

Eficácia da voltametria cíclica e voltametria onda quadrada para detecção de anfetamina e derivados: uma revisão sistemática

J.O. Siqueira ^{a*}, L.V. R. Silva ^b, M.T.C. Muniz ^b, R.A.S. Fonseca ^a

^a Programa de Pós-Graduação em Perícia Forense, Universidade de Pernambuco (PE), Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular aplicada, Universidade de Pernambuco (PE), Brasil

*Endereço de e-mail para correspondência: jullia.osiqueira@gmail.com. Tel.: +55-82-996052012.

Recebido em 21/05/2025; Revisado em 20/07/2025; Aceito em 21/07/2025

Resumo

A anfetamina (ANF) e seus derivados tornaram-se amplamente utilizados mundialmente, sendo consumidos por cerca de 36 milhões de indivíduos, de acordo com a UNODC (2023). Por esse motivo, ressalta-se a notoriedade de que métodos analíticos possuam robustez científica, agilidade, baixo custo e precisão. O presente estudo tem como objetivo avaliar a eficiência dos métodos de voltametria cíclica (VC) e voltametria de onda quadrada (VOQ) na resposta eletroquímica de anfetamina e seus derivados. Dessa forma, realizou-se uma revisão sistemática criteriosa utilizando a estratégia PICO e descritores: Cyclic Voltammetry; Square Wave Voltammetry; Voltammetry; Detection; Electrochemical Analysis e Amphetamine, que a partir da aplicação dos critérios estabelecidos resultou na inclusão de sete artigos. Por fim, os estudos analisados comprovam a capacidade das técnicas voltamétricas para determinação de anfetaminas. Além disso, estabelecem parâmetros robustos para seu emprego em contextos analíticos diversos, desde monitoramento clínico até aplicações forenses, sempre com o rigor científico necessário para este tipo de determinação, tornando-se uma alternativa promissora para o cotidiano forense.

Palavras-Chave: Substâncias psicoativas. Métodos eletroquímicos. Química Forense.

Abstract

Amphetamine (AMP) and its derivatives have become widely used worldwide, being consumed by approximately 36 million individuals, according to UNODC (2023). For this reason, it is important to highlight the need for analytical methods that are scientifically robust, fast, low-cost, and accurate. This study aims to evaluate the efficiency of cyclic voltammetry (CV) and square wave voltammetry (SWV) methods in the electrochemical response of amphetamine and its derivatives. To this end, a rigorous systematic review was conducted using the PICO strategy and the following descriptors: Cyclic Voltammetry; Square Wave Voltammetry; Voltammetry; Detection; Electrochemical Analysis; and Amphetamine. Based on the application of the established criteria, seven articles were included. Ultimately, the analyzed studies confirm the capability of voltammetric techniques for the determination of amphetamines. Moreover, they establish robust parameters for their use in various analytical contexts, ranging from clinical monitoring to forensic applications, always with the scientific rigor required for this type of determination, making it a promising alternative for forensic routines.

Keywords : Psychoactive substances. Electrochemical methods. Forensic chemistry.

1. INTRODUÇÃO

A anfetamina (ANF) consiste em uma catinona sintética descoberta há mais de 100 anos e é uma das drogas mais controladas do mundo devido à sua elevada função estimulante do sistema nervoso central (SNC), cujos efeitos são resultado do aumento dos níveis de neurotransmissores como dopamina, adrenalina e

noradrenalina [1,2]. Ademais, caracteriza-se a partir da presença de um grupo amina e um anel benzênico, como pode ser visto na **figura 1**. Dessa forma, substâncias com a mesma tipificação molecular foram derivadas como: metanfetamina (MA), metilenodioximetanfetamina (MDMA) e metilenodioxianfetamina (MDA) [3-5].

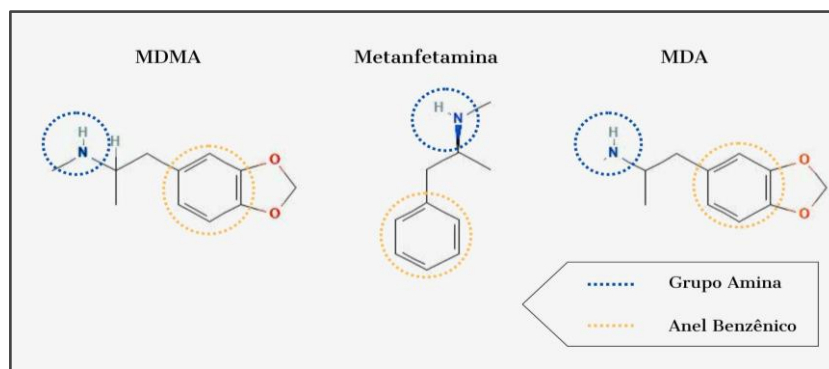


Figura 1. Padrão estrutural dos derivados anfetamínicos.

Fonte. Adaptado de [3,4].

As ANF se tornaram amplamente utilizadas pela população mundial, tanto de forma lícita, no tratamento de obesidade e no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH); como ilícita, devido aos seus efeitos psicotrópicos que incluem: euforia, aumento de energia, efeitos empatógenos, estimulação nos centros de recompensa e alterações perceptivas, que muitas vezes causam sensação de bem-estar [6-8].

De acordo com o Relatório Mundial da United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) de 2023, aproximadamente 36 milhões de indivíduos fizeram uso de anfetamina. Isso a posiciona entre as substâncias mais consumidas no mundo, depois da cannabis, dos opióides e da cocaína. Além disso, seu consumo vem crescendo ao longo da última década [9,10]. Dessa forma, a ANF e seus derivados representam um desafio crescente para as autoridades de segurança pública, pois seu consumo sem uma necessidade clínica pode gerar efeitos adversos perigosos como: dependência, psicose, hipertensão e distúrbios cardiovasculares, entre muitos outros [11,12].

A análise pericial das substâncias psicoativas ou ilícitas é realizada em duas etapas. A primeira é a fase preliminar, também conhecida como triagem (um exemplo é o teste colorimétrico) que ocorre através de uma reação química advinda da interação entre a substância de interesse ou analito com um reagente específico, em um meio químico adequado, gerando um marcador colorimétrico visualmente perceptível. Esse método costuma apresentar um elevado índice de resultados falso-positivos ou falso-negativos e, por essa razão, são considerados testes simples, primários e podem ser realizados por indivíduos não treinados no local da coleta, na ausência de laboratório [8].

A segunda fase de análise, é a chamada confirmatória. Nela, o exame definitivo, realizado a partir da positivação do teste anterior. As técnicas mais empregada na fase definitiva são a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS), a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS) e cromatografia líquida com ionização por eletrospray acoplada à espectrometria de massas em tandem (LC-ESI-MS/MS) [13]. Essas técnicas permitem a separação, identificação, quantificação de componentes químicos e apresentam alta sensibilidade e especificidade. Contudo, os equipamentos utilizados nestas análises, apesar de serem precisos e possuírem robustez científica, necessitam de sistema operacional complexo, elevado tempo para a realização das análises, alto custo para aquisição e

manutenção, dificultando a aplicação em situações no cotidiano policial [12-14]. Dessa forma, o desenvolvimento de novas técnicas analíticas apresenta a vantagem de facilitar a identificação de drogas ilícitas, sendo de grande interesse para o cotidiano forense.

Os métodos eletroquímicos, que já são muito utilizados desde a década de 1930 nas áreas farmacêutica, industrial e química, tornam-se uma opção interessante para a triagem cotidiana forense, pois apresentam vantagens em relação aos métodos tradicionais de análise, como baixo custo, rápida capacidade de resposta, precisão e sensibilidade, fácil manuseio, possibilidade de miniaturização, entre outros [15-17]. As técnicas eletroquímicas são empregadas para análise de diversos analitos de interesse clínico, como glicose, colesterol e já são uma realidade comercial de sucesso no mercado mundial de sensores eletroquímicos. O dispositivo utilizado para a realização das técnicas eletroquímicas é o potenciostato que mede a variação de corrente elétrica na superfície de um eletrodo contendo um analito de interesse quando um potencial elétrico é aplicado na superfície desse eletrodo. A variação de corrente elétrica na superfície eletródica é resultado de uma reação de oxirredução sofrida pelo analito nessa superfície. Além do eletrodo de trabalho, outros dois eletrodos compõem a célula eletroquímica de análise conectada ao potenciostato, totalizando três eletrodos: um de trabalho, um auxiliar e um de referência [17,18].

A voltametria é um conjunto de medidas eletroquímicas, como a voltametria cíclica (VC) e a voltametria de onda quadrada (VOQ), que se baseiam na análise dos processos redox das substâncias alvo [18]. A VC envolve a aplicação de um potencial elétrico linear a um eletrodo de trabalho enquanto a corrente resultante é registrada, permitindo a caracterização de potenciais redox e aspectos cinéticos das reações [19]. Já a VOQ é uma técnica proveniente da voltametria de pulso diferencial (VPD) que utiliza uma onda quadrada combinada e um potencial de escada aplicado a um eletrodo de trabalho, sua eficiência e sensibilidade analítica se dá pela minimização de correntes não faradaicas e ao uso de um gráfico de corrente diferencial. Além disso, a modificação dos eletrodos com nanomateriais ou nanopartículas melhora a condutividade, amplia a área eletroativa e aumenta a seletividade, permitindo a detecção em diferentes tipos de amostras. Assim, a busca para o desenvolvimento de sensores eletroquímicos, como os baseados em polímeros impressos molecularmente (PMI), associando

nanocompósitos para funcionalizar superfícies eletródicas vem crescendo para detecção de forma mais seletiva de analitos específicos [20].

Estudos recentes reforçam essa tendência. A referência [21] projetou nanopartículas inteligentes para detecção eletroquímica de MDMA, permitindo a triagem em campo por agentes da lei com alta sensibilidade e seletividade. O estudo [22] revisou os sensores ópticos e eletroquímicos aplicados à análise de metanfetamina, destacando o papel da nanotecnologia na evolução dessas ferramentas analíticas. Já o artigo [23] apresentou um método inovador que combina técnicas colorimétricas e eletroquímicas em dispositivos impressos em 3D, proporcionando uma abordagem seletiva e eficaz para a detecção de MDMA em amostras forenses.

Em função do exposto, o presente estudo tem como objetivo principal avaliar a eficiência dos métodos de VC e VOQ na resposta eletroquímica na análise de anfetamina e seus derivados. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática com estudos que investigaram o desempenho dessas técnicas eletroquímicas na identificação e quantificação, considerando aspectos como: limite de detecção e quantificação, reprodutibilidade, seletividade, características do sistema de análise escolhido, modificações na superfície do eletrodo, solução eletrolítica e pH do meio. Ao direcionar o conhecimento atual sobre o potencial dessas abordagens eletroquímicas, este estudo contribui para o avanço das práticas analíticas forenses e clínicas na detecção de drogas de abuso.

2. METODOLOGIA

O presente estudo de revisão sistemática foi conduzido seguindo um protocolo detalhado do artigo [24], que incluiu uma escolha de critérios de descritores para uma busca específica, uma seleção de artigos por dois revisores independentes e uma avaliação rigorosa, imparcial e abrangente acerca da qualidade e relevância das informações coletadas, relacionadas ao tema do estudo.

Nesse sentido, para uma pesquisa mais precisa, foi utilizada a estratégia PICO para a formulação da questão de pesquisa, seguindo as etapas descritas pelo trabalho [25]. Os caracteres referem-se, respectivamente: P - população ou problema; I - intervenção; C- comparação; O - desfecho. Assim, a classificação foi então composta, sendo: Problema – utilização de drogas, Intervenção – detecção por voltametria cíclica e voltametria de onda quadrada, Comparação – potencial dos métodos e Desfecho - equivalência entre os métodos. A pergunta elaborada que norteou o estudo foi: Qual é a eficácia da voltametria cíclica e da voltametria de onda quadrada na análise eletroquímica de anfetamina?

Para a busca dos artigos foram utilizados periódicos acessados através das plataformas de busca Pubmed, indexados pela base de dados da Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), e pela Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), indexada pela Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da

Saúde (LILACS). A pesquisa foi realizada com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) com equivalência para os Mesh Terms (Medical Subject Headings).

A estratégia de busca foi ajustada para as bases de dados selecionadas, portanto foram utilizados os descritores em inglês e em combinação através do operador booleano “AND”. Para o processo de busca foram selecionados os descritores: Cyclic Voltammetry; Square Wave Voltammetry; Voltammetry; Detection; Electrochemical Analysis e Amphetamine. De acordo com resultados de busca mais alinhados com o objetivo do trabalho, foram utilizadas as seguintes combinações: Cyclic Voltammetry AND Amphetamine; Square Wave Voltammetry AND Amphetamine; Voltammetry AND Detection AND Amphetamine; Electrochemical Analysis AND Amphetamine.

Os critérios de elegibilidade dos artigos foram definidos com base na pergunta norteadora da revisão. Como exigência para inclusão foram utilizados estudos que investigam amostras de anfetamina ou seus derivados; artigos que desenvolveram análise por voltametria cíclica e voltametria de onda quadrada; revisões sistemáticas anteriores com foco em técnicas eletroquímicas aplicadas a estas substâncias. Não foi aplicada nenhuma restrição de idioma para os trabalhos, mas foi adotado o critério temporal, considerando apenas artigos publicados entre 2018 e 2024 escolhidos com o intuito de contemplar os avanços mais recentes nas técnicas voltamétricas aplicadas à detecção de anfetamina e seus derivados. Como critério de exclusão foram descartados estudos duplicados; trabalhos classificados como teses, dissertações, revisões simples, artigos de opinião, ou editorial, a fim de qualificar o conceito tratado na revisão; artigos que não abordaram como objetivo principal a aplicação das técnicas eletroquímicas para detecção; estudos que não envolveram a análise de anfetamina ou seus derivados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Seleção de estudos sobre a análise eletroquímica de derivados anfetamínicos

A partir da aplicação da estratégia de busca foram listados inicialmente 84 artigos mediante as combinações de descritores selecionados. Dentre os trabalhos selecionados, 36 se tratavam de materiais duplicados. Na triagem inicial foi realizada a análise dos títulos e resumos dos artigos que verificou 29 artigos que não estavam adequados aos objetivos. Já na etapa de leitura completa, 19 trabalhos foram lidos na íntegra para garantir a conformidade com os critérios de elegibilidade. E por fim, foi realizada a resolução de conflitos por consenso entre os examinadores e os artigos foram avaliados criticamente para definir os 7 estudos incluídos na revisão, apresentados na **tabela 1**. Para elucidação de todo o processo de buscas dos artigos, foi esquematizado um fluxograma apresentado na **figura 2** a seguir.

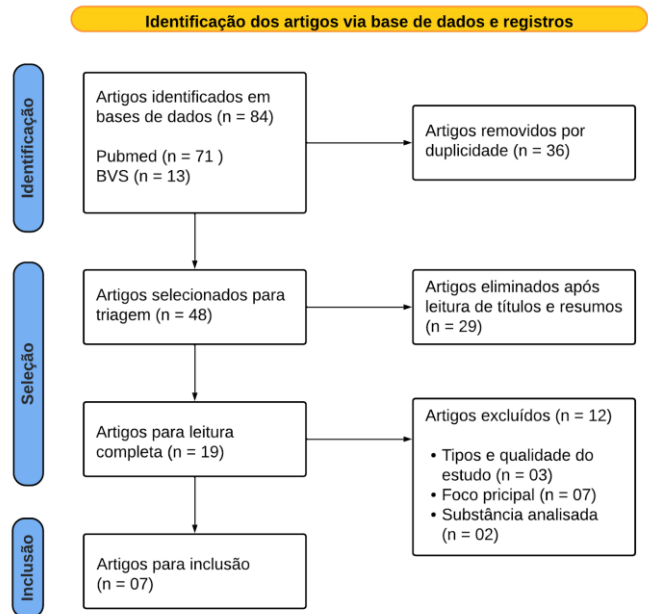


Figura 2. Fluxograma PRISMA do processo de identificação dos artigos.
Fonte. Autoria Própria (2025).

Tabela 1. Apresentação dos estudos incluídos na revisão.

Ref	Autor	País	Ano	Título	Método	Analito
[11]	Dragan et al.	Romênia	2023	Investigando o perfil eletroquímico da metanfetamina para permitir a detecção rápida no local em análises forenses	VC e VOQ	MA
[12]	Akhoundian et al.	Irã	2019	Deteção de ultra-traços de metanfetamina em amostras biológicas usando voltametria de onda quadrada FFT e eletrodo modificado de polímero impresso em nanoescala/MWCNTs	VOQ-FFT	MA
[26]	Atik et al.	Turquia	2023	Nanofibras eletrofiadas conjugadas com anticorpos para detecção eletroquímica de metanfetamina	VPD, VC e IES	MA
[27]	Chang et al.	China	2024	Um aptasensor eletroquímico para detecção rápida de metilamfetamina por modo single-on baseado na competição com DNA complementar	VC e VOQ	MAMP (metilamfetamina)
[28]	Duan et al.	China	2024	Um sensor eletroquímico de membrana de poliarginina simples para a determinação de MDMA e MDA	VC, VOQ e IES	MDMA, MDA
[29]	Narang et al.	Índia	2018	Nanorods de óxido de zinco sintetizados hidrotermicamente incorporados em dispositivo de laboratório em papel para detecção eletroquímica de drogas recreativas	VC e VPD	MDMA
[30]	Steijlen et al.	Bélgica	2023	Sistema de sensor microfluídico duplo para perfil eletroquímico enriquecido e identificação de drogas ilícitas no local	VOQ e VC	MDMA, MA, Cocaína, Heroína.

Fonte. Autoria Própria (2025)

3.2. Desempenho da voltametria cíclica e voltametria de onda quadrada

Na VC, aplica-se um potencial variável em um eletrodo de trabalho e mede-se a corrente resultante. A varredura é feita em dois sentidos: oxidativo (anódico) e redutivo (catódico), formando um ciclo. Então, os picos redox identificam os potenciais onde ocorrem as reações eletroquímicas da substância, a diferença entre eles (ΔE_p) avalia a reversibilidade do processo, que podem ser: reversível, quase reversível e irreversível, e a intensidade da corrente está relacionada à concentração do analito. Já na VOQ um intervalo de potencial também será aplicado, porém em forma de onda quadrada a uma varredura linear, medindo a corrente em momentos específicos para reduzir ruídos [31]. Dessa forma, os picos tornam-se mais nítidos e de interpretação mais clara, quando comparados à VC, pois possuem maior sensibilidade. Neste método, o potencial de pico é um dos parâmetros mais importantes para identificação da substância, visto que está relacionado à estrutura química e à facilidade com que ela oxida ou reduz no meio eletrolítico, podendo ser constatada graficamente a partir da altura do pico, que é proporcional à concentração (quantificação). Dentre os sete estudos revisados, a VC destacou-se como a técnica mais empregada, sendo utilizada em seis trabalhos (85,7%), frequentemente em combinação com outras metodologias, como a VPD, VOQ e IES. Em particular, sua associação com a VOQ foi observada em quatro artigos: [11], [27, 28], [30].

Ademais, a VOQ foi utilizada em cinco dos sete estudos (71,4%), apresentando-se em associação com a VC ou de forma independente [12]. Em um desses estudos, empregou-se a combinação da VOQ com a transformada rápida de Fourier (FFT), uma ferramenta amplamente aplicada em diversos ramos da ciência devido à sua capacidade de processar sinais com alta eficiência, sendo considerada base fundamental para muitos métodos e algoritmos [32]. Além disso, dois trabalhos, [31, 32] optaram pela combinação de VC com voltametria de pulso diferencial (VPD) e outros dois estudos incorporaram a espectroscopia de impedância eletroquímica (IES) como técnica adicional [26, 28].

Levando em consideração o frequente uso da VC nos artigos utilizados para este estudo, constatou-se que o emprego da técnica foi principalmente para estudar os mecanismos redox das substâncias, fornecendo *insights* sobre os potenciais de oxidação e os processos eletroquímicos envolvidos. Isso pode ser constatado nos estudos de [11], [26-30]. Outrossim, também foi utilizada para validar a eficiência dos eletrodos modificados e caracterizá-los, o que foi realizado pelos trabalhos de [27, 30]. Em específico, o artigo [29] percebeu através desta técnica dois picos anódicos distintos, fundamentais para a identificação específica do MDMA: um a 0,2V, associado à remoção de um elétron do núcleo aromático, e outro a 0,7 V, correspondente à oxidação da amina secundária presente na molécula, que podem ser observados na **figura 3**. Essas informações serviram de base para a aplicação da técnica combinada no desenvolvimento do estudo.

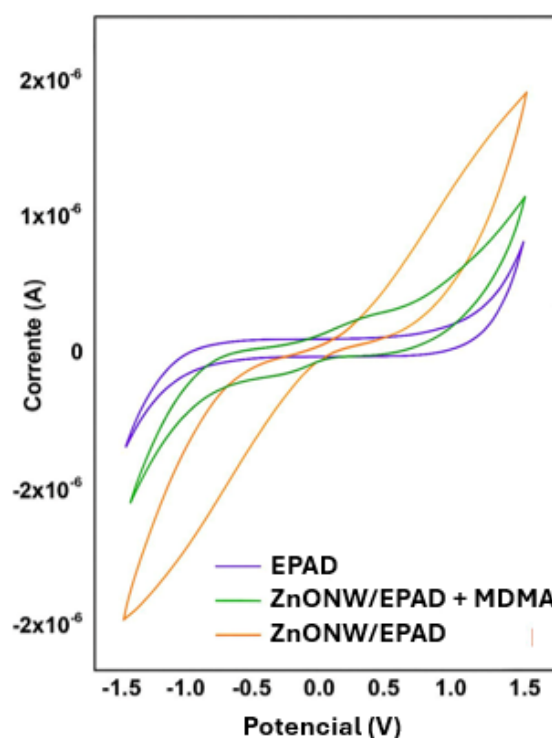


Figura 3. Curvas de voltamograma cíclico obtidos a partir de dispositivo baseado em papel (EPAD) sem modificação (linha violeta), com modificação de nanorods de óxido de zinco (ZnONW) (linha verde) e detecção de MDMA (linha laranja).

Fonte. Adaptado de [29].

Nesse viés, embora os estudos de [33,34] não tenham sido incluídos no presente artigo devido aos critérios não atendidos, seus achados corroboram com esta revisão. Inicialmente, ambos fizeram uso da VC em conjunto com outras técnicas. No estudo [33] foi empregada a técnica de VPD, sendo a responsável pela quantificação das substâncias, enquanto a VC foi utilizada para identificar o pico do potencial redox. Por sua vez, o estudo [34] adotou o método espectro de fluorescência para a detecção das amostras e a VC foi utilizada na determinação da lacuna de banda dos GQDs (pontos quânticos de grafeno), por ser considerada uma das técnicas mais precisas para determinar os valores de energia.

Por outro lado, observou-se que a VOQ foi preferida para análises quantitativas devido à sua maior sensibilidade e resolução, minimizando interferências da corrente capacitiva. A referência [11] aplicou a técnica como principal e demonstrou sua eficácia na detecção de MA em amostras confiscadas. Além disso, também se mostrou superior em ambientes complexos, como saliva e urina, onde a seletividade é crítica. Em [27] utilizou o método para detecção ultrasensível de MAMP e demonstrou superioridade analítica, com tempos curtos de análise (5 min) e aplicabilidade em fluidos biológicos. A pesquisa de [12] revelou o potencial excepcional da VOQ acoplada à transformada rápida de Fourier (FFT) para a detecção ultrasensível de MA. Essa performance notável pode ser atribuída à capacidade intrínseca da técnica de distinguir eficientemente entre correntes faradaicas e não faradaicas, permitindo operação em baixas taxas de varredura (20 mV/s) e aplicando filtragem digital de ruído através da FFT. Esses avanços sugerem que a combinação de VOQ com métodos de processamento de sinal pode melhorar

significativamente os resultados analíticos. Por fim, o estudo de [30] focou em otimizar a VOQ para *superfingerprints* – perfis eletroquímicos detalhados e reproduzíveis que funcionam como “impressões digitais” específicas de uma substância – em múltiplos valores de pH, sendo esta técnica escolhida devido à sua rapidez e compatibilidade com microfluídica, abrindo caminho para a integração em plataformas portáteis. Em conjunto, esses estudos reforçam a VOQ como uma ferramenta versátil e eficiente para a detecção de substâncias ilícitas, com vantagens claras em sensibilidade, seletividade e adaptabilidade a diferentes matrizes.

Em continuidade, o estudo de [28] oferece percepções valiosas sobre a complementaridade entre VC e VOQ na análise de derivados anfetamínicos. A VC foi empregada principalmente para estudos que buscam entender os processos fundamentais, ou seja, os mecanismos por trás de um fenômeno, como reações químicas, interações moleculares ou processos eletroquímicos, revelando os potenciais de oxidação.

A técnica demonstrou ser essencial para caracterizar a cinética redox e otimizar parâmetros como pH e modificação eletródica, embora com limitações em sensibilidade para aplicações quantitativas diretas. Por outro lado, a VOQ destacou-se como método analítico superior, alcançando ótimo LOD para ambos os analitos.

Dessa forma, a combinação das duas técnicas mostrou-se estratégica: enquanto a VC forneceu a base teórica para entender os mecanismos de oxidação, a VOQ permitiu a tradução desses conhecimentos em aplicações práticas sensíveis e robustas.

3.3. Parâmetros de validação e fatores técnicos interferentes

A eficácia das técnicas eletroquímicas na detecção de derivados anfetamínicos se apoia numa série de parâmetros analíticos e fatores técnicos que, em conjunto, determinam a sensibilidade, seletividade e aplicabilidade dos métodos. Entre os parâmetros de validação mais frequentemente reportados, destacam-se a sensibilidade, o limite de detecção (LOD), o limite de quantificação (LOQ), a linearidade da resposta, a reprodutibilidade e a seletividade frente a interferentes [35-37]. Nesse contexto, aspectos como a modificação da superfície do eletrodo, o tipo de sistema de análise utilizado, o meio eletrolítico e o pH da solução, desempenham papel fundamental na performance dos sensores. Tais fatores não apenas influenciam diretamente os sinais obtidos, mas também impactam na estabilidade, custo e viabilidade prática dos métodos. Os fatores técnicos relevantes dos estudos incluídos estão elucidados na **tabela 2** abaixo.

Tabela 2. Parâmetros eletroquímicos e modificações de eletrodos em diferentes estudos.

Ref	Meio eletrolítico	pH	Sistema de análise	Modificação do eletrodo	LOD (nM)	LOQ (nM)
[11]	Hidróxido de sódio 0,3 M	8-12	Eletrodo de pasta de carbono modificado (WE), CE de Pt e RE de Ag/AgCl	Eletrodo modificado de polímero impresso em nanoescala	0,83	2,7
[12]	Tampão Fosfato Salina (PBS) 0,05 M	7,4	Eletrodo de carbono vítreo modificado (WE), CE de Pt e RE de Ag/AgCl	Nanofibras eletrofiadas conjugadas com anticorpos	0,0469	0,157
[26]	Tampão Fosfato Salina (PBS) ~0,15 M	7,4	Eletrodo de ouro modificado (WE), CE de Pt e RE de Ag/AgCl	Aptasensor eletroquímico por modo single-on baseado na competição com DNA complementar	0,88	ND
[27]	Tampão Fosfato Salina (PBS) 0,0005 M	12,0	Eletrodos descartáveis serigrafados em grafite		16.660	50.000
[28]	Britton Robinson (BR) 0,4 M	~6,0	Eletrodo de carbono vítreo modificado (WE), CE de Pt e RE de calomelano saturado	Membrana de poliarginina simples	0,033	ND

[29]	Tampão Fosfato Salina (PBS) 0,1 M	7,0	Dispositivo eletroquímico de análise de papel (EPAD) composto CE e WE feitos de tinta de carbono condutora	Nanorods de óxido de zinco sintetizados hidrotérmicamente	100	ND
[30]	Solução de cloreto de potássio (KCl)	5,0 e 12,0	Eletrodos serigrafados personalizados modificados	Sensor microfluídico duplo para perfil eletroquímico enriquecido	ND	ND

Fonte. Autoria Própria (2025).

O desenvolvimento de técnicas voltamétricas para ensaio eletroquímico de derivados anfetamínicos é um desafio devido à fraca eletroatividade desta droga. Sendo assim, o sistema de análise eletroquímica escolhido para as medições, pode ser considerado um influenciador nos resultados obtidos para a caracterização. Em 57,15% (n=4) dos estudos os autores optaram por utilizar o clássico sistema de três eletrodos, com variação no material do eletrodo de trabalho, mas mantendo como contra-eletrodo o fio de platina e como eletrodo de referência o de Ag/AgCl. Assim como, a modificação de eletrodos é uma preparação essencial para melhorar a sensibilidade e seletividade dos métodos voltamétricos. Dentre os estudos selecionados para esta revisão sistemática, 85,71 % (n=6) optaram pela modificação explorando diferentes estratégias.

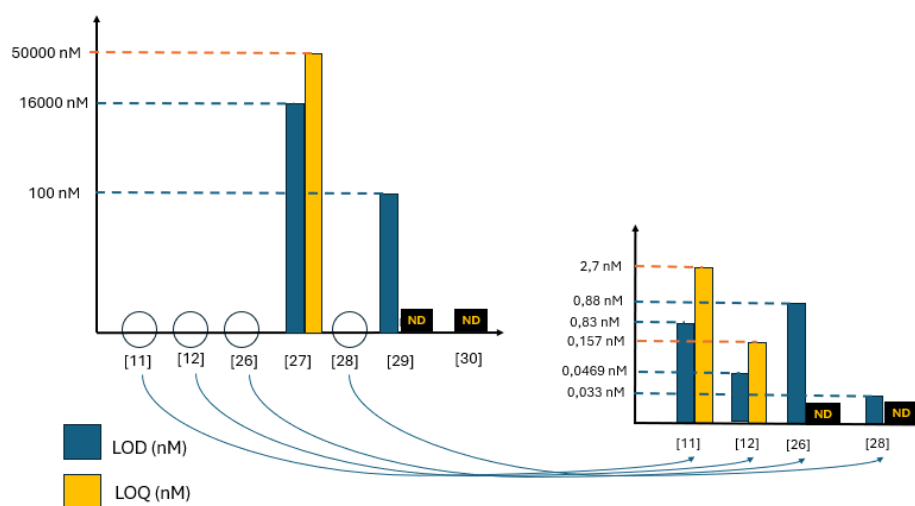
Outro fator importante é a solução eletrolítica e o impacto do pH do meio, que a escolha do pH e do eletrólito suporte são duas variáveis que exerce impacto direto sobre a resposta eletroquímica de derivados anfetamínicos, principalmente em função da natureza funcional dessas moléculas. Em meio ácido, a protonação de grupos amina pode dificultar a oxidação direta, ao passo que, em pH mais alcalino, a desprotonação tende a favorecer a transferência de elétrons, podendo, contudo, comprometer a estabilidade do sinal analítico. A faixa de pH ideal geralmente varia entre 7,0 e 9,0, sendo dependente do tipo de eletrodo utilizado e do modificador de superfície [11].

A análise da literatura mostra uma ampla gama de condições eletrolíticas adotadas, incluindo o uso de tampão fosfato salino (PBS) em diferentes concentrações e pH [26,27] até sistemas mais alcalinos com hidróxido de sódio [12] ou o tampão Britton-Robinson [28]. Alguns estudos também utilizaram duas faixas distintas de pH para o mesmo sistema [30], que aplicaram pH 5,0 e 12,0, indicando a avaliação da robustez frente à variação do meio. A manutenção da sensibilidade e resolução dos picos nessas condições demonstra a importância de validar a estabilidade do sinal em diferentes ambientes eletroquímicos.

De modo geral, foram utilizados os meios à base de sais, especialmente o PBS e o KCl, e foram aplicados em faixas de pH de 6 a 12, compatíveis com a estabilidade da molécula analisada. O tampão Britton-Robinson (BR), diferentemente dos demais, é derivado de ácidos fracos mistos, e foi aplicado no pH 6. O eletrólito também afeta a condutividade da solução e a estabilidade do potencial de referência. Tampões como PBS são amplamente utilizados pela compatibilidade com amostras biológicas, enquanto sistemas como Britton-Robinson oferecem maior amplitude de pH. Assim, a seção a seguir, abordará a relação de alguns dos parâmetros de validação reportados nos estudos selecionados, com certas escolhas técnicas que influenciam na qualidade e otimização nas análises eletroquímicas.

3.3.1. Limite de detecção e quantificação (LOD/LOQ) em diferentes sistemas de análise

No conceito de validação do método analítico, a sensibilidade expressa a razão entre a inclinação da curva analítica e o desvio padrão do sinal analítico, ou seja, a capacidade do método de analisar a presença de uma substância, demonstrando variação de acordo com a concentração do analito e apresentando uma faixa linear coerente e concisa. Apesar de associado com a sensibilidade, o LOD representa a menor concentração que uma substância pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada com precisão. Já o LOQ avalia a menor concentração do analito que pode ser quantificada com precisão e exatidão aceitáveis [38]. Tendo em vista que quanto mais baixos os valores de LODs e LOQs, mais eficiente se torna o método para aplicar em um dispositivo de análise toxicológica, que pode ser in loco e não exigir parâmetros tão baixos e sensíveis, ou in vivo e necessitar de alta sensibilidade, seletividade e especificidade para detectar substâncias em níveis séricos [39,40]. Os artigos incluídos identificaram LODs que variaram entre 0,033 - 16.700 nM e LOQs entre 0,157 - 50.000 nM, como representado na [figura 4](#) abaixo.



“ND” (não determinado/ dados não disponíveis)

Figura 4. Análise ilustrativa dos limites de detecção e quantificação apresentados pelos estudos incluídos.

Fonte: Autoria própria (2025).

O estudo realizado por [11] apresenta o valor mais alto de LOD de 16660 nM, com a utilização de eletrodos descartáveis serigrafados em grafite para detecção qualitativa de metanfetamina com objetivo na aplicação em fiscalização de cargas. Acompanhando o LOD, o estudo apresenta um LOQ muito alto de 50000 nM, o que sugere também menor precisão em baixas concentrações. Por outro lado, apenas [11] não realizaram alterações, mas puderam comprovar que eletrodos de grafite sem modificação podem ser eficazes para detecção de MA em amostras de rua, principalmente em cenários práticos, que são exigidos na rotina pericial. Isso foi justificado em outro estudo do mesmo grupo, com LOD de 300 nM, que propôs um sensor para testes rápidos em amostras apreendidas, onde o teor de droga é alto e as soluções com altas concentrações [21]. Contudo, vale destacar em caráter analítico que, embora sejam descartáveis e acessíveis, possuem menor área ativa, o que pode refletir em menor condutividade elétrica [41,42]. Isso demonstra a importância da escolha do material e da modificação da superfície na detecção eletroquímica.

No trabalho de [29] incorporaram nanobastões de óxido de zinco (ZnONRs) em um dispositivo eletroquímico de análise de papel (EPAD), que trata-se de uma plataforma analítica baseada em papel por padronização de cera que integra eletrodos condutores, consistindo em dois sistemas de eletrodos com contraeletrodo (CE) e eletrodo de trabalho (WE) feitos de tinta de carbono condutora para análise de MDMA. O estudo de [29] apresenta valor alto de LOD, de 100 nM, porém significativamente menor que o valor obtido por [11]. Assim, os métodos utilizados por [29] e [11] demonstram sensibilidades muito inferiores, o que pode limitar sua aplicabilidade no rastreamento de baixas concentrações (*in vivo*).

Outro estudo com EPAD modificado para detecção de metanfetamina obteve também um alto valor de LOD de 670 nM [41]. Então, apesar da modificação no dispositivo ser com materiais diferentes, o estudo de [29] ainda apresenta um LOD inferior (maior sensibilidade). Essa associação reforça a ideia de que EPADs são altamente dependentes da modificação da superfície e do tipo de analito para alcançar melhores sensibilidades. Uma revisão

dos últimos 10 anos sobre dispositivos analíticos baseados em papel microfluídico para análise farmacêutica destaca que o LOD do EPAD tende a ser mais elevado em comparação a outros métodos, como eletrodos de carbono vítreo ou modificados, devido a características estruturais e materiais empregados em sua fabricação, que ampliam a margem de possível instabilidade do sistema [42]. Isso sugere que apesar da elevada área de superfície do sistema e a biocompatibilidade do ZnO facilitar a transferência de elétrons e amplificar o sinal eletroquímico do MDMA sua aplicação se torna mais restrita.

Um sistema clássico de três eletrodos com CE de platina e RE de Ag/AgCl, foi relatado na maioria dos estudos incluídos que também apresentaram os menores limites de detecção, o que sugere que essa configuração de eletrodo de carbono vítreo com modificação através de nanoestruturas, é altamente eficiente para detecção em níveis de concentrações muito baixos. No caso dos artigos de [12, 27], ambos apresentaram limites de detecção semelhantes de 0,83 nM e 0,88 nM, respectivamente. O estudo [12] também apresenta um LOQ baixo (2,7 nM), demonstrando boa resposta de condutividade. Vale ressaltar que o material utilizado no estudo de [12], o eletrodo de pasta de carbono apresentou resultados equivalentes ao eletrodo de ouro utilizado por [27], que geralmente é favorecido pela melhor estabilidade eletroquímica e condutividade elétrica. Evidenciando a capacidade do material derivado de carbono frente ao metálico como ouro, um estudo comparou os resultados analíticos de eletrodos de ouro e carbono para detecção de arsênio, que destacou respostas mais eficazes com a utilização dos eletrodos baseados em pasta de carbono e um limite de detecção suficientemente baixo para ter valor analítico [45].

Então, apesar do material de pasta de carbono ser mais susceptível à degradação e ter uma maior variabilidade na resposta, o material da modificação escolhido pode ser ajustado para ampliar a superfície ativa e compensar sua menor condutividade em relação ao ouro. Com isso, a abordagem escolhida no estudo [12] desenvolveu um sensor modificado com polímero molecularmente impresso (PMI) incorporado com nanotubos de carbono de

parede múltipla (MWCNTs). O trabalho demonstrou que a combinação de PMI específico para MA com MWCNTs proporciona reconhecimento molecular altamente específico, aumento da área superficial efetiva e melhoria na transferência de carga, resultando em excelente seletividade contra interferentes estruturais como a efedrina. Já o biossensor proposto por [27] foi baseado em aptâmeros anti-MAMP imobilizados em eletrodos de ouro. A funcionalização adicional utilizando mercapto-hexanol (MCH) otimizou a orientação dos aptâmeros, facilitando a competição entre MAMP e DNA complementar (cDNA).

Embora ambas as abordagens tenham o objetivo principal de melhoramento da resposta eletroquímica, o estudo [12] propõe um sistema robusto e estável baseado em reconhecimento artificial, enquanto o sensor de [27] se destaca pela afinidade biológica e pela dinâmica de interação molecular, sendo mais adequado para aplicações clínicas ou biológicas. Apesar das abordagens terem uma base metodológica divergente, ambos os sensores coincidem pela utilização de estratégias de reconhecimento molecular específicas para o analito-alvo (MA ou MAMP) oportunizado pelas tecnologias modernas.

No estudo de [28] propuseram um sensor baseado em poli-L-arginina (P-L-arg) para detecção de MDMA e MDA, e apresentou o menor limite de detecção, com 0,033 nM, indicando alto desempenho. O segundo melhor é [26], com 0,0469 nM, também mostrando excelente desempenho através de polímeros condutores por meio de uma combinação de polifluoreto de vinilideno (PVDF), e polietilenimina (PEI), contendo grupos amina primários para funcionalização. As nanofibras foram produzidas por eletrofiação, e a estrutura nanofibrosa permitiu maior imobilização de biomoléculas e facilitou a difusão de analitos. Além de ter obtido um valor de LOD que estabelece a capacidade do método, o estudo de [26] apresenta o menor valor de LOQ (0,157 nM) o que indica excelente precisão analítica. Ambos os estudos são recentes e alinhados com a tendência atual da tecnologia analítica, que busca aprimorar a sensibilidade dos métodos eletroquímicos, reduzindo os limites de detecção e quantificação para níveis cada vez mais baixos. Coincidem por utilizarem eletrodos de carbono vítreo (GCE) como WE, o que sugere que esse material, independentemente de modificações, oferece um sistema eficaz para detecção em níveis ultrabaixos de concentração.

Apesar da variação nos tipos de eletrodo de referência utilizados entre os estudos, não foram observadas diferenças significativas na sensibilidade ou na resposta do sinal eletroquímico. O estudo que obteve os menores valores de LOD e LOQ empregou o eletrodo de calomelano saturado (SCE), um tipo menos comum em comparação ao eletrodo de Ag/AgCl, que foi amplamente utilizado nos demais trabalhos com sistema de três eletrodos. Isso sugere que, embora a escolha do eletrodo de referência possa impactar aspectos como estabilidade de potencial, ela não foi determinante para a performance analítica observada nos parâmetros de sensibilidade entre os estudos analisados.

Corroborando os achados desta revisão, embora não tenha sido incluído entre os estudos selecionados, uma análise realizada também em eletrodo de carbono vítreo sem modificações para fármacos anticâncer descreveu baixíssimos valores de LOD (0,18 e 0,58 nM) e LOQ (1,10 e 3,65 nM), o que destaca a capacidade do material em alcançar detecções sensíveis devido à sua boa condutividade e às condições possivelmente aplicáveis a um sensor de detecção em fluidos biológicos [44]. Dos estudos analisados, apenas 42,86% (n=3) reportaram o limite de detecção (LOD) e o limite de quantificação (LOQ), a omissão em grande parte dos trabalhos avaliados evidencia uma fragilidade metodológica e aponta para a necessidade de maior rigor na apresentação dos dados, especialmente em estudos que se propõem a desenvolver ou avaliar sensores voltamétricos.

No estudo [30] utilizaram eletrodos serigrafados (SPEs), semelhante ao artigo [11] que forneceu o valor de LOD menos sensível, contudo, modificado com poli(anilina) (PANI) para medições potenciométricas de pH em um sistema microfluídico, e com isso abordando um tipo de modificação com a mesma base teórica que os valores de LODs mais eficientes. A PANI mostrou resposta rápida, garantindo o ajuste preciso do pH para a análise de drogas ilícitas [30]. Apesar de tudo, a referência [30] sequer mencionou o LOD ou LOQ, com isso entende-se que a análise priorizou o controle da condição analítica (pH). A falta dessas informações limita a avaliação da confiabilidade quantitativa dos resultados, assim como também impede conclusões assertivas relacionadas à detecção, uma vez que o LOD atende a objetivos qualitativos [47].

3.3.2. Seletividade, especificidade e recuperação nos diferentes tipos amostrais

O termo seletividade, frequentemente utilizado como sinônimo de especificidade, define a capacidade do método em detectar o analito de interesse na presença de componentes que possam interferir na sua determinação. Já a especificidade refere-se à capacidade de detectar exclusivamente o analito alvo em uma amostra. Embora conceitualmente distintos, esses parâmetros são intrinsecamente relacionados na prática analítica [38]. Os parâmetros de especificidade e seletividade podem ser atribuídos aos métodos quando a substância de interesse é detectada em meio a outras substâncias através da análise de misturas ou num meio complexo como em fluidos biológicos. Ao decorrer desse tópico, adotaremos uma abordagem integrada para sua avaliação, interpretando-os em conjunto conforme a terminologia utilizada em cada estudo incluído e envolvendo com os demais fatores. Nos estudos analisados foram relatadas análises acerca da especificidade e seletividade através de misturas de substâncias e em fluidos biológicos, que também foi avaliado com a recuperação dos analitos no meio. Essa classificação está representada na [figura 5](#).

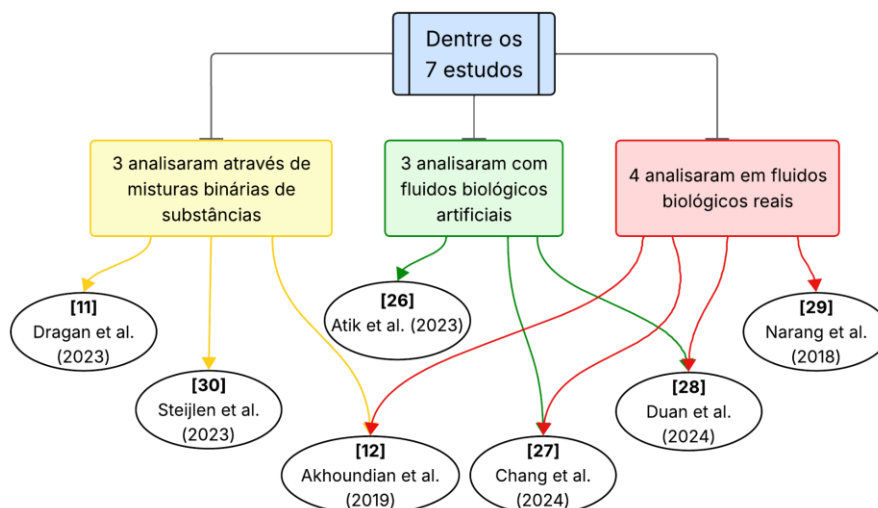


Figura 5. Classificação dos estudos segundo tipo de amostra e abordagem analítica.
Fonte: Autoria própria (2025).

No estudo de [11], a seletividade do método em relação ao MA foi avaliada pela análise de misturas binárias com outras drogas ilícitas. No caso, a VOQ discriminou adequadamente a MA frente a substâncias interferentes, mas com influência principalmente da concentração, que quando mais baixas (0,5 mM), o sinal da MA não pode ser distinguido do MDMA, mefedrona e cetamina, devido à sobreposição de picos eletroquímicos. Em contrapartida, adulterantes como cafeína, creatina e paracetamol não impediram a detecção da MA nessa concentração, com exceção do levamisol, que suprimiu completamente seu sinal eletroquímico. Em 7,5 mM, a MA apresentou um deslocamento catódico de cerca de 0,3 V, tornando-se distinguível mesmo na presença de interferentes, embora ainda houvesse supressão parcial por paracetamol e sobreposição com heroína.

Seguindo linha de pesquisa similar, [30] também testaram amostras apreendidas (cocaína, heroína, MDMA e MA), porém utilizando sistema microfluídico contendo interferentes como paracetamol, lidocaína e levamisol. Misturas binárias equimolares de MA a 1 mM não permitiram a detecção do pico característico da droga, mas a 7,5 mM o sinal foi visível mesmo na presença de cafeína. Em mistura com paracetamol, o pico também não aparece a 1 mM, mas torna-se detectável quando o paracetamol é reduzido a 0,75 mM, proporção compatível com apreensões reais. Esses resultados indicam que a seletividade do método depende fortemente da concentração da amostra e da natureza dos interferentes presentes. Já [12] avaliou inicialmente o perfil eletroquímico de substâncias semelhantes com sinal parecido, mas com intensidades diferentes e em seguida verificou a seletividade com as respostas mais evidentes. Entre os possíveis interferentes testados, efedrina e ritalina não impactaram o sinal eletroquímico dos derivados anfetamínicos. Já o tramadol que individualmente apresentou sinal mais positivo que a MA, quando avaliados em mistura promoveu supressão parcial do sinal do MA, por adsorção inespecífica. A seletividade foi recuperada quando a mesma mistura foi avaliada após o uso de eletrodo modificado por PMI.

Além das análises com interferentes isolados, os estudos [12, 27-29] avaliaram o desempenho do sensor em meios simulados e em matrizes biológicas complexas, como: urina, soro humano, saliva, suor e cabelo e [26] empregou apenas fluidos sintéticos para abordagem. O grupo de [12] ainda demonstrou um método com alta eficiência na recuperação da MA em diferentes matrizes biológicas, com valores entre 92,8% e 104,6%, indicando excelente aplicabilidade para análise forense e clínica. Em amostras de urina, a recuperação variou de 94,2% a 96,0%, enquanto nas amostras de soro, os valores foram de 92,8% a 104,6%, todos dentro dos parâmetros desejáveis. A variação apresentou-se baixa, evidenciando boa repetibilidade. Além disso, os resultados do sensor foram comparáveis aos obtidos por HPLC, validando sua confiabilidade e eficácia em fluidos biológicos.

Amostras biológicas costumam exigir etapas de pré-tratamento para minimizar interferências, enquanto amostras sólidas demandam extração adequada. A análise em matrizes biológicas complexas apresenta desafios específicos que foram abordados de maneira distinta nos estudos, sendo em alguns casos meios biológicos simulados. Como [26] que validou sua abordagem com PVDF-PEI/Anti-METH pela detecção de METH em amostras artificiais de suor e lágrima artificial, demonstrando a viabilidade de aplicação em fluidos não-invasivos. Com isso, observaram excelente desempenho em lágrima artificial com recuperação de 102,05% e suor artificial com recuperação de 101,65%, mesmo com presença de potenciais interferentes como uréia e ácido úrico.

O trabalho [27] inicialmente testou o eletrodo modificado com aptâmero num meio artificial com possíveis adulterantes, adicionando substâncias potencialmente interferentes em concentrações significativamente superiores à da MAMP. Os interferentes avaliados incluíram íons inorgânicos como K^+ , Na^+ , Cl^- , NO_3^- , Zn^{2+} e Fe^{3+} , bem como moléculas orgânicas biologicamente relevantes como nicotina, cocaína, ácido úrico, cisteína, glicose e sacarose. Os resultados revelaram que nenhuma dessas substâncias interferiu significativamente na resposta eletroquímica

associada à MAMP, indicando que a variação do sinal da corrente frente aos interferentes foi mínima em comparação à resposta da metanfetamina pura. Essa alta seletividade é atribuída à presença de aptâmeros específicos para MAMP no sensor, que proporcionam um reconhecimento molecular altamente específico. Em seguida, na aplicação do método para detecção em amostras reais, os autores relataram recuperações entre 96,3% – 107% para metanfetamina (MAMP) em urina, após as etapas de filtração com membrana de 0,45 µm e posterior diluição em tampão PBS pH 7,4. Para amostras de saliva, apenas a filtração foi necessária. A técnica de voltametria de onda quadrada (VOQ) manteve a resposta eletroquímica inicial e demonstrou robustez frente a possíveis interferentes, como glicose e ácido úrico.

Semelhante a isso, [28] verificou a seletividade de PL-arg/GCE com adição de interferências como Na⁺, K⁺, Mg²⁺, glicose (Glu), ácido ascórbico (Vc), dopamina (DA), ácido úrico (UA) e cetamina (KT) para detecção de MDMA e MDA através do método VOQ, que em condições normais podem afetar a determinação em fluidos corporais humanos. Os resultados se mantiveram como o anterior [27], revelando consistência entre os valores de misturas contendo fatores de interferência de alta concentração e os de MDMA ou MDA puros. Na análise de amostras biológicas, o método permitiu a detecção de MDMA em cabelo após lavagem e extração com metanol, com recuperações variando entre 93 – 101%. Para amostras de urina, foi realizada filtração por membrana de 0,45 µm seguida de diluição em tampão fosfato (PBS), resultando em recuperações de 89 – 101,4%. Além disso, o uso de poli-L-arginina como modificador demonstrou boa seletividade frente a interferentes endógenos, contribuindo para a especificidade do sistema analítico.

Pode-se observar que [27,28] adotaram protocolos similares para urina com filtração em 0,45 µm e diluição em PBS, sem necessidade de extração orgânica. Essa abordagem minimalista contrasta com o tratamento exigido para cabelo através da trituração e extração com metanol, evidenciando que a escolha do pré-tratamento depende criticamente da matriz analisada. Portanto, sugere-se que a boa seletividade está diretamente associada com uma modificação do eletrodo para ser alvo específica, visto que os dois estudos investiram em modificações que utilizem reconhecimento molecular e interação eletrostática. Outro estudo externo aos selecionados [48], afirma que os parâmetros de sensibilidade, especificidade e eficiência de biossensores eletroquímicos podem ser ampliados aplicando diversas modificações, entre elas nanotubos de carbono (CNTs), nanopartículas metálicas/poliméricas (NPs), ácidos nucleicos, aptâmeros e anticorpos, o que corrobora nosso achado analítico.

Em contrapartida, [29] validou a seletividade do EPAD para a detecção de MDMA em suor através da adição de concentrações conhecidas da substância para posterior análise. As amostras foram preparadas e diluídas em PBS 0,1M pH 7. Além disso, nenhuma extração complexa foi necessária pois o EPAD/ZnONRs mostrou seletividade mesmo em matrizes biológicas demonstrando recuperações analíticas consistentes (90–95%) e precisão elevada, evidenciando a aplicabilidade do método em fluidos biológicos, onde a presença de interferentes pode desafiar a análise.

Portanto, a associação entre uma alta recuperação em amostras biológicas e alta seletividade em misturas de substâncias, baixa variabilidade e detecção eficaz confirma o potencial dos métodos eletroquímicos para aplicações forenses e clínicas. A utilização de VC e VOQ, aliada à modificação de eletrodos, mostrou-se robusta para a análise de derivados anfetamínicos em diferentes matrizes, desde fluidos biológicos até amostras de rua complexas.

4. CONCLUSÕES

A análise comparativa dos trabalhos permitiu estabelecer importantes conclusões sobre o emprego de técnicas voltamétricas para determinação de anfetaminas e derivados, com implicações tanto para pesquisas básicas quanto para aplicações analíticas. Os resultados demonstram inequivocamente a complementaridade entre VC e VOQ, pois enquanto a VC se mostra indispensável para estudos mecanísticos, permitindo a determinação de parâmetros fundamentais como potenciais de oxidação, coeficientes de transferência de carga e mecanismos reacionais, a VOQ destaca-se como técnica analítica quantitativa por excelência, oferecendo sensibilidade superior e menor limite de detecção.

Particularmente relevante é a constatação de que a modificação eletrolítica pode proporcionar ganhos significativos em sensibilidade, embora possa haver maior complexidade preparativa. Em contrapartida, evidenciou-se que eletrodos não modificados, quando associados a estratégias de otimização como ajuste de pH e tratamento catódico, são perfeitamente viáveis para aplicações forenses rotineiras, com desempenho analítico adequado e excelente concordância com métodos cromatográficos de referência. Ademais, no que concerne à análise de diferentes matrizes amostrais, os estudos convergem em demonstrar que fluidos biológicos como urina e saliva requerem preparo mínimo (filtração e diluição); matrizes sólidas (cabelo, amostras apreendidas) demandam protocolos mais elaborados e a presença de interferentes pode ser eficientemente contornada mediante estratégias específicas, como demonstrado no tratamento do problema do levamisol.

Portanto, estes trabalhos apontam para direções promissoras de pesquisa, incluindo desenvolvimento de protocolos padronizados para validação de métodos voltamétricos, integração de inteligência artificial para automação da análise de dados, exploração de novos materiais modificadores que conjuguem sensibilidade elevada com facilidade de preparo e adaptação dos sistemas para plataformas verdadeiramente portáteis e de baixo custo. Em síntese, os estudos analisados não apenas comprovam a maturidade das técnicas voltamétricas para determinação de anfetaminas, como também estabelecem parâmetros robustos para seu emprego em contextos analíticos diversos, desde monitoramento clínico até aplicações forenses, sempre com o rigor científico necessário para este tipo de determinação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Lista de Medicamentos Controlados*. Retirado em 20/05/2024, de <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/lista/arquivos-controlados/6549json-file-1>.
- [2] J.W. Lowdon; J.O. De Smet; K. Eersels; B. van Grinsven; T.J. Cleij. A molecularly imprinted polymer-based dye displacement assay for the rapid visual detection of amphetamine in urine. *Molecules* **25**: 5222-5238 (2020).
- [3] PubChem. *Compound Summary for CID 3007 (Amphetamine)*. Retirado em 20/05/2024, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3007>.
- [4] L.M.A. Melo; L.V. de Faria; T.A. Silva; M.H.P. da Silva; E.M. Richter; R.A.A. Munoz. Combined colorimetric and electrochemical screening method using 3D printed devices: Towards the selective detection of MDMA in forensic samples. *Electrochim. Acta* **483**: 144041-144050 (2024).
- [5] N. Milhazes; P. Martins; E. Uriarte; J. Garrido; F. Borges; O. Matos; E.M. Pinto. Electrochemical and spectroscopic characterization of amphetamine-like drugs: Application to the screening of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its synthetic precursors. *Anal. Chim. Acta* **596**: 231-241 (2007).
- [6] S. Weibel; L. Weiner; P. Nicastro; R. Prada; F. Hasler; P. Dayer; M. Aubry. Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *L'encephale* **46**: 30-40 (2020).
- [7] E. Furukawa; M. Bado; P. Tripp; R.A. Moreira; M. Kieling; R.G. Shavitt; E. Bramati. Methylphenidate modifies reward cue responses in adults with ADHD: An fMRI study. *Neuropharmacology* **162**: 107833-107843 (2020).
- [8] K.R. Teófilo; M.H.P. da Silva; E.M. Richter; R.A.A. Munoz. Electrochemical detection of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) using a boron-doped diamond electrode with differential pulse voltammetry: A simple and fast screening method for forensic analysis. *Microchem. J.* **157**: 105088-105095 (2020).
- [9] L.V. de Faria; T.A. Silva; M.H.P. da Silva; E.M. Richter; R.A.A. Munoz. Square-wave voltammetric discrimination of amphetamine-type stimulants MDA and MDMA in real-world forensic samples using 3D-printed carbon electrodes. *Electrochim. Acta* **429**: 141002-141012 (2022).
- [10] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *Relatório Mundial sobre Drogas 2023*. Retirado em 20/05/2024, de <https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/frontpage/2023/06/relatorio-mundial-sobre-drogas-2023-do-unodc-alerta-para-a-convergencia-de-criises-e-continua-expansao-dos-mercados-de-drogas-ilicitas.html>.
- [11] A.-M. Dragan; R. Sandulescu; A. Cristea; C. Cristea. Investigating the electrochemical profile of methamphetamine to enable fast on-site detection in forensic analysis. *Talanta* **255**: 124208-124216 (2023).
- [12] M. Akhoundian; F. Alirezapour; T. Alizadeh; M. Rahaie. Ultra-trace detection of methamphetamine in biological samples using FFT-square wave voltammetry and nano-sized imprinted polymer/MWCNTs-modified electrode. *Talanta* **200**: 115-123 (2019).
- [13] C.D. Lima; R.A.A. Munoz; E.M. Richter; T.A. Silva. A simple and selective screening method for the synthetic cathinone MDPT in forensic samples using carbon nanofiber-modified screen-printed electrodes. *Talanta* **269**: 125375-125383 (2024).
- [14] Y. Gao; H. Li; X. Zhang. Detection and adsorption of cathinone drug by magnesium oxide nanostructure: A DFT study. *Comput. Theor. Chem.* **1207**: 113507-113515 (2022).
- [15] N.R. Stradiotto; H. Yamanaka; M.V.B. Zanoni. *Electrochemical Sensors: A Powerful Tool in Analytical Chemistry*, Editora UFSCar, Brazil (2003) 150-180.
- [16] L.S. Oliveira; R.M. Takeuchi; A.L. Santos. Voltammetric analysis of cocaine using platinum and glassy carbon electrodes chemically modified with Uranyl Schiff base films. *Microchem. J.* **110**: 374-378 (2013).
- [17] S. Ren; J. Li; X. Wang; Y. Zhang. Perspective and application of modified electrode materials in electrochemical voltammetric sensors for drug analysis and detection. *Sens. Actuators A Phys.* **329**: 112821-112830 (2021).
- [18] J.P. Smith; J.P. Metters; O.B. Sutcliffe; C.E. Banks. Forensic electrochemistry applied to the detection of new psychoactive substances: Electroanalytical detection of synthetic cathinones and analytical validation in street samples. *Anal. Chem.* **86**: 9985-9992 (2014).
- [19] N. Elgrishi; K.J. Rountree; B.D. McCarthy; E.S. Rountree; T.T. Eisenhart; J.L. Dempsey. A practical beginner's guide to cyclic voltammetry. *J. Chem. Educ.* **95**: 197-206 (2018).
- [20] A. Tolun; Z. Altintas. Chemical sensing of food phenolics and antioxidant capacity, *Advanced Sensor Technology: Biomedical, Environmental, and Construction Applications*, Elsevier, United Kingdom (2023) 593-646. DOI: 10.1016/B978-0-323-90222-9.00004-2.
- [21] F. Truta; A.-M. Dragan; R. Sandulescu; C. Cristea. Electrochemical rapid detection of methamphetamine from confiscated samples using a graphene-based printed platform. *Sensors* **23**: 6193-6205 (2023).
- [22] Z. Khorablou; F. Shahdost-fard; M. Razmi; M.R. Akhgar. Recent advances in developing optical and electrochemical sensors for analysis of methamphetamine: A review. *Chemosphere* **278**: 130393-130403 (2021).
- [23] L.M.A. Melo; L.V. de Faria; T.A. Silva; M.H.P. da Silva; E.M. Richter; R.A.A. Munoz. Combined colorimetric and electrochemical screening method using 3D printed devices: Towards the selective detection of MDMA in forensic samples. *Electrochim. Acta* **483**: 144041-144050 (2024).
- [24] H. Donato; M. Donato. Steps for conducting a systematic review. *Acta Med. Port.* **32**: 227-235 (2019).
- [25] C.M. da C. Santos; C.A. de M. Pimenta; M.R.C. Nobre. The PICO strategy for constructing research questions and searching for evidence. *Rev. Latino-Am. Enferm.* **15**: 508-511 (2007).
- [26] G. Atik; M. Yavuz; S. Timur. Antibody-conjugated electrospun nanofibers for electrochemical detection of methamphetamine. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **15**: 24109-24119 (2023).
- [27] W. Chang; Y. Li; X. Zhang; L. Wang. An electrochemical aptasensor for methylamphetamine rapid

- detection by single-on mode based on competition with complementary DNA. *Sci. Rep.* **14**: 9279-9290 (2024).
- [28] S. Duan; Y. Li; X. Zhang. A simple polyarginine membrane electrochemical sensor for the determination of MDMA and MDA. *Anal. Biochem.* **688**: 115478-115486 (2024).
- [29] J. Narang; N. Chauhan; C.S. Pundir. Hydrothermally synthesized zinc oxide nanorods incorporated on lab-on-paper device for electrochemical detection of recreational drug. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* **46**: 1586-1593 (2018).
- [30] A.S.M. Steijlen; K. van der Hout; J. van der Velde; M. Odijk. Dual microfluidic sensor system for enriched electrochemical profiling and identification of illicit drugs on-site. *Anal. Chem.* **96**: 590-598 (2024).
- [31] F.H. Pilz; P. Kielb. Cyclic voltammetry, square wave voltammetry, or electrochemical impedance spectroscopy? Interrogating electrochemical approaches for the determination of electron transfer rates of immobilized redox proteins. *BBA Adv.* **4**: 100095-100104 (2023). PLIZ
- [33] D.P. Masemola; P.G. Ndungu; M. Maaza. Gold nanoparticles modified exfoliated graphite electrode as electrochemical sensor in the determination of psychoactive drug. *J. Environ. Sci. Health B* **55**: 455-461 (2020).
- [34] M. Masteri-Farahani; F. Askari. Design and photophysical insights on graphene quantum dots for use as nanosensor in differentiating methamphetamine and morphine in solution. *Spectrochim. Acta A* **206**: 448-453 (2019).
- [35] International Conference on Harmonisation (ICH). *Q2(R1) – Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*, ICH, Switzerland (2005) 1-15.
- [36] Eurachem. *The Fitness for Purpose of Analytical Methods: A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics*, 2nd ed., Eurachem (2014) 1-60.
- [37] A. Shrivastava; V.B. Gupta. Methods for the determination of limit of detection and limit of quantitation of the analytical methods. *Chronicles Young Sci.* **2**: 21-25 (2011).
- [38] N.M. Brito; E.G. Amaral; J.L. Rodrigues. *Validação de Métodos Analíticos: Estratégia e Discussão*. Retirado em 20/05/2024, de <https://www.scielo.br/j/pesticidas/a/>.
- [39] Moulahoum H, Ghorbanizamani F. The LOD paradox: When lower isn't always better in biosensor research and development. *Biosensors and Bioelectronics*. 15 de novembro de 2024;264:116670.
- [40] Rosendo LM, Antunes M, Simão AY, Brinca AT, Catarro G, Pelixo R, et al. Sensors in the Detection of Abused Substances in Forensic Contexts: A Comprehensive Review. *Micromachines*. dezembro de 2023;14(12):2249.
- [41] O.D. Renedo; M.A. Alonso-Lomillo; M.J.A. Martínez. Recent developments in the field of screen-printed electrodes and their applications in environmental analysis. *Anal. Chim. Acta* **598**: 1-17 (2007).
- [42] K.C. Honeychurch; J.P. Hart. Screen-printed electrochemical sensors for monitoring metal pollutants. *Trends Anal. Chem.* **22**: 456-469 (2003).
- [43] N. Anzar; M. Suleman; M. Kumar. Paper-based electrodes decorated with silver and zinc oxide nanocomposite for electrochemical sensing of methamphetamine. *Sensors* **23**: 5519-5530 (2023).
- [44] W. Khamcharoen; P. Rattanasat; O. Chailapakul. *Recent Developments in Microfluidic Paper-based Analytical Devices for Pharmaceutical Analysis*. Retirado em 20/05/2024, de <http://www.eurekaselect.com>.
- [45] A.O. Simm; C.E. Banks; R.G. Compton. A comparison of different types of gold-carbon composite electrode for detection of arsenic(III). *Anal. Bioanal. Chem.* **381**: 979-985 (2005).
- [46] K. Tyszczyk-Rotko; M. Bęczkowska; I. Grabowska. First voltammetric analysis of two possible anticancer drug candidates using an unmodified glassy carbon electrode. *Sci. Rep.* **14**: 17306-17316 (2024).
- [47] D.A. Armbruster; T. Pry. Limit of Blank, Limit of Detection and Limit of Quantitation. *Clin. Biochem. Rev.* **29**: S49-S52 (2008).
- [48] P. Lakhera; M. Kumar; R. Kumar. Recent developments and fabrication of the different electrochemical biosensors based on modified screen printed and glassy carbon electrodes for the early diagnosis of diverse breast cancer biomarkers. *Mater. Today Chem.* **26**: 101129-101140 (2022).