maior corrente de pico (primeiro pico de oxidação) para todas as drogas, sugerindo assim, uma melhor sensibilidade para sua detecção. Além disso, os picos ocorreram em potenciais mais baixos, com exceção do 25B-NBOMe (Figura 24B) e 2C-B (Figura 24D), e, por este motivo, o mesmo foi escolhido para todas as análises subsequentes.

Sob essas condições otimizadas pela VC, a Figura 25 apresenta várias varreduras voltamétricas para uma avaliação dos processos eletroquímicos apresentados pelas drogas investigadas. Primeiramente, na Figura 25 pode-se avaliar os voltamogramas das duas primeiras varreduras no eletrodo de BDD de -1,5 a + 1,9 V mostrando a primeira varredura em linhas pretas e a segunda em linhas vermelhas para 25I-NBOMe (Figura 25A), 25B-NBOMe (Figura 25B), 25C-NBOMe (Figura 25C) e 2C-B (Figura 25D). Também na Figura 25 foram realizadas varreduras voltamétricas de -1,5 a +1,2 (ou até 1,3) V, que são mostradas em linhas azuis e de -1,5 a +0,6 (ou 0,7) V em linhas verdes. A região em potenciais mais negativos é apresentada como inserção para cada analito.

**Figura 25** - VCs registrados utilizando um eletrodo de BDD em soluções tampão acetato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  (pH 4,0) com 10% de metanol contendo  $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$  de padrão de (A) 25I-NBOMe; (B) 25B-NBOMe; (C) 25C-NBOMe; e (D) 2C-B de  $-1,5$  para  $+1,9 \text{ V}$  (linhas pretas e vermelhas correspondem à primeira e segunda varredura, respectivamente); de  $-1,5$  a  $+1,3 \text{ V}$  (linhas azuis em A, B e C); de  $-1,5$  a  $+0,7 \text{ V}$  (linhas verdes); de  $-1,5$  a  $+0,4 \text{ V}$  (linha rosa em A). Uma visão ampliada da região de potencial negativo é apresentada como uma inserção para cada analito. Velocidade de varredura:  $50 \text{ mV s}^{-1}$ .



Os VCs dos três NBOMes revelaram dois processos principais de oxidação (Figura 25A, 25B e 25C), sendo o primeiro a partir de +1.2 V e o segundo em torno de +1.8 V, já para a substância fenetilamina da série 2C-X (2C-B) um único processo de oxidação foi observado a partir de +1,2 V (Figura 25D) na primeira varredura (linha preta das Fig. 25A, 25B, 25C e 25D). Já na segunda varredura (linha vermelha das Fig. 25A, 25B, 25C e 25D), constata-se uma diminuição da corrente do primeiro pico anódico e um deslocamento do potencial do primeiro pico anódico (com exceção do 2C-B (Fig.25D) que se mantém quase constante), além do desaparecimento do segundo pico anódico. Tal fato poderia ser ocasionado pela desativação de alguns sítios ativos do eletrodo de BDD o que impede de utilizar o segundo pico anódico para caracterizar as drogas em análises subsequentes usando o mesmo eletrodo sem um novo tratamento do BDD. Desta forma, o trabalho foi conduzido tomando por referência o primeiro processo anódico apresentado por cada droga.

As regiões de potenciais negativos (ver inserções da Figura 25) mostram processos catódicos com baixa corrente de pico, com exceção do 2C-B (Fig. 25D), ocorrendo em torno de 0 V para todos os analitos. Para verificar se os processos catódicos observados tinham ou não dependência com os processos anódicos, voltamogramas cíclicos a uma velocidade de varredura  $50 \text{ mV s}^{-1}$  foram obtidos numa faixa compreendida entre -1,5 V para +0,6 V (linhas verdes na Figura 25), faixa essa que não abrange nenhum processo de oxidação. Como não foi observado nenhum processo catódico, concluiu-se que o processo de redução (em torno de 0 V) observado para todas as moléculas, tanto na primeira quanto na segunda varredura (linhas pretas e vermelhas respectivamente) deve ser dependente dos processos de oxidação eletroquímica em todos os casos.

Como observado para os NBOMes nas Figura 25A, 25B e 25C, existem para todos pelo menos dois processos de oxidação e, portanto, foi necessário verificar a dependência do processo catódico em relação a cada um deles. Assim, outro experimento foi realizado explorando o potencial de -1,5 a +1,3 V (até o primeiro processo de oxidação) e foram verificados picos de redução para todas os NBOMes (linhas azuis nas Figuras 25A, 25B e 25C). Desta forma, é possível afirmar que a redução eletroquímica a 0,0 V não depende do segundo processo de oxidação eletroquímica (que ocorre em torno de +1,8 V). Outro processo de oxidação gerado após a redução (linhas vermelhas na Figura 25) é observado na segunda varredura em todos os voltamogramas. Este processo é observado em torno de +0,9 V para todos os NBOMes e em +0,5 V para 2C-B, sendo notado um comportamento redox quase-reversível para esses processos.

Vale ressaltar que o processo de redução observado para 2C-B (Figura 25D) em cerca de 0 V é mais evidente do que os dos NBOMes. Os NBOMes também têm um segundo processo de redução em torno de +1,0 V. Além disso, o 25I-NBOMe também apresentou (Figura 25A) um terceiro processo de oxidação a +0,75 V no primeiro ciclo, com um pico de oxidação antes e outro após os dois principais picos de oxidação verificados para todos os NBOMes (inserção: linha preta). Além disso, o 25I-NBOMe também apresentou outro processo de redução antes de 0,0 V, ao contrário dos outros NBOMes. Este processo de redução para 25I-NBOMe depende do primeiro pico de oxidação (cerca de +0,7 V), que pode ser confirmado pela varredura voltamétrica de -1,5 a 0,4 V (linha rosa Fig. 25A). Esses diferentes processos eletroquímicos observados por voltametria podem ser usados para distinguir os NBOMes de 2C-X e 25I-NBOMe de outros NBOMes, uma vez que cada composto tem um perfil voltamétrico específico.

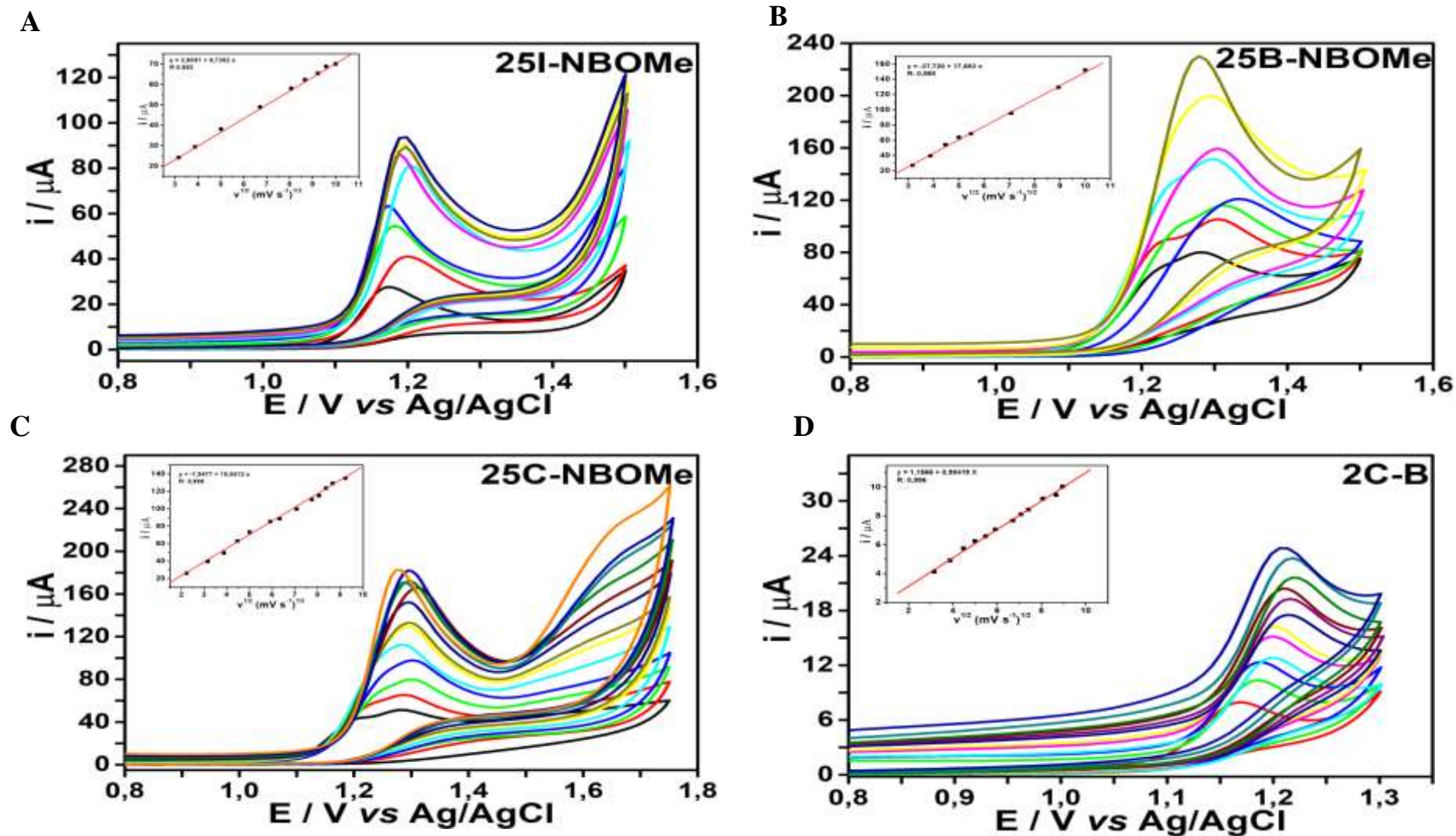
### 5.3 Proposta do mecanismo de oxidação eletroquímica do 25X-NBOMe em meio ácido

Devido à complexidade dos comportamentos eletroquímicos observados, foram estudados os mecanismos envolvendo apenas os dois principais processos de oxidação, que são comuns a todos os NBOMes em torno de +1,2 e +1,6 V, bem como dos seus respectivos processos redox quase-reversível (redução e a oxidação no segundo ciclo da VC). Um mecanismo para a oxidação eletroquímica de NBOMes e seus análogos 2C-X já foi descrito na literatura usando o eletrodo impresso de grafite como o eletrodo de trabalho em tampão fosfato pH 7,0 (ANDRADE, MAMO e RODRIGUEZ, 2017). Nesse trabalho, como a adsorção das espécies geradas eletroquimicamente ocorreu fortemente no SPE, o par redox encontrado na segunda varredura foi "mais reversível" (menor diferença entre  $E_{pa}$  e  $E_{pc}$ ) do que no eletrodo de BDD (ANDRADE, MAMO e RODRIGUEZ, 2017).

O transporte dos analitos para o primeiro processo anódico é controlado por difusão, como mostrado na Figura 26. Isso é confirmado pelas inserções mostradas na Figura 26, onde uma linearidade em todos estudos da corrente de pico anódico ( $I_{pa}$ ) vs a raiz quadrada da velocidade de varredura ( $v^{1/2}$ ) foi obtida pela VC para todas as drogas. Esse estudo é corroborado com os estudos reportados usando SPE para 25C-NBOMe 25B-NBOMe (ANDRADE, MAMO e RODRIGUEZ, 2017).



**Figura 26** - VC do primeiro pico anódico em um eletrodo de BDD em soluções tampão acetato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  (pH 4,0) com 10% de metanol contendo  $1,0 \times 10^{-2} \text{ mmol L}^{-1}$  de (A) 25I-NBOMe; (B) 25B-NBOMe; (C) 25C-NBOMe; e (D) 2C-B em diferentes Velocidades de Varredura que variam entre  $5 \text{ mV s}^{-1}$  a  $100 \text{ mV s}^{-1}$ . Inserção: gráfico da corrente de pico anódico em função da raiz quadrada da velocidade de varredura.





O estudo de variação da velocidade de varredura no intervalo de  $5 \text{ mV s}^{-1}$  a  $100 \text{ mVs}^{-1}$  foi feito em relação ao primeiro pico anódico e, por esse motivo reduziu-se a faixa de potencial estudada. Apesar de ter mostrado um comportamento difusional, no qual o analito é transportado espontaneamente devido ao movimento das moléculas ou íons presentes na solução para superfície do eletrodo de BDD (Figura 26), há uma possibilidade de ocorrer uma pequena adsorção do produto desta primeira oxidação. Tal fato já foi evidenciado na Figura 25, que mostra um decaimento do sinal de oxidação na segunda varredura para todos os compostos.

Uma grande vantagem da utilização do eletrodo de BDD, frente ao SPE de carbono grafite, é que este pode ser regenerado após 10 varreduras em solução do branco, enquanto que a adsorção no SPE é irreversível. Além disso, como já mencionado, o estudo de pH no eletrodo de grafite para essas drogas foi bem diferente do apresentado no eletrodo de BDD, sendo assim, o presente trabalho apresenta uma nova proposta de mecanismo para oxidação desses compostos sobre eletrodo de BDD.

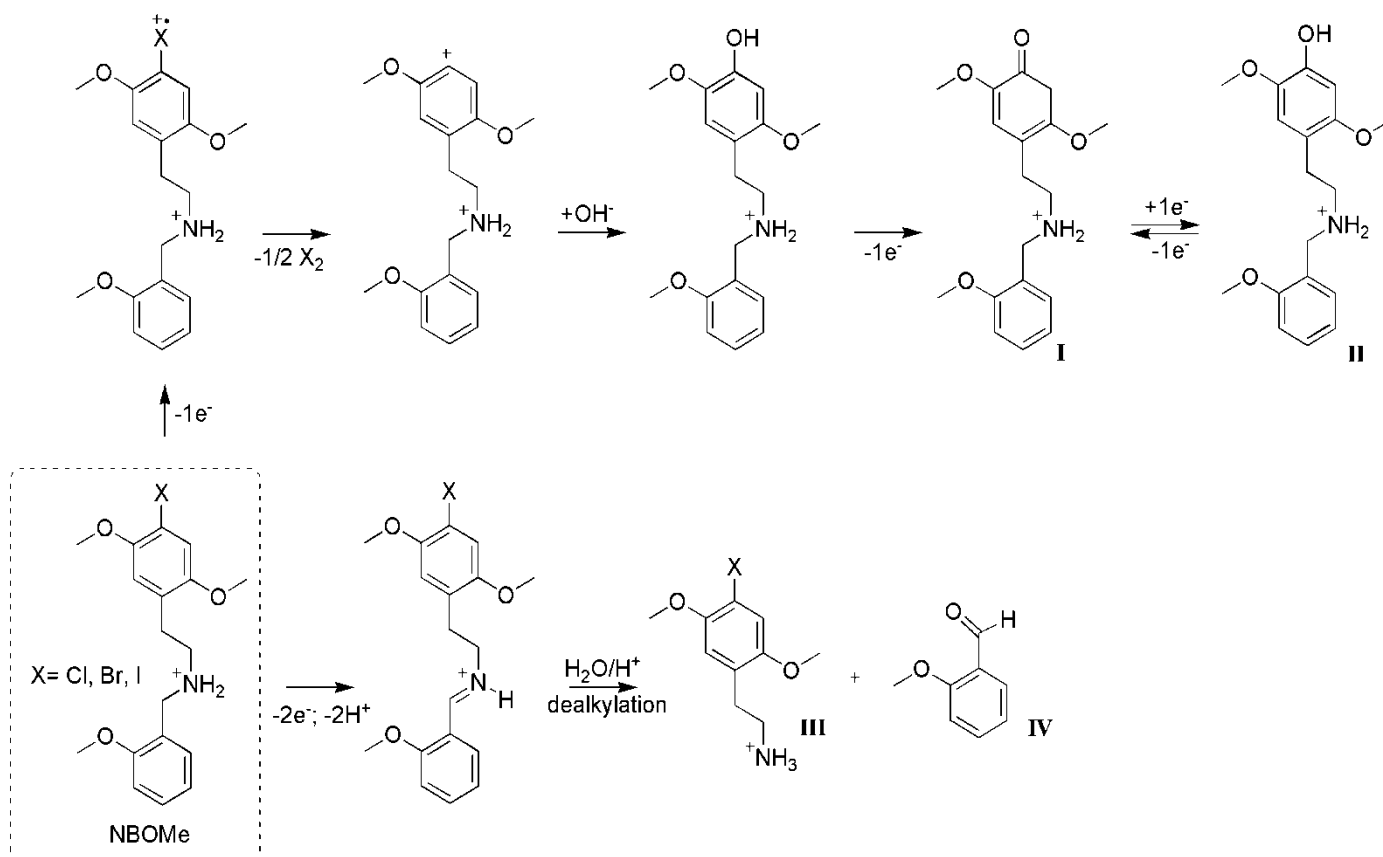
Como discutido na sessão anterior (por meio da Figura 25) o processo de redução depende do processo de oxidação que ocorreu em  $+1,2 \text{ V}$  para todos os NBOMes e 2C-B, enquanto um segundo processo de oxidação ocorreu em potenciais mais positivos (cerca de  $+1,8 \text{ V}$ ) apenas para NBOMes o que diferiu do sugerido pelo trabalho anterior publicado por ANDRADE e colaboradores (ANDRADE, MAMO e RODRIGUEZ, 2017). Na tentativa de confirmar o número de elétrons envolvidos no primeiro processo anódico, estudos eletroquímicos foram conduzidos usando as curvas de Tafel corrigidas e VOQ, de acordo com método descrito no trabalho de GUEDES *et al*, 2017.

O valor calculado foi de 2 elétrons para NBOMes e 2C-B, enquanto que no artigo previamente publicado a sugestão de mecanismo de oxidação é fornecido um elétron para o primeiro processo e dois para o segundo dos NBOMes, sendo o processo do 2C-B semelhante ao segundo processo dos NBOMes. Com base nesses resultados, foi proposto um mecanismo para a oxidação de NBOMes (X substituído), como mostrado na Figura 27.

A primeira oxidação eletroquímica envolve uma transferência de dois elétrons com a substituição do grupo haleto por um grupo hidroxila no anel aromático, seguido pela formação de um derivado de quinona (pico em torno de  $+1,2 \text{ V}$ , estrutura I). Em seguida, esse derivado sofre uma redução com ganho de um elétron (pico de redução pequeno em cerca de  $0,0 \text{ V}$  apresentado na Figura 25 para os NBOMes, gerando a estrutura II), que é reoxidado em torno de  $+0,9 \text{ V}$ , levando a um processo redox quase-reversível. O segundo processo de oxidação do NBOME consiste em uma reação de desalquilação que envolve o grupo amina secundária de 25X-NBOMes (pico em torno de  $+1,8 \text{ V}$ , gerando os produtos III e IV), um processo

dependente do pH, que não ocorreu no 2C-B. O processo de oxidação 2C-B (Figura 25D) ocorreu na mesma região de potencial do primeiro pico de oxidação principal de seu NBOME correlacionado, 25B-NBOMe (em torno de + 1,2V), sugerindo o mesmo mecanismo e formação das estruturas I e II, porém sem a presença do outro grupo metoxibenzeno, que permanece inalterada na sugestão de mecanismo desse primeiro processo anódico. Além disso, os picos de redução do 2C-B são mais intensos do que para NBOMes, que provavelmente pode estar relacionado à maior cinética de transferência de carga obtida em moléculas mais simples, como neste caso para os compostos 2C-X.

**Figura 27** - Mecanismo proposto para a oxidação eletroquímica de 25X-NBOMe em meio ácido (X = Cl, Br, I).



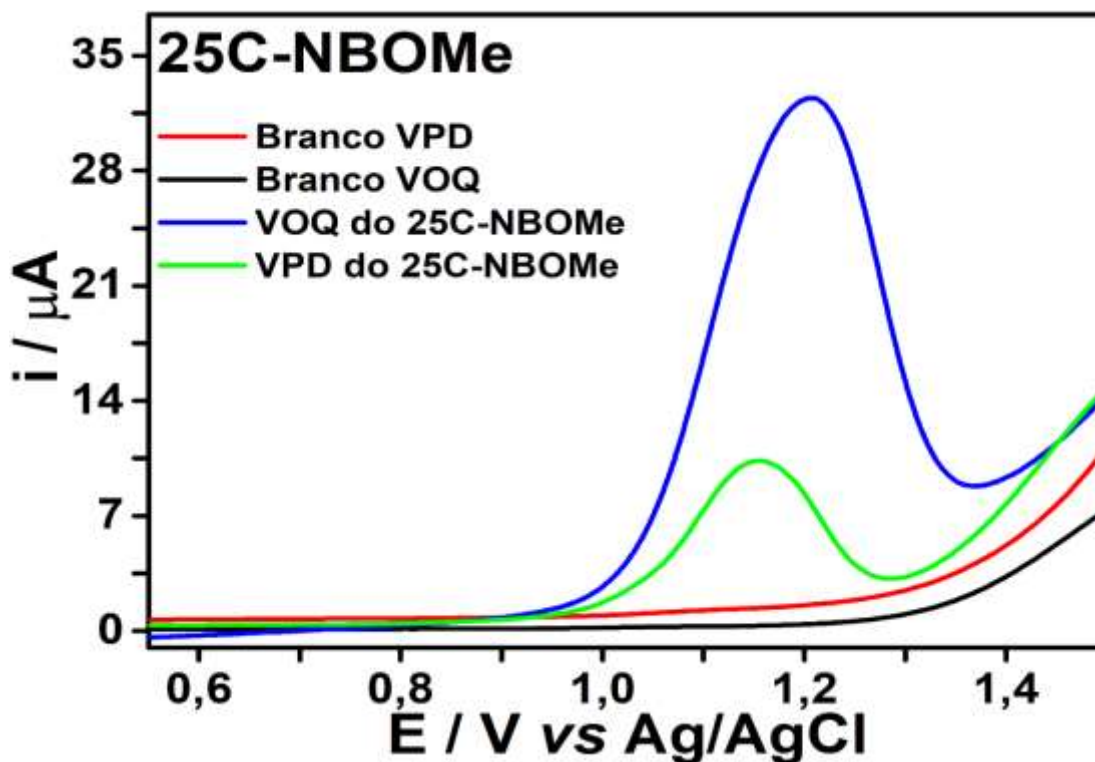
#### 5.4 Comparação entre VOQ e VPD para escolha da técnica a ser utilizada

A comparação entre a técnica de VPD e VOQ foi realizada com o intuito de escolher a técnica que propiciasse o desenvolvimento do método com os melhores parâmetros de resposta analítica. Assim como todos os demais estudos, e pelos motivos já expostos, este também foi realizado utilizando-se o primeiro pico de oxidação que é bem definido e aparece em todos os NBOMes (25C-NBOMe, 25B-NBOMe e 25I-NBOMe) e no 2C-B, permanecendo nas próximas varreduras (embora com menor intensidade). Além disso, devido à quantidade restrita de padrão, tal determinação foi feita analisando-se apenas um padrão, o 25C-NBOMe, que foi o que apresentou melhor sinal e, sendo assim, esperava-se uma grande semelhança ou uma nítida diferença entre as técnicas.

Foram feitas otimizações dos parâmetros da VOQ (incremento, amplitude e frequência) de acordo com o descrito na sessão 4.4.2, sendo as melhores condições obtidas 1mV, 70 mV e 80 Hz, respectivamente. Também foram realizadas as otimizações dos parâmetros da VPD (amplitude e velocidade), conforme sessão 4.4.3 sendo as melhores condições obtidas de 90 mV e 10 mV s<sup>-1</sup>, respectivamente. Os voltamogramas obtidos nessas condições, tanto por VOQ quanto por VPD, são mostrados na Figura 28.

Como é possível observar na Figura 28, a corrente capacitiva, referente ao eletrólito suporte apresenta pequenas diferenças na corrente em ambas as técnicas, sendo que a VPD apresenta maior corrente capacitiva que quando executado a VOQ. Quando foi analisado o padrão 25C-NBOMe, a diferença de corrente de pico anódico é muito significativa na comparação entre as duas técnicas. Torna-se nítido que a análise realizada por VOQ apresenta uma corrente de pico anódico muito maior que quando realizada por VPD, valendo-se ressaltar que foram comparadas as condições otimizadas de cada técnica. Um pequeno deslocamento do sinal avaliado para valores de potencial mais positivos também pode ser observado quando da aplicação por VOQ, porém a magnitude da mudança não é tão grande quanto a observada para o sinal de corrente. Desta forma, levando-se em consideração o significativo aumento da sensibilidade obtido pela técnica de VOQ, a mesma foi escolhida para realização das análises posteriores.

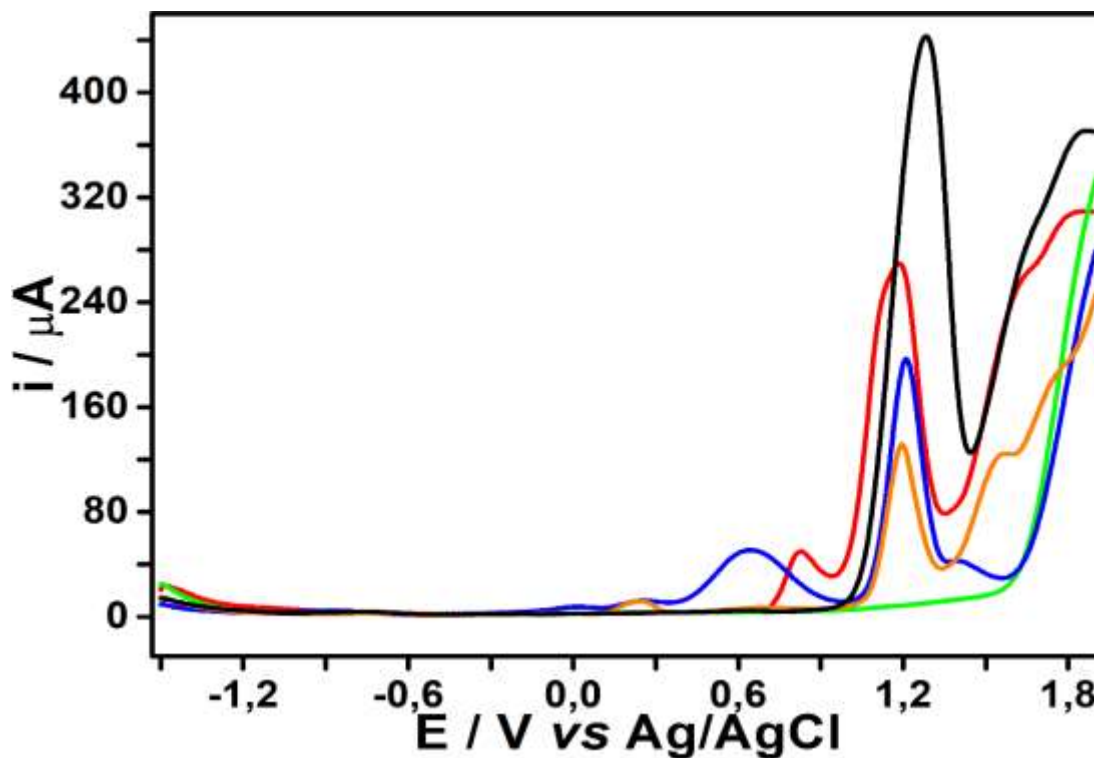
**Figura 28** - VPD em um eletrodo de BDD em tampão de acetato de  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  (pH 4,0) com metanol a 10% sem (linha vermelha) e na presença de  $80 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  de 25C-NBOMe (linha verde), com Amplitude de 90 mV e Velocidade de  $10 \text{ mV s}^{-1}$ . VOQ em um eletrodo de BDD em tampão de acetato de  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  (pH 4,0) com metanol a 10% sem (linha preta) e na presença de  $80 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  de 25C-NBOMe (linha azul) com Incremento de Potencial de 1 mV, Amplitude de 70 mV e Frequência de  $80 \text{ S}^{-1}$ .



### 5.5 Detecção por VOQ dos NBOMes e do 2C-B

Após ter escolhido a técnica de VOQ como a melhor técnica a ser aplicada na análise das drogas em estudo, voltamogramas foram obtidos nas condições otimizadas para os três NBOMes diferentes (25I-NBOMe, 25B-NBOMe e 25C-NBOMe) e 2C-B, todos a uma concentração de  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  no eletrodo BDD. Os VOQ obtidos nessas condições são mostrados na Figura 29.

**Figura 29** - VOQ em um eletrodo BDD em solução tampão de acetato de  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  (pH 4,0) com metanol a 10% sem (linha verde) e na presença de  $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$  de 25C-NBOMe (linha preta), 25I-NBOMe (linha vermelha), 2C-B (linha azul) e 25B-NBOMe (linha laranja), com Amplitude de 70 mV, Frequência de  $80 \text{ S}^{-1}$  e Incremento de Potencial de 1 mV.



É possível observar, de acordo com os voltamogramas mostrados na Figura 29, que cada composto possui um perfil voltamétrico na VOQ específico. Assim, observa-se que o 2C-B (voltamograma em azul) apresentou dois picos principais em +0,6 e +1,2 V, sendo o primeiro deles uma forma de diferenciá-lo dos demais compostos. O pico a +0,6 V para 2C-B pode estar relacionado ao par redox gerado (quinona/catecol), que neste caso pode ser detectado mais facilmente pela VOQ devido à maior resposta e reversibilidade do processo redox neste composto.

Em relação ao 25I-NBOMe (Figura 29 - linha vermelha) observa-se que o mesmo sofre um complexo processo de oxidação eletroquímica, apresentando quatro picos de oxidação em +0,8, +1,2, +1,6 e +1,7 V. Os dois primeiros picos de oxidação do 25I-NBOMe são bem nítidos, sendo possível utilizar o primeiro pico para identificação do composto. Isto ocorre porque nenhum dos outros analitos apresenta esse pico de oxidação no potencial de +0,8 V. Desta forma, mesmo que esse pico seja menos sensível que o segundo pico de oxidação para essa droga ele se torna a principal ferramenta qualitativa. Além disso, os dois últimos picos para esse composto não são bem definidos podendo ser até mesmo imperceptíveis em amostras de concentração distinta da testada. O perfil voltamétrico na VOQ do 25I-NBOMe é bem semelhante ao comportamento observado nas experiências de voltametria cíclica (Figura 25A).

O 25B-NBOMe e o 25C-NBOMe apresentam três picos de oxidação em +1,2, +1,5 e +1,8 V, onde o 25C-NBOMe apresenta uma significativa sensibilidade no primeiro pico anódico quando comparado ao 25B-NBOMe, fato esse ainda insuficiente para sua identificação. Já, o segundo pico de oxidação de 25C-NBOMe dificilmente pode ser visto, uma vez que se sobrepõe com o terceiro pico, porém, no 25B-NBOMe, o segundo pico anódico é nítido e relativamente bem definido, não se sobrepondo ao terceiro pico anódico, o que leva a identificação do 25B-NBOMe.

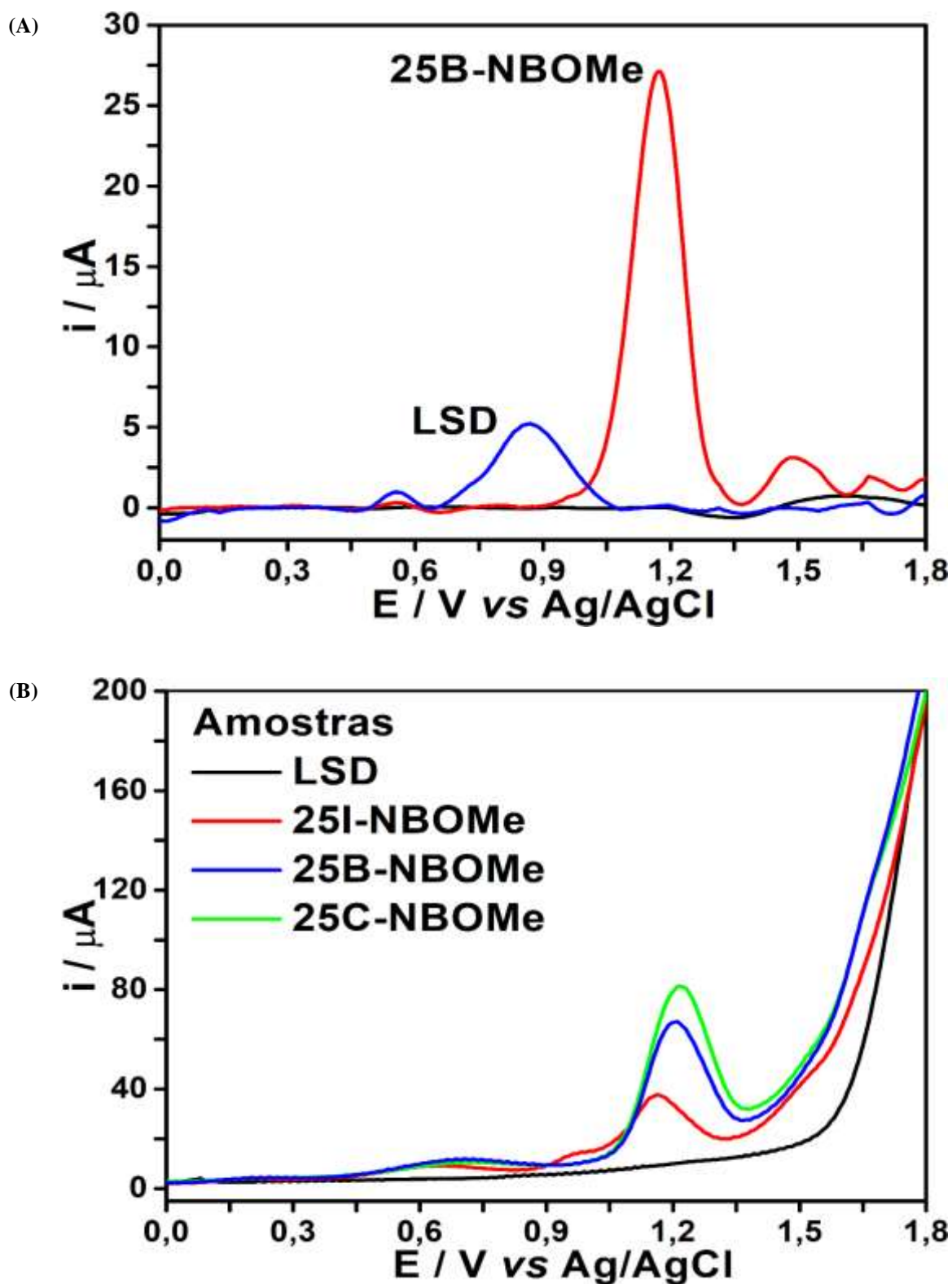
De uma forma geral, todos os compostos NBOMes mostram um processo de oxidação principal a +1,2 V no eletrodo de BDD. Todavia, todos também possuem outros eventos de oxidação que produzem um perfil voltamétrico específico para cada NBOMe. Isso significa que a VOQ usando o eletrodo de BDD, numa única varredura que englobe todos os processos de oxidação (faixa entre 0,4 V até 2,0 V), pode discriminar esses diferentes NBOMes, os quais são comumente encontrados em selos apreendidos pela polícia.

## 5.6 Estudo da interferência do LSD

Nas condições otimizadas das VOQs para as drogas, uma comparação do sinal do padrão de LSD na mesma concentração do 25B-NBOMe, que foi o composto que apresentou pico de oxidação menos sensível entre os demais (Figura 29), foi realizada. O objetivo foi verificar a interferência do sinal do LSD na determinação de NBOMes e 2C-B. O estudo é mostrado na Figura 30A na qual foi necessário o tratamento da linha base para verificar o sinal do LSD devido à sua baixa sensibilidade no eletrodo de BDD.

Essa baixa sensibilidade do LSD no eletrodo de BDD pode ser facilmente identificada pela significativa diferença de valores de corrente de pico observados entre a referida droga e os NBOMes. Tal fato ratifica a importância de que a comparação seja feita com o NBOMe que apresenta menor corrente de pico anódico, pico característico da classe dos NBOMes, que se apresenta num potencial de 1,2 V. Além disso, amostras reais de selos contendo somente um dos NBOMes (25I-NBOMe, 25B-NBOMe e 25C-NBOMe) e outra com apenas LSD foram comparadas, sendo as respostas obtidas por VOQ mostradas na Figura 30B.

**Figura 30** – VOQ mostrando: (A) Avaliação da interferência do LSD em um eletrodo de BDD em tampão acetato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  pH 4 (linha preta) e na presença de  $60 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  de soluções padrão de 25B-NBOMe (linha vermelha) e LSD (linha azul); (B) análises de quatro amostras de selos contendo apenas LSD, 25I-NBOMe, 25B-NBOMe e 25C-NBOMe, que foram confirmadas por LC-MS. Todas as varreduras por VOQ em (A) foram subtraídas na linha de base. Amplitude:  $70 \text{ mV}$ ; Frequência:  $80 \text{ S}^{-1}$ ; Incremento de Potencial:  $1 \text{ mV}$ .



As diferenças observadas entre a Figura 30B e a Figura 29 cujas análises foram feitas com padrões dos NBOMes e do 2C-B, sendo ambas feitas utilizando a mesma técnica, é justificada devido às variações nas concentrações das amostras reais que faz com que os picos anódicos de baixa sensibilidade não se apresentem na Figura 30B. Outra observação a ser feita, é que nos extratos dos selos cedidos pelo departamento da Polícia Cível, não existia amostras de 2C-B, sendo assim, a Figura 30B não apresenta perfil voltamétrico do mesmo.

A Figura 30A mostra dois picos de oxidação para LSD ( $6,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) em torno de +0,55 V e +0,9 V obtido por VOQ. É possível observar que os picos aparecem em um valor de potencial deslocado para região menos positiva e muito inferior em sensibilidade quando comparados ao pico principal de oxidação do 25B-NBOMe e dos demais correlatos que ocorre em 1,2 V. Dessa forma, uma análise simples e rápida por VOQ pode diferenciar LSD de 25B-NBOMe, bem como dos demais NBOMes.

A Figura 30B é uma forma de confirmar que a presença de LSD não interfere na identificação e detecção de NBOMes em amostras de selo já que, os resultados obtidos para a amostra que contém a droga não apresenta nenhum pico pela VOQ. Tal fato é justificado devido à baixa sensibilidade do analito em processos redox, e por se tratar de uma amostra, devido à baixa concentração de seus constituintes.

Também foi observado na Figura 30B um pequeno pico de oxidação a +0,7 V para os três NBOMes, além de ombro de oxidação em torno de 1,5V próximo a descarga do solvente (água) no eletrodo de BDD. Um pico de oxidação pequeno a +1,0 V apenas para 25I-NBOMe foi observado, o qual era esperado e pode ser usado para diferenciá-lo das demais drogas. No entanto, não foi possível diferenciar as amostras de 25B-NBOMe e 25C-NBOMe, uma vez que apresentaram comportamento eletroquímico semelhante utilizando a técnica de VOQ quando analisadas as amostras reais. Deste modo, apesar dos VCs e VOQs dos padrões dessas drogas terem apresentado diferenças de perfil voltamétrico, pode ser difícil usar apenas esses métodos para discriminá-los. O fato é justificado devido à baixa concentração dessas drogas nas amostras reais, o que faz com que os processos redox menos sensíveis não sejam detectados, e portanto, dificulte a diferenciação tal como ocorreu na análise dos padrões. a

Apesar das dificuldades encontradas ao se trabalhar com amostras reais que dificultaram a discriminação entre os tipos de NBOMes, a observação do principal pico de oxidação em torno de +1,2 V nas amostras de selo (tal como nos padrões) pode ser uma ferramenta analítica útil na identificação qualitativa dessas drogas. Isto porque, em uma análise de rotina, o método pode ser utilizado como um teste preliminar no qual quando da análise de



uma determinada amostra houver a presença do pico, o teste será considerado positivo e outras análises deverão ser feitas para confirmação. Isso já seria útil nos processos de investigação, pois daria embasamento, por exemplo, à apreensão do sujeito portador até que os resultados dos demais testes fossem obtidos (flagrante delito). No entanto, se não houver a presença do pico em +1,2V poderá se afirmar que a amostra não contém a droga e dessa forma, o teste seria considerado negativo.

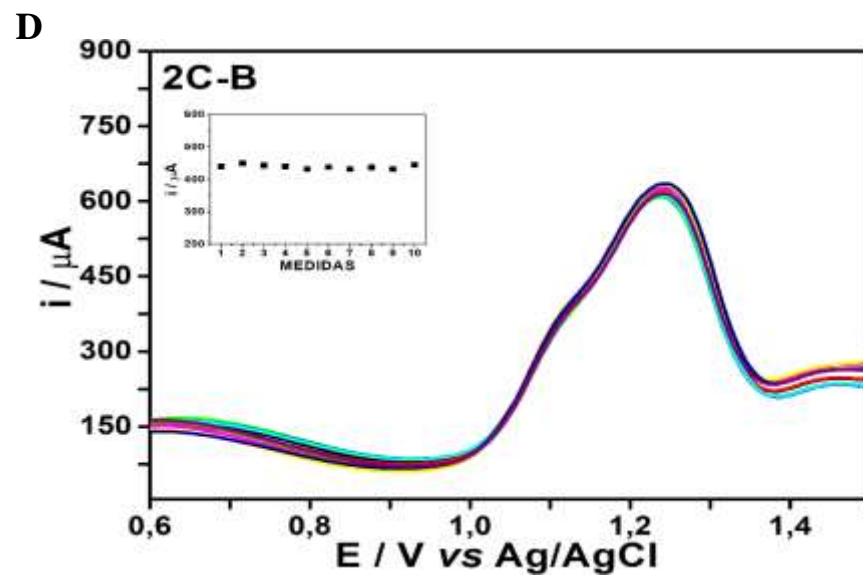
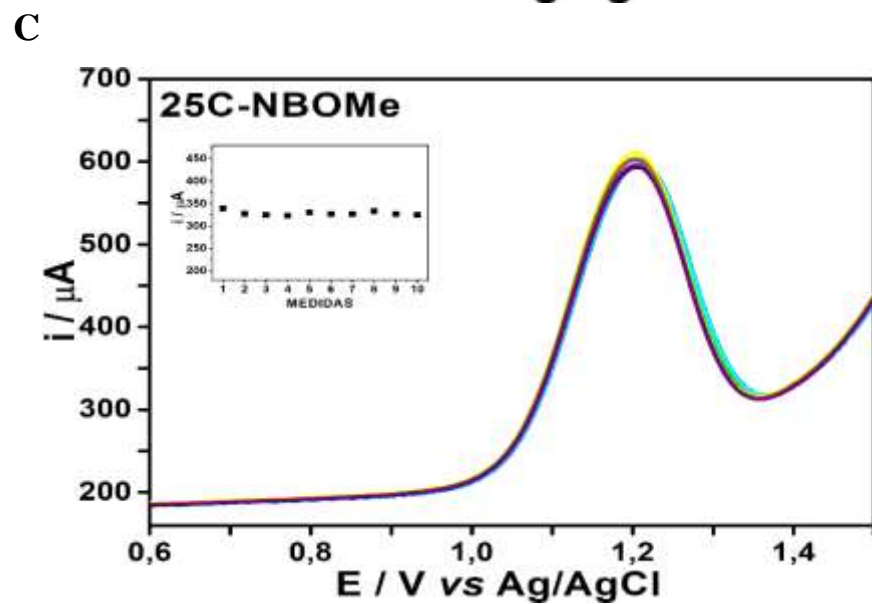
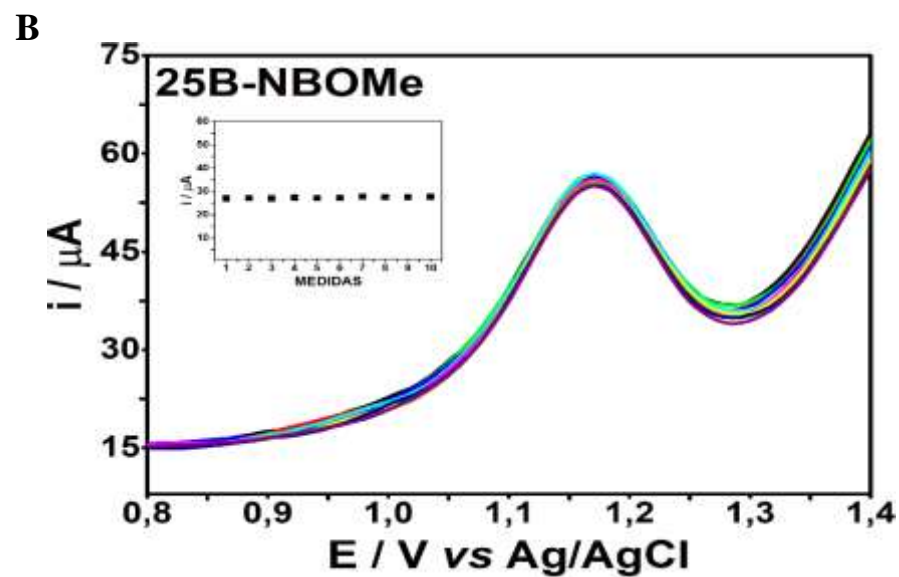
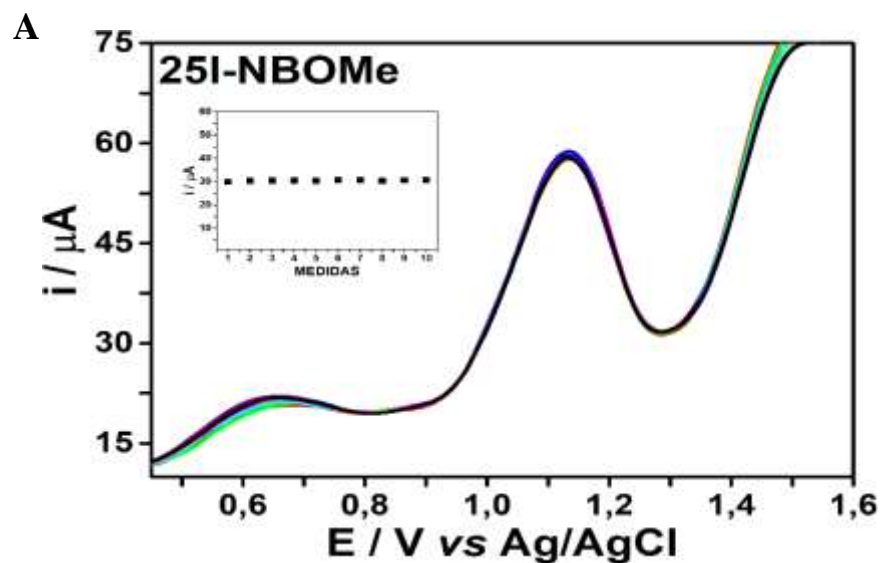
### **5.7 Estudo da repetibilidade**

Nos estudos de repetibilidade, feitos com padrões (Figura 31), optou-se por trabalhar com concentrações bem mais altas de NBOMes e 2C-B do que o comumente encontrado em amostras reais. Isto porque, uma das desvantagens que são descritas na literatura do uso dessas técnicas é a baixa repetibilidade devido a contaminação ou passivação do eletrodo de trabalho, que se torna mais evidente em altas concentrações do analito.

O estudo foi realizado em função do pico anódico que se apresenta no potencial de 1,2 V, que conforme discutido, é o que poderá ser utilizado como teste de identificação da presença ou não (quando do não aparecimento do pico) dessas drogas em amostras reais. Os valores de corrente de pico obtidos por 10 medidas consecutivas (inserção da Figura 31) forneceram valores de DPR (Desvio Padrão Relativo) de 0,7, 1,0, 1,4 e 1,4% para 25I-NBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 2C-B, respectivamente. Esses valores são considerados baixos estando dentro da faixa aceitável em um processo de otimização de métodos.

Cabe destacar que, para identificação dos NBOMes e 2C-B poderiam ser feitas várias análises sem pré-tratamento do eletrodo de BDD entre as mesmas, uma vez que, o processo redox que ocorre a 1,2 V é muito evidente em todas as drogas na análise em questão, onde mesmo apresentando uma baixa adsorção o primeiro pico anódico continua evidente, ocorrendo apenas uma pequena diminuição em sua intensidade, a qual seria uma diminuição da corrente de pico para uma mesma concentração.

**Figura 31** - VOQs em um eletrodo de BDD em tampão acetato 0,1 mol L<sup>-1</sup>, pH 4,0 para 10 medidas de padrões 1,0 mM 25I-NBOMe (A), 25B-NBOMe (B), 25C-NBOMe (C) e 2C-B (D), Amplitude: 70 mV; Frequência: 80 S<sup>-1</sup>; Incremento de Potencial: 1 mV. Inserção: variação da corrente de pico em função de medidas repetitivas.



## 5.8 Quantificação dos NBOMes e do 2C-B

O uso de eletrodos de BDD também possibilita a quantificação de NBOMes, que dificilmente pode ser alcançado com exatidão em eletrodos impressos devido à forte adsorção de produtos de oxidação na superfície do eletrodo impossibilitando o seu reuso. Isso porque, mesmo usando uma comparação direta com padrões das drogas, seria necessário a utilização de novos eletrodos SPE e, em geral, estes apresentam uma variação da resposta eletroquímica.

Para a obtenção da curva analítica na determinação eletroquímica, fez-se primeiro a análise do branco (eletrólito suporte) e, logo em seguida, em ordem crescente de concentração a análise das drogas, usando a técnica de VOQ com Amplitude de 70 mV, Frequência de 80 S<sup>-1</sup> e Incremento de Potencial de 1 mV, sendo essas as condições já otimizadas. Não foi realizado pré-tratamento do BDD entre as análises de concentrações diferentes, mantendo-se assim, a mesma superfície eletroativa do eletrodo. Para conseguir trabalhar com a quantidade limitada de padrões e, também com intuito de obter um método mais rápido, o aumento da concentração foi realizado adicionando-se alíquotas do padrão de forma a se obter as concentrações desejadas para a montagem da curva analítica. A concentração foi avaliada no intervalo de 0,20 mmol L<sup>-1</sup> a 110 mmol L<sup>-1</sup>.

A Figura 32 mostra uma relação linear entre as respostas das VOQs com concentrações crescentes de todos os NBOMes e 2C-B ( $R^2 > 0,999$  em todos os casos). A equação de regressão linear para 25I-NBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 2C-B obtidas foram, respectivamente:

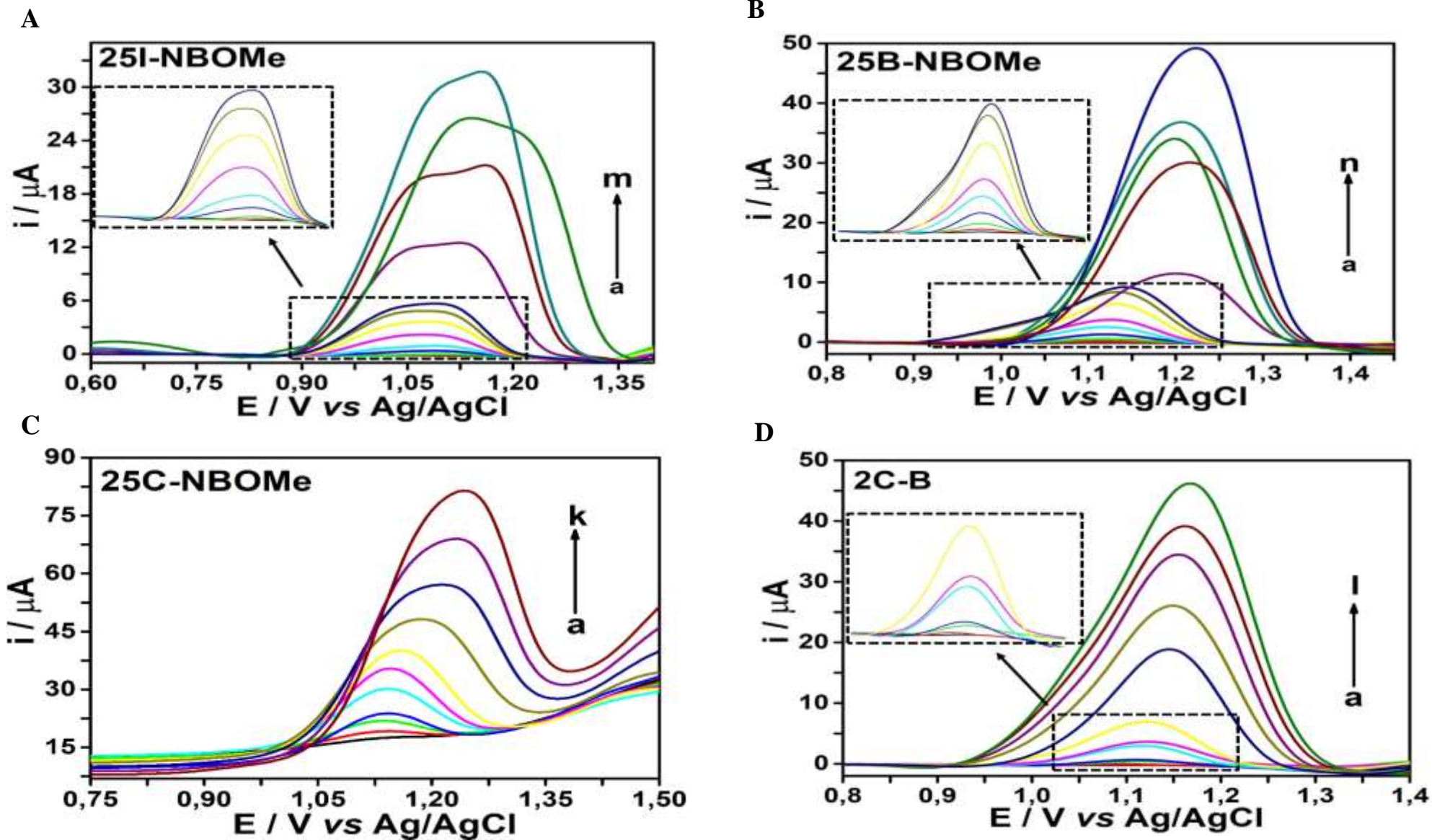
$$25I\text{-NBOMe: } I (\mu\text{A}) = -0,0202 + 0,3974x(\mu\text{mol L}^{-1}) \quad \text{Eq (11)}$$

$$25B\text{-NBOMe: } I (\mu\text{A}) = 0,0189 + 0,3973x(\mu\text{mol L}^{-1}) \quad \text{Eq (12)}$$

$$25C\text{-NBOMe: } I (\mu\text{A}) = 17,11 + 0,55015x(\mu\text{mol L}^{-1}) \quad \text{Eq (13)}$$

$$2C\text{-B: } I (\mu\text{A}) = 0,8780 + 0,5246x(\mu\text{mol L}^{-1}) \quad \text{Eq (14)}$$

**Figura 32** - VOQs em um eletrodo de BDD em tampão acetato  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ , pH 4,0 (a) e com a adição de padrão dos compostos de (b) 0,2 a (m)  $93 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  25I-NBOMe (A), de (b) 0,2 a (n)  $110 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  25B-NBOMe (B), de (b) 0,8 a (k)  $76 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  25C-NBOMe (C) e de (b) 0,2 a (l)  $93 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  2C-B (D), com Amplitude: 70 mV; Frequência:  $80 \text{ S}^{-1}$ ; Incremento de Potencial: 1 mV.



Os valores de limite de detecção estimados foram  $1,0 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$  ( $0,05 \mu\text{g mL}^{-1}$ ),  $1,0 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$  ( $0,04 \mu\text{g mL}^{-1}$ ),  $2,70 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$  ( $0,10 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) e  $1,0 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$  ( $0,03 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) para 25I-NBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 2C-B respectivamente. Como o procedimento experimental para a análise de amostras de selos envolve uma diluição de 10 vezes após a extração com metanol, o presente método pode determinar os derivados de NBOMe e 2C-X em valores de concentração tipicamente encontrados em tais amostras. Geralmente, NBOMes são encontrados em amostras de selos na faixa de concentração entre 7 e 1500  $\mu\text{g} / \text{selo}$ , o que é maior que os valores de LOD obtidos para os três NBOMes e 2C-B neste trabalho (POKLIS, RASO e ALFORD, 2015).

Em comparação com o método eletroanalítico anteriormente relatado na literatura para a detecção de NBOMe utilizando eletrodo impresso de grafite, o presente trabalho apresenta algumas vantagens, como por exemplo um LOD (Limite de Detecção) inferior, uso contínuo da mesma plataforma de detecção para um maior número de análises, ausência de interferência de LSD, ampla faixa linear e perfis voltamétricos diferenciados.

Os estudos de adição e recuperação foram efetuados em amostras de selos apreendidas, onde adicionou-se quantidades conhecidas de padrão e fez-se a leitura do sinal. Para efetuar tal estudo, o mesmo foi realizado em triplicata. Os estudos de adição de recuperação foram realizados usando as equações de regressão linear obtidas da Figura 32, os quais ficaram entre 97 e 113% mostrando assim que são desprezíveis os efeitos de matriz, como pode ser observado na Tabela 11.

**Tabela 11** - Estudos de Adição e Recuperação realizados em Amostras de Selos Apreendidas, onde as amostras 1, 2 e 3 referem-se a amostras de selo contendo 25B-NBOMe, 25I-NBOMe e 25C-NBOMe respectivamente.

AMOSTRA	ENCONTRADO NA AMOSTRA ( $\mu\text{mol L}^{-1}$ )	ADIÇÃO DE PADRÃO ( $\mu\text{mol L}^{-1}$ )	CONCENTRAÇÃO DA AMOSTRA + PADRÃO ( $\mu\text{mol L}^{-1}$ )	RECUPERAÇÃO
1	32,38	19,99	52,37	97,54 %
2	4,24	20,05	24,29	105,14 %
3	3,25	19,97	23,22	112,35%

De acordo com a concentração encontrada pela regressão linear de cada NBOMe, foi possível encontrar a massa de cada droga em um selo, sendo 1966,25  $\mu\text{g}$  para o 25I-NBOMe, 1209,94  $\mu\text{g}$  para o 25C-NBOMe e 13.494,05  $\mu\text{g}$  para o 25B-NBOMe. Na Tabela 5, apresentada anteriormente, é proposto uma massa baseada em relatos, onde a referência é a rota sublingual,

que corresponde ao selo, em que o valor encontrado para o 25I-NBOMe encontra-se entre os valores propostos, o 25C-NBOMe o valor é bem próximo a um dos propostos já o valor obtido para o 25B-NBOMe é muito maior do que os valores propostos nos relatos. Pode-se inferir então que o selo de 25C-NBOMe apreendido foi produzido pelo mesmo laboratório do relatado na Tabela 5, já os selos apreendidos de 25B-NBOMe e 25I-NBOMe, não foram produzidos pelo mesmo laboratório do relatado na Tabela 5, levando-se em conta que cada laboratório mantém uma mesma concentração na produção dos selos.

### 5.9 Identificação de NBOMes e do 2C-B em amostras de selos apreendidas

O método proposto baseado em VOQ utilizando um eletrodo de BDD foi usado para analisar LSD, NBOMes e seus derivados em algumas amostras de selos apreendidas pela polícia e todos os valores foram comparados com os resultados das análises de LC-MS conforme a Tabela 12. O método proposto produziu resultados positivos para amostras contendo NBOMes individuais ou uma mistura destes. Além disso, a análise de amostras contendo apenas LSD levou a um resultado negativo, conforme esperado. As amostras contendo DOC (dimetoxi-4-cloroanfetamina) e 25I-NBOH (2-[[[2-(4-Iodo-2,5-dimetoxifenil)etil]amino]metil]fenol), que são análogos de 2C-X e NBOMes, respectivamente, também apresentaram resultados positivos quando testados por VOQ. Vale ressaltar que as análises das amostras de selos apreendidas comprovam a existência de mais de uma droga em um selo, o que permite inferir que sua produção não segue um rigoroso processo ou, até mesmo, que no ambiente em que são produzidos os selos, existe a presença de traços das drogas no ar, o que pode explicar a presença de LSD em alguns selos.

**Tabela 12** - Análises de amostras de selos pelos métodos propostos por VOQ e LC-MS.

Amostras	VOQ	LC-MS
1	+	25C-NBOMe
2	+	25C-NBOMe
3	+	25B-NBOMe
4	+	25B-NBOMe
5	+	25I-NBOMe
6	+	25I-NBOMe
7	+	25C-NBOMe e 25I-NBOMe
8	-	LSD
9	-	LSD
10	+	DOC
11	+	25I-NBOH*
12	+	25I-NBOH*

\*25I-NBOH (2-[[[2-(4-Iodo-2,5-dimetoxifenil)etil]amino]metil]fenol).

A presença de mais de uma droga das classes 25X-NBOMes, 2C-X ou DOX não serão vistas como interferências pois, o principal sinal característico dos NBOMes e seus derivados continuam a aparecer, indicando sua presença e, como pode estar presente mais de um tipo de NBOME na amostra, o sinal tende a se intensificar, e é possível afirmar que outras substâncias presentes na matriz não interferem em sua identificação, uma vez que, ao analisar amostras que continham apenas LSD (Fig. 30A) as mesmas não apresentaram processo redox em torno de 1,2 V, confirmando assim, que esse processo nesse potencial é característico dos NBOMes e seus derivados.

As análises feitas com as amostras são relativamente rápidas, em torno de 15 minutos se obtém um resultado. Cabe ressaltar, que a maior parte desse tempo é dispensada com a extração e preparo da amostra, sendo a detecção em si realizada em menos de 1 minuto. O processo é de fácil execução, não precisando ser necessariamente um químico para executá-lo, bastando um treinamento ao operador para realizar todas as etapas do processo.

As soluções utilizadas podem ser preparadas em pequenas quantidades, aproximadamente 100,0 mL, acondicionadas de forma a serem preservadas de efeitos externos como calor e luz, sendo o gasto em uma análise de aproximadamente 2,0 mL de cada solução, utilizando-se de um potenciostato portátil cujo valor é bem inferior em relação a um potenciostato de bancada. Portanto, a abordagem proposta pode ser usada como um método preliminar rápido e simples de triagem para essas drogas em amostras de selos suspeitas.





## 6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O presente trabalho mostrou os estudos voltamétricos para identificar e quantificar NBOMes e 2C-B. Nesses estudos, um mecanismo para o comportamento eletroquímico dos NBOMes e 2C-B no eletrodo de BDD foi sugerido baseado nas respostas voltamétricas em função de pH e cálculo do número de elétrons desses analitos, indicando algumas diferenças entre o mecanismo previamente proposto na literatura usando eletrodo de SPE para detecção dessas drogas, como o número de elétrons envolvidos na primeira oxidação dos compostos, que foi igual 2 neste trabalho e a dependência do potencial de pico com pH para os segundo processo de oxidação dos NBOMes e 2C-B.

O presente trabalho mostrou ainda que as técnicas voltamétricas usando o eletrodo de BDD proporciona uma identificação e quantificação simples e rápida de NBOMes e 2C-B com alta precisão, ampla faixa linear e baixos limites de detecção. Além disso, o método proposto apresentou seletividade para detecção dessas drogas em selos contendo LSD. Em adição, as análises em selos apreendidos foram comparadas com método definitivo (LC-MS) e mostraram que o sensor utilizado pode ser usado com sucesso para identificação preliminar dos NBOMes, sendo um método de screening dessas drogas em selos para área forense. O método proposto também pode ser usado para quantificação das drogas em selos, possibilitando uma triagem dessas drogas para descobrir a origem dos laboratórios que fazem a síntese desses compostos.

A combinação do eletrodo altamente estável usado neste trabalho, o BDD, com potenciostatos portáteis é promissora para análise de campo na inteligência policial forense. Além disso, o baixo custo, fácil transporte e execução das análises sem geração de resíduos podem viabilizar o uso do método proposto pela polícia para lavratura do alto de prisão em flagrante delito para confirmação dos NBOMes em um teste preliminar. Portanto, o presente trabalho, amplia as perspectivas da eletroanalítica na identificação das novas drogas sintéticas em análises forenses.



## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABUSE, National Institute On Drug (NIDA); AGENCY, Drug Enforcement (DEA). LSD. Partnership for Drug-Free Kids. Disponível em: <<https://drugfree.org/drug/lsd/>>. Acesso em: 24 Jan. 2018.

AGOSTINHO, S. M. L.; VILLAMIL, R. F. V.; NETO, A. A.; ARANHA, H. O eletrólito suporte e suas múltiplas funções em processos de eletrodo. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 813-817, 2004.

ANDRADE, A. F. B.; MAMO, S. K.; GONZALEZ-RODRIGUEZ, J. Rapid Screening Method for New Psychoactive Substances of Forensic Interest: Electrochemistry and Analytical Determination of Phenethylamines Derivatives (NBOMe) via Cyclic and Differential Pulse Voltammetry. **Analytical Chemistry**, 2016.

ANDRADE, A. F. B.; MAMO, S. K.; RODRIGUEZ, J. G. Rapid Screening Method for New Psychoactive Substances of Forensic Interest: Electrochemistry and Analytical Determination of Phenethylamines Derivatives (NBOMe) via Cyclic and Differential Pulse Voltammetry. **Analytical chemistry**, dec. 2017.

ANDREASEN, M. F.; TELVING, R.; ROSENDAL, I.; BEYER EG, M.; BO HASSELSTROM, J.; ANDERSEN, L. V. A fatal poisoning involving 25C-NBOMe. **Forensic Science International**, v. 251, p. 1–8, Mar 2015.

ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 344, 12 de maio de 1998.

ARMENIAN, P.; GERONA, R. R. The electric Kool-Aid NBOMe test: LC-TOF/MS confirmed 2C-C-NBOMe (25C) intoxication at Burning Man. **American Journal of Emergency Medicine**, cidade, v. 32, n. 11, 1444.e3-1444.e5, nov 2014.

BARNETT, R. Y.; BAKER, D. D.; KELLY, N. E. et al. A Fatal Intoxication of 2,5-Dimethoxy-4-Chloroamphetamine: A Case Report. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 38, p. 589-581, oct. 2014.

BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 679-688, Abr 2009.

BAUMANN, M. H.; VOLKOW, N. D. Abuse of New Psychoactive Substances: Threats and Solutions. **Neuropsychopharmacology**, v. 41, p. 663–665, Sept 2015.

BERSANI, F. S.; CORAZZA, O.; ALBANO, G.; VALERIANI, G.; SANTACROCE, R.; POSOCCO, F. B. M.; CINOSI, E.; SIMONATO, P.; MARTINOTTI, G.; BERSANI, G.; SCHIFANO, F. 25C-NBOMe: Preliminary Data on Pharmacology, Psychoactive Effects, and Toxicity of a New Potent and Dangerous Hallucinogenic Drug. **BioMed Research International**, v. 2014, Jul 2014.

BRASIL. RDC nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”. ANVISA. BRASIL, 2003.

BRETT, A. M. O.; BRETT, C. M. A. **Electroquímica: Princípios, Métodos e Aplicações**. Estados Unidos: Oxford University Press Inc., 1996. 471p.

CALADO, Vasco Gil. **Drogas sintéticas: Mundos culturais, Música Trance e Ciberespaço**. Lisboa: IDT, Col. Estudos, 2006.

CARLINI, E. A.; NAPPO, S. A.; GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R. Drogas psicotrópicas - o que são e como agem. **IMESC**, n. 3, p. 9-35, 2001.

CARMOA, H.; HENGSTLERB, J. G.; DE BOERC, D.; RINGELB, M.; REMIÃO, F.; CARVALHOA, F.; FERNANDESA, E.; DOS REYSC, L. A.; OESCHB, F.; BASTOSA, M. L. Metabolic pathways of 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): analysis of phase I metabolism with hepatocytes of six species including human. **Toxicology**, cidade, v. 206, p. 75-89, 2005.

CARREIRA, F. C.; Determinação de parabenos em antitranspirantes empregando voltametria sob eletrodo de diamante e cromatografia líquida de alta eficiência. Dissertação, Mestrado em Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, 2008.

CARVALHO, L. A.; DE ANDRADE, A. R.; BUENO, P. R. Espectroscopia de Impedância Eletroquímica, aplicada ao estudo das reações heterogêneas em ânodos dimensionalmente estáveis. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 796-804, 2006.

CASALE, J. F.; HAYS, P. A. Characterization of Eleven 2,5-Dimethoxy-N-(2-methoxybenzyl) phenethylamine (NBOMe) Derivatives and Differentiation from their 3- and 4-Methoxybenzyl Analogues - Part I. **Microgram J.**, v. 9, issue 2, p. 84-109, 2012.

CRITICAL REVIEW REPORT. 25B-NBOMe Critical Review Report. **World Health Organization**, agenda item 4.17, Geneva, Jun 2014.

CRITICAL REVIEW REPORT. 25C-NBOMe Critical Review Report. **World Health Organization**, agenda item 4.18, Geneva, Jun 2014.

CRITICAL REVIEW REPORT. 25I-NBOMe Critical Review Report. **World Health Organization**, agenda item 4.19, Geneva, Jun 2014.

DE BOER, D.; BOSMAN, I. A new trend in drugs-of-abuse; the 2C-series of phenethylamine designer drugs. **Pharm World Science**, v. 26, p. 110-113, 2004.

DE MIRANDA, J. A. T.; CUNHA, R. R.; GIMENES, D. T.; MUNOZ, R. A. A.; RICHTER, E. M.; Determinação simultânea de ácido ascórbico e ácido acetilsalicílico usando análise por injeção em fluxo com detecção amperométrica pulsada. **Química Nova**, vol. 35, n. 7, p. 1459-1463, 2012.

DE OLIVEIRA, F. M.; GUEDES, T. J.; LIMA, A. B.; DA SILVA, L. M.; DOS SANTOS, W. T. P. Alternative method to obtain the Tafel plot for simple electrode reactions using batch injection analysis coupled with multiple-pulse amperometric detection. **Electrochimica Acta**, v. 242, p. 180-186, Jul 2017.

DE SOUZA, D.; MACHADO, S. A. S.; AVACA, L. A. "Voltametria de onda quadrada. Primeira parte: aspectos teóricos." **Química nova**, v. 26, n. 1, p. 81-89, 2003.

DOS SANTOS, P. F.; Souza, L. M.; MERLO, B. B.; COSTA, H. B.; TOSE, L. V.; SANTOS, H.; VANINI, G.; MACHADO, L. F.; ORTIZ, R. S.; LIMBERGER, R. P.; VAZ, B. G.; ROMÃO, W. 2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]etamina ou 25I-NBOME: Caracterização Química de uma Designer Drug. **Química Nova**, v. XY, n. 00, p. 1-9, Nov 2015.

DOS SANTOS, W. T. P.; GIMENES, D. T.; ANGNES, L.; RICHTER, E. M.; Análise por injeção em fluxo com detecção amperométrica de múltiplos pulsos: Potencialidades e aplicações. **Química Nova**, vol. 34, p. 1753-1761, 2011.

DRONOVA, M.; SMOLIANITSKI, E.; LEV, O. Electrooxidation of New Synthetic Cannabinoids: Voltammetric Determination of Drugs in Seized Street Samples and Artificial Saliva. **Analytical chemistry**, feb. 2016.

EROWID. **Documenting the Complex Relationship Between Humans Et Psychoactives**. 2017. Disponível em: <http://www.erowide.org>. Acessado em: 06 Fev 2018.

Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência. **Relatório Europeu sobre drogas**. Luxemburgo: Serviço das Publicações da União Europeia, 2013.

FATOUROS, N.; KRULIC, D. Contribution to the study of square wave voltammetry in the case of simple irreversible reactions. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v.443, n. 2, p. 262-265, Feb. 1998.

FREIRE, R. S.; PESSOA, C. A.; KUBOTA, L. T. Self-assembled monolayers applications for the development of electrochemical sensors. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 381-389, May-Jun 2003. ISSN 0100-4042

FREITAS, J. M.; RAMOS, D. L. O.; SOUSA, R. M. F.; PAIXÃO, T. R. L. C.; SANTANA, M. H. P.; MUÑOZ, R. A. A.; RICHTER, E. M. A portable electrochemical method for cocaine quantification and rapid screening of common adulterants in seized samples. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 243, 557-565, 2017.

GARRIDO, E. M. P. J.; GARRIDO, J. M. P. J.; MILHAZES, N.; BORGES, F.; OLIVEIRA-BRETT, A. M. Electrochemical oxidation of amphetamine-like drugs and application to electroanalysis of ecstasy in human serum. **Bioelectrochemistry**, v. 79, p. 77-83, 2010.

GEYER, M. A.; VOLLENWEIDER, F. X. Serotonin research: contributions to understanding psychoses. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 29, n. 9, p. 445-453, Jul 2008.

UNODC. **Global Synthetic Drugs Assessment: Amphetamine-Type Stimulants and New Psychoactive**. United Nations publication, Sales n. E.14.XI.6, 2014.

GUEDES, T. J.; ANDRADE, G. A. R.; LIMA, A. B.; DA SILVA, R. A. B.; DOS SANTOS, W. T. P. Simple and Fast Determination of Warfarin in Pharmaceutical Samples Using Boron-doped Diamond Electrode in Bia and Fia Systems with Multiple Pulse Amperometric Detection. **Electroanalysis**, v. 29, p. 1, 2017.

HENDERSON, G. L. Designer Drugs: Past History and Future Prospects. **J. Forensic Sci**, v. 33, n. 2, p. 569-575, 1988.

HONDEBRINK, L.; LONKHUYZENA, J. J. N.; DER GOUWEB, D. V.; BRUNTB, T. M. Monitoring new psychoactive substances (NPS) in The Netherlands: Data from the drug market and the Poisons Information Centre. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 147, p. 109–115, 2015.

International Conference on Harmonisation (ICH); **Validation of Analytical Procedures: Methodology**, Q2B (CPMP/ICH/281/95), 1995.

JOHNSON, R. D.; BOTCH-JONES, S. R.; FLOWERS, T.; LEWIS, C. A. An Evaluation of 25B-, 25C-, 25D-, 25H-, 25I- and 25T2-NBOMe via LC–MS-MS: Method Validation and Analyte Stability. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 38, p. 479–484, 2014.

KANAMORI, T.; TSUJIKAWA, K.; OHMAE, Y.; IWATA, Y.; INOUE, H.; INOUE, Y.; KISHI, T. Excretory Profile of 4-Bromo-2,5-dimethoxy-phenethylamine(2C-B) in Rat. **Journal of Health Science**, v. 49, n.2, p. 166-169, 2003.

KONDO, T.; SAKAMOTO, H.; KAIO, T. et al. Screen-printed diamond electrode: a disposable sensitive electrochemical electrode. **Electrochemistry Communications**, v. 13, issue 12, p. 1546-1549, dec. 2011.

KUEPPERS, V. B.; COOKE, C. T. 25I-NBOMe related death in Australia: A case report. *Forensic Science International* 249 (2015) e15–e18

LAPAROLA. LSD Cartela. Disponível em: <<<http://www.laparola.com.br/lsd-albert-hoffman-e-a-psicodelia>>> acesso em: 14 dez. 2017

LAWN, W.; BARRATT, M.; WILLIAMS, M.; HORNE, A.; WINSTOCK, A. The NBOMe hallucinogenic drug series: Patterns of use, characteristics of users and self-reported effects in a large international sample. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 8, p. 780–788, 2014.

LEAL, João José. Política criminal e a Lei n. 11.343/2006: nova lei de drogas, novo conceito de substância causadora de dependência. **Jus Navegandi**, Teresina, ano 10, n. 1177, 21 st. 2006. Disponível em: <http://jus2.uol.com.br/doutrina/texto.asp?id=8957>

LOWE, L. M.; PETERSON, B. L.; COUPER, F. J. A Case Review of the First Analytically Confirmed 25I-NBOMe-Related Death in Washington. **State Journal of Analytical Toxicology**, v. 39, p. 668–671, 2015.

MEDEIROS, R.A.; BENCHICK, A.; ROCHA, R.C. et al. Simple Flow Injection Analysis System for Simultaneous Determination of Phenolic Antioxidants with Multiple Pulse Amperometric Detection at a Boron-Doped Diamond Electrode. **Electrochemistry Communications**, v. 24, p. 61-64, oct. 2012.

METROHM / Eco Chemie Autolab PGSTAT12 Potentiostat/Galvanostat Electrochemical System. Artisan Technology Group. Disponível em:

<[https://www.artisanng.com/TestMeasurement/675621/Metrohm\\_Eco\\_Chemie\\_Autolab\\_PGS\\_TAT12\\_Potentiostat\\_Galvanostat\\_Electrochemical\\_System](https://www.artisanng.com/TestMeasurement/675621/Metrohm_Eco_Chemie_Autolab_PGS_TAT12_Potentiostat_Galvanostat_Electrochemical_System)>. Acesso em: 24 Jan. 2018.

MONGAY, C.; CERDA, V. Britton-Robinson buffer of known ionic strength. **Annali di Chimica**, v. 64, p. 409-412, 1974.

MORAES, J. T.; SALAMANCA-NETO, C. A. R.; SVORC, L.; SARTORI, E. R. Advanced sensing performance towards simultaneous determination of quaternary mixture of antihypertensives using boron-doped diamond electrode. **Microchemical Journal**, v. 134, 173-180, 2017.

MOSES, P. R.; WIER, L.; MURRAY, R. W. Chemically Modified Tin Oxide Electrode. **Analytical Chemistry**, v. 47, n. 12, p. 1882, 1975.

NETO, J. C. Rapid detection of NBOME's and other NPS on blotter papers by direct ATR-FTIR spectrometry. **Forensic Science International**, Abr 2015.

NETO, J.C. Rapid detection of NBOME's and other NPS on blotter papers by direct ATR-FTIR spectrometry. **Forensic Science International**, v. 252, p. 87-92, july. 2015.

NINNEMANN, A.; STUART, G. L. The NBOME Series: A Novel, Dangerous Group of Hallucinogenic Drugs. **Journal of Studies on Alcohol and Drugs**, v. 74, n. 6, p.977-978, Nov 2013.

NINNEMANN, A.; STUART, G.L. The NBOME Series: A Novel, Dangerous Group of Hallucinogenic Drugs. **Journal of Studies on Alcohol and Drugs**, New Jersey, v. 74, 2013.  
NOVO, Maria Carolina D'Arcádia. Drogas – Fora da Lei e Dentro do Usuário. **Vox Forensis**, v. 3, p.87-120, Fev 2010.

PACHECO, W. F.; SEMAAN, F. S.; ALMEIDA, V. G. K.; RITTA, A. G. S. L.; AUCÉLIO, R. Q. Voltametrias: Uma Breve Revisão Sobre os Conceitos. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 4, p. 516-537, ago 2013.

PALM Sens. ERT, equipamentos e reparações técnicas, Lda. 22 novembro, 2012. Disponível em: <<http://www.ert.pt/24/index.php/representadas-ert-lab/194-palm>>. Acesso em: 24 Jan. 2018.

PANIZZA, M.; CERISOLA, G. Application of diamond electrodes to electrochemical processes. **Electrochimica Acta**, v. 51, n. 2, p. 191-199, 2005.

PECKOVA, K.; MUSILOVA, J.; BAREK, J. Boron-Doped Diamond Film Electrodes-New Tool for Voltammetric Determination of Organic Substances. **Analytical Chemistry**, issue 3, p. 148-172, jul. 2009.

PETERS, F. T.; MARTINEZ-RAMIREZ, J. A. Analytical Toxicology of Emerging Drugs of Abuse. **Ther Drug Monit**, v. 32, n. 5, Oct 2010.

POKLIS, J. L.; DEVERSD, K. G.; ARBEFEVILLED, E. F.; PEARSOND, J. M.; HOUSTONE, E.; POKLIS, A. Postmortem detection of 25I-NBOMe [2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine] in fluids and tissues determined

by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry from a traumatic death. **Forensic Sci Int.**, v. 234, p. 14–20, Jan 2014.

POKLIS, J. L.; RASO, S. A.; ALFORD, K. N. et al. Analysis of 25I-NBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe and Other Dimethoxyphenyl-N-[(2-Methoxyphenyl) Methyl]Ethanamine Derivatives on Blotter Paper. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 39, Issue 8, p. 617–623, oct. 2015.

QUINTINO, M. S. M.; **Desenvolvimento de Sensores Eletroquímicos Associados a Batch Injection Analysis (BIA) para Aplicações Analíticas**. Tese, Doutorado em Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

ROSE, S. R.; POKLIS, J. L.; POKLIS, A. A case of 25I-NBOMe (25-I) intoxication: a new potent 5-HT<sub>2A</sub> agonist designer drug. **Clin Toxicol (Phila)**, v. 51, n. 3, p. 174–177, Mar 2003.

SALAZAR-BANDA, G. R.; DE CARVALHO, A. E.; ANDRADE, L. S.; ROCHA-FILHO, R. C.; AVACA, L. A.; On the activation and physical degradation of boron-doped diamond surfaces brought on by cathodic pretreatments. **Journal of Applied Electrochemistry**, v. 40, p. 1817-1827, 2010.

SALAZAR-BANDA, G. R.; Estudos da eletroquímica do diamante dopado com boro e da sua superfície modificada com catalisadores para oxidação de metanol e etanol. Tese, Doutorado em Ciências (Físico-Química), Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, 2006.

SIMPSON, D.; BRAITHWAITE, R. A.; JARVIE, D. R.; STEWART, M. J.; WALKER, S.; WATSON, I. W.; WIDDOP, B.; Screening for drugs of abuse (II): cannabinoides, lysergic acid diethylamide, buprenorphine, methadone, barbiturates, benzodiazepines and other drugs. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 34, p. 460-510, 1997.

SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; CROUSH, S. R. **Fundamentos de Química Analítica**. Tradução da 8ed. Editora Thomson, 2006.

SOH, Y. N. A.; ELLIOTT, S. An investigation of the stability of emerging new psychoactive substances. **Drug Test. Analysis**, v. 6, p. 696–704, 2014.

STELLPFLUG, S. J.; KEALEY, S. E.; HEGARTY, C. B.; JANIS, G. C. 2-(4-Iodo-2,5 dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine (25I-NBOMe): Clinical Case with Unique Confirmatory Testing. **J. Med. Toxicol**, v. 10, p. 45-50, 2014.

SULZER, D.; SONNERS, M. S.; POULSEN, N. W.; GALLI, A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: A review. **Progress in Neurobiology**, v.75, p. 406–433, Ap 2005.

SVORC, L.; VOJS, M.; MICHNIAK, P.; MARTON, M.; RIEVAJ, M.; BUSTIN, D. Electrochemical behavior of methamphetamine and its voltammetric determination in biological samples using self-assembled boron-doped diamond electrode. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 717, 34-40, 2014.



SWAIN, G. M. Solid Electrode Materials: Pretreatment and Activation. In: ZOSKI, C. G. (Ed.). Handbook of Electrochemistry. 1ed. Reino Unido: Elsevier B.V., 2007. p.892.

UNODC: United Nations Office on Drugs and Crime. **The Challenge of New Psychoactive Substances**. Vienna: United Nations Publication, 2013.

THEOBALD, D. S.; PÜTZ, M.; SCHNEIDER, E.; MAURER, H. H. New designer drug 4-iodo-2,5-dimethoxy-bphenethylamine (2C-I): Studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric and capillary electrophoretic/mass spectrometric techniques. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 41, p. 872–886, 2006.

TICIANELLI, E. A.; GONZALEZ, E. R. **Eletroquímica**. 2. ed. São Paulo: Editora Da Universidade de São Paulo, 2005. 220 p.

TOGHILL, K. E.; COMPTON, R.G. Metal nanoparticle modified boron doped diamond electrodes for use in electroanalysis. **Electroanalysis: An International Journal Devoted to Electroanalysis, Sensors and Bioelectronic Devices**; p. 1947-1956, jun. 2010.

WANG, J.; **Analytical Electrochemistry**, 2<sup>a</sup> ed. New York, Wiley-VCH, p. 1-20, 2001.

WANG, L. H.; WANG, C. C. Electrochemical oxidation of aminophylline at film platinum electrodes, and its determination in cosmetic and pharmaceutical products. **Microchimica Acta**, v. 153, n. 1-2, p. 95-100, Fev 2006.

WATANABE, T.; AKAI, K.; EINAGA, Y. The reduction behavior of free chlorine at boron-doped diamond electrodes. **Electrochemistry Communications**, v. 70, p. 18-22, sept. 2016.

WAYHS, C.A.Y.; REIS, M.; MARIOTTI, K.C.; ROMÃO, W.; VAZ, B.G.; ORTIZ, R.S.; LIMBERGER, R.P. NBOMe: perfil de apreensões da Polícia Federal no Brasil. **Revista Brasileira Criminalística**, v. 5, n. 3, p. 22-29, 2016.

WOOD, D. M.; SEDEFOV, R.; CUNNINGHAM, A.; DARGAN, P. I. Prevalence of use and acute toxicity associated with the use of NBOMe drugs. **Clinical Toxicology**, v. 53, p. 85–92, 2015.

United Nations Office on Drugs and Crime. **World Drug Report**. United Nations publication, Sales n. E.16.XI.7. 2016.



**ANEXO A****PRODUÇÃO CIENTÍFICA**  
**(Abril de 2016 a Agosto de 2018)****Artigos Publicados**

**SOUZA, G. A.**; ARANTES, L. C.; GUEDES, T. J.; DE OLIVEIRA, A. C.; MARINHO, P. A. ; MUÑOZ, R. A. A. ; DOS SANTOS, W. T. P. . Voltammetric signatures of 2,5-dimethoxy-N-(2-methoxybenzyl) phenethylamines on boron-doped diamond electrodes: Detection in blotting paper samples. *Electrochemistry Communications*, v. 82, p. 121-124, 2017.

**SOUZA, G. A.**; PIMENTEL, D.M.; LIMA, A. B.; GUEDES, T. J.; ARANTES, L. C.; DE OLIVEIRA, A. C.; SOUSA, R. M. F.; MUÑOZ, R. A. A.; DOS SANTOS, W. T. P.. Electrochemical sensing of NBOMes and other new psychoactive substances in blotting paper by square-wave voltammetry on boron-doped diamond electrode. *Analytical Methods*, 2017.

**TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS**

REIS, A. J.; GUEDES, T. J.; OLIVEIRA, F. M. O.; LOPES, J. E. B.; **SOUZA, G. A.**; DOS SANTOS, W. T. P.; Doseamento de Minoxidil em amostras farmacêuticas por Amperometria em sistema BIA utilizando eletrodos impressos. Trabalho apresentado na modalidade pôster no 18º Encontro Nacional de Química Analítica – ENQA, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 2016.

TEÓFILO, K. R.; **SOUZA, G. A.**; GUEDES, T. J.; OLIVEIRA, A. C.; ARANTES, L. C.; DOS SANTOS, W. T. P.; Estudos para Determinação de MDMA (Ecstasy) por Voltametria de Pulso Diferencial Usando Eletrodo de Diamante Dopado com Boro. Trabalho apresentado na modalidade PÔSTER no XXI Simpósio Brasileiro de Eletroquímica e Eletroanalítica – SIBEE, Natal, Rio Grande do Norte, Brasil, 2017.

**SOUZA, G. A.**; GUEDES, T. J.; OLIVEIRA, A. C.; ARANTES, L. C.; SOUSA, R. M. F.; MUÑOZ, R. A. A.; DOS SANTOS, W. T. P.; Identificação Preliminar de NBOMEs e Drogas Similares em Selos por Voltametria de Onda Quadrada usando Eletrodo de Diamante Dopado com Boro. Trabalho apresentado na modalidade PÔSTER no XXI Simpósio Brasileiro de Eletroquímica e Eletroanalítica – SIBEE, Natal, Rio Grande do Norte, Brasil, 2017.

**SOUZA, G. A.**; DOS SANTOS, W. T. P.; Identificação e Quantificação de Novas Drogas Sintéticas em Selos por Voltametria usando Eletrodo de Diamante Dopado com Boro. Trabalho apresentado na modalidade PÔSTER no XXI Simpósio Brasileiro de Eletroquímica e Eletroanalítica – SIBEE, Natal, Rio Grande do Norte, Brasil, 2017.