

1 Introdução

1.1 Voltametria

As técnicas eletroanalíticas se baseiam em processos eletrolíticos - processo em que uma determinada reação química é forçada a ocorrer devido à aplicação de uma diferença de potencial elétrico em um eletrodo.

A voltametria é um exemplo de técnica eletroanalítica onde se obtém informações sobre a espécie química de interesse e que podem ser qualitativas (valor do potencial de pico, número de pulsos, posição relativa entre pulsos de oxidação e de redução, etc) ou quantitativas (a corrente de pico, largura de pulso, etc). Esses dados são obtidos a partir do registro de curvas corrente-potencial, feitas durante a eletrólise da espécie química. Para que um analito seja determinado por voltametria, é imprescindível que a espécie a ser determinada seja eletroativa. Ou seja, a espécie química deve oxidar-se ou reduzir-se em uma região de potencial aplicado na qual a transferência de elétrons seja favorável termodinamicamente ou cineticamente, criando-se um fluxo de elétrons na interface eletrodo-solução, ou seja, corrente elétrica. A força motriz para a ocorrência da reação eletroquímica é o potencial aplicado no eletrodo de trabalho. Na medida em que o potencial se torna mais negativo (varredura catódica), a energia dos elétrons aumenta e o eletrodo se torna uma fonte de elétrons o que provoca um fluxo de elétrons do eletrodo para a solução (corrente de redução), favorecendo a redução da espécie eletroativa na interface solução/eletrodo. Para potenciais mais positivos, a energia dos elétrons diminui favorecendo a oxidação da espécie eletroativa (varredura anódica) (Bard, Faulkner, 2001). A célula eletroquímica é constituída do eletrólito suporte e de pelo menos dois eletrodos, sendo um deles o eletrodo de trabalho e outro eletrodo com superfície relativamente muito maior (Figura 1). Por causa dessa diferença em área, o eletrodo de trabalho se polarizará, assumindo o potencial aplicado, de modo que a corrente que flui através dele seja proporcional à concentração da espécie eletroativa. Em contrapartida, o outro eletrodo, por possuir maior superfície, não se polarizará e seu potencial se manterá constante

ao longo do processo. Em uma célula de dois eletrodos, o potencial é aplicado no eletrodo de trabalho frente ao eletrodo de referência, porém, este tipo de célula obriga a utilização de eletrodos de referência com áreas relativamente grandes, para que mantenham o potencial constante durante a aplicação de potencial. Devido à passagem de corrente através do eletrodo de referência e reações que ocorrem no mesmo, as medições de sinal analítico seriam afetadas, uma vez que esta corrente se aproximaria do valor da corrente de difusão. Para resolver estas limitações das células de dois eletrodos, a célula de três eletrodos foi desenvolvida (Wang, 2006). O terceiro eletrodo é chamado de eletrodo auxiliar, e é introduzido na célula voltamétrica de modo a assegurar que a corrente produzida no sistema não interfira no potencial constante do eletrodo de referência. Desse modo, o potencial é aplicado entre o eletrodo de trabalho e o de referência e a corrente passará entre o eletrodo de trabalho e o auxiliar. Assim, o eletrodo de referência realizará o seu papel sem interferências, que é o de manter o seu potencial constante durante as medições. O eletrodo de trabalho é comumente feito de um material inerte, como ouro, platina, mercúrio ou carbono. Alternativamente, outros materiais podem ser utilizados, sendo o mercúrio o eletrodo clássico e que pode ser usado de modo estático ou em fluxo de gotas. Quando o eletrodo de trabalho é constituído de um capilar por onde passa um fluxo contínuo de mercúrio em forma de gotas (eletrodo gotejante de mercúrio), a técnica é chamada de polarografia. O potencial aplicado e a corrente resultante são registrados simultaneamente e o registro obtido de potencial versus corrente é chamado de voltamograma (com eletrodos estáticos).

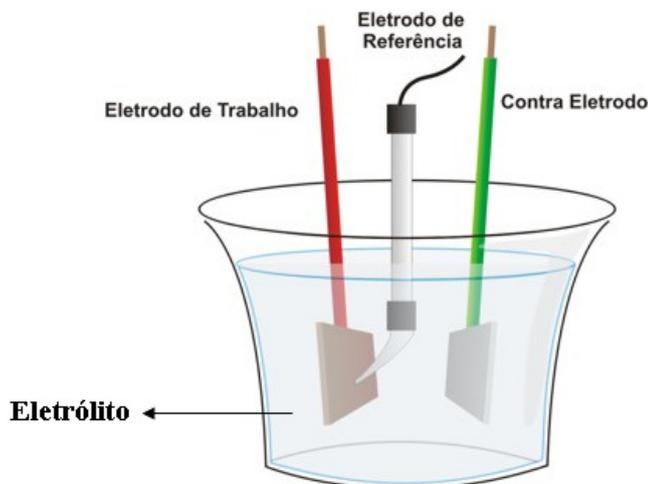


Figura 1 – Célula eletroquímica

A técnica voltamétrica se baseia nos fenômenos que ocorrem na interface entre a superfície do eletrodo de trabalho e a camada de solução adjacente a esta superfície. Para entender os processos que ocorrem no eletrodo de trabalho, se faz necessário considerar o transporte das espécies até a superfície do eletrodo e a reação eletroquímica que ocorre no eletrodo de trabalho. Assim, a velocidade com que uma reação ocorre na superfície do eletrodo é governada por processos como: transferência da espécie eletroativa do corpo da solução para a interface eletrodo-solução (transferência de massa), transferência de elétrons na superfície do eletrodo (transferência de carga) e reações químicas que sucedem ou precedem a transferência de elétrons.

- **Transferência de massa**

A transferência de massa da solução até a superfície do eletrodo deve ser constante. Se isto não ocorrer, a concentração da espécie eletroativa na superfície do eletrodo de trabalho diminui rapidamente e a relação com a concentração do analito no seio da solução não será satisfeita. Existem três formas pela qual a transferência de massa pode ser feita: migração, convecção e difusão. Na migração, sob a influência de um potencial aplicado, os íons em solução tendem a se mover para reduzir a diferença de potencial, isto é, os cátions tendem a migrar para o catodo e os ânions para o anodo criando uma corrente de migração. Este tipo de corrente traz problemas no processo de quantificação por voltametria. No entanto, essa corrente pode ser minimizada ao

se adicionar grandes concentrações de outros íons (eletrólitos de suporte) que não são reduzidos no eletrodo. Assim, nestas condições, a corrente de migração não contribui apreciavelmente para a corrente-limite. O eletrólito suporte é adicionado em excesso de pelo menos 100 vezes as concentrações esperadas para os íons eletroativos, de modo que apenas uma pequena fração da corrente de migração seja devido aos íons sob análise.

O outro processo de transferência de massa é a convecção, que é o transporte de espécies carregadas para a superfície do eletrodo por meios mecânicos como a agitação da solução ou do próprio eletrodo. A transferência de massa por convecção afeta a corrente-limite, podendo ser minimizado ao se manter o sistema sem agitação. Assim sendo, em voltametria, cuja medição de sinal é feita em regime de não-agitação e em meio com eletrólito suporte, o transporte de massa é feito basicamente por difusão, que é o movimento espontâneo da espécie química devido à formação de gradiente de concentração entre a superfície do eletrodo e o seio da solução pela aplicação ao eletrodo de trabalho de um potencial tal que as espécies eletroativas situadas na imediata vizinhança do eletrodo se oxidam ou reduzam. Nessa condição, a corrente resultante é chamada corrente de difusão (i_d), ou seja, a corrente limite é idêntica à corrente de difusão. A corrente limite é a corrente que passa através de uma célula voltamétrica ou polarográfica.

A relação entre a corrente de difusão e a concentração da espécie eletroativa em solução é obtida através da equação de Ilkovic mostrada na equação (1) (Sawyer & Sobkowiak, 1995).

$$i_d = 706nD^{1/2}m^{2/3}t^{1/6}C \quad (1)$$

Onde: i_d = corrente de difusão média (μA) durante o tempo de vida da gota; n = número de elétrons; m = velocidade da vazão de mercúrio através do capilar de vidro (mg s^{-1}); t = tempo de gota (s); C = concentração em mmol L^{-1} ; D = constante ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$), conhecida como coeficiente de difusão da espécie a ser reduzida ou oxidada.

• Transferência de carga

A transferência de carga e as reações eletródicas ocorrem na interface eletrodo-solução, gerando corrente elétrica. A corrente total é constituída de duas componentes. Uma delas é dita faradáica (denominada assim por que segue a lei de Faraday) e está relacionada com a reação de redox da espécie

eletroativa na superfície do eletrodo de trabalho. Esta corrente é proporcional à concentração da espécie eletroativa presente no seio da solução. A segunda corrente é a capacitiva, que é a corrente necessária para carregar a dupla camada elétrica que existe na interface eletrodo-solução. Esta corrente não é proporcional à concentração da espécie eletroativa na solução, sendo gerada pelo acúmulo de elétrons na superfície do eletrodo, o que aumenta a carga da dupla camada elétrica.

Em eletroquímica, a equação de Nernst relaciona o potencial do eletrodo (E) com a concentração da espécie eletroativa que está diretamente relacionada com a corrente de difusão. Isto permite relacionar o potencial e a corrente pela equação (2) (Bond & O' Halloran, 1973).

$$E = E_{1/2} + 2,303RT/nF \log (I_d - I)/I \quad (2)$$

Onde I é a corrente medida em um determinado ponto (descontada a corrente residual). Esta equação é conhecida como equação de onda polarográfica e mostra que quando $I = I_d/2$, o potencial medido é $E_{1/2}$. Embora o potencial de meia onda em uma dada célula seja independente da concentração do analito, ele depende da natureza da espécie que efetivamente reage.

- **Dupla camada elétrica**

Quando o eletrodo de trabalho está imerso numa solução de eletrólito suporte e se encontra carregada positivamente ou negativamente, a superfície do eletrodo carregado irá alterar a camada de solução mais próxima da superfície, isso porque quando uma fonte externa de energia elétrica faz com que elétrons entrem ou saiam de um eletrodo, a superfície carregada passa a atrair íons de cargas opostas.

Na dupla camada elétrica, a primeira camada de íons de soluto e de solvente na camada adjacente ao eletrodo não possuem mobilidade, estando adsorvidas especificamente ao eletrodo por forças de van der Waals e eletrostática (plano interno de Helmholtz ou camada interna). O soluto adsorvido pode ser moléculas neutras, cátions ou ânions (Harris, 2005). Para um eletrodo negativamente carregado, a camada externa ou camada difusa ou ainda plano externo de Helmholtz, é rica em cátions solvatados e possuem certa mobilidade, sendo atraídos pelo eletrodo negativo. Porém, devido aos raios de hidratação, estas espécies não conseguem alcançar a superfície do eletrodo. O excesso de cátions diminui com o aumento da distância em relação ao eletrodo. A camada

difusa vai da camada interna ao seio da solução. Os cátions na camada interna não conseguem balancear completamente a carga do eletrodo. Por isso, são necessários cátions em excesso na parte difusa da dupla camada para que exista eletroneutralidade (Harris, 2005). Nesta camada, a concentração da espécie eletroativa é proporcional à concentração da espécie no seio da solução. A Figura 2 representa a dupla camada elétrica.

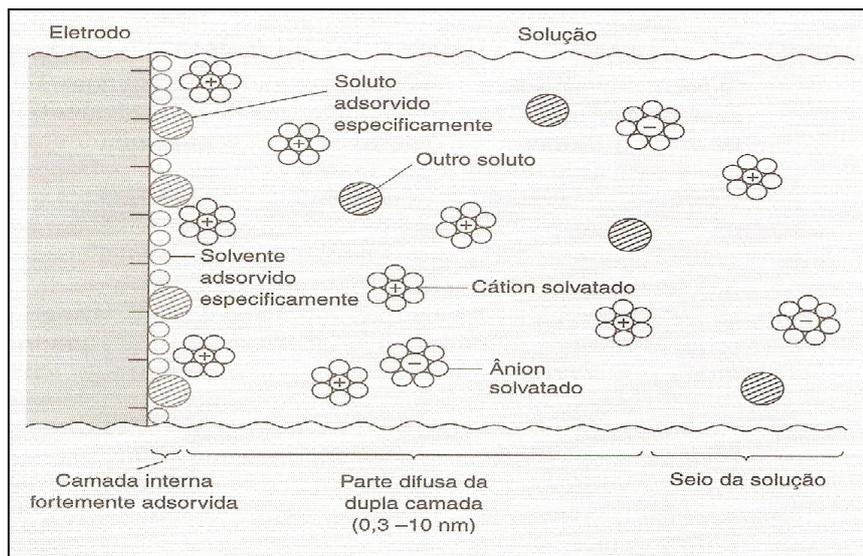
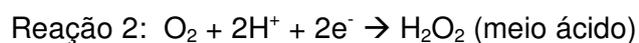
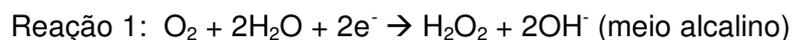


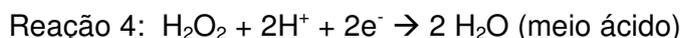
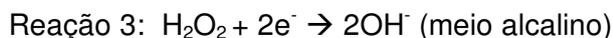
Figura 2 - Representação da dupla camada elétrica (Fonte: Harris, 2005)

• Interferência do oxigênio dissolvido

Quando se trabalha na região catódica, há a necessidade de remover o oxigênio atmosférico dissolvido na solução. A presença do oxigênio dissolvido é indesejável uma vez que esta espécie química é eletroativa e produz duas ondas polarográficas quando reduzido inicialmente a peróxido de hidrogênio e posteriormente à água. A posição das ondas na escala de potencial depende do pH da solução. A primeira onda catódica (começando em cerca de -0,1 V) é devido à redução irreversível do oxigênio a peróxido de hidrogênio tanto em meio alcalino (Reação 1) quanto em meio ácido (Reação 2):



A segunda onda catódica ($E_{1/2} = -1,0$ V vs. ECS) é atribuída à redução do peróxido de hidrogênio a íons hidróxido em meio alcalino (Reação 3) ou à água em meio ácido (Reação 4):



Quando se faz uma medição polarográfica ou voltamétrica na presença de O_2 na região catódica, a corrente de fundo será alta, mascarando a corrente produzida pela espécie eletroativa. A remoção do oxigênio é feita deaerando-se a solução com gás inerte (mais comumente o N_2) e isento de O_2 . O gás é borbulhado na solução do analito durante alguns minutos, antes das medições das correntes. Esse borbulhamento do gás não deve ser mantido durante a etapa de varredura e medição de sinal, de forma a minimizar a convecção do analito para o eletrodo. Alternativamente, a desoxigenação pode ser química, pela adição de sulfito de sódio.

1.2. Métodos voltamétricos de análises

A forma na qual o potencial é aplicado e como o sinal analítico (corrente de difusão) é adquirido, irá determinar o tipo de técnica voltamétrica em questão, o que repercute na qualidade da informação qualitativa e/ou quantitativa e na sensibilidade do sinal analítico devido, em parte, à magnitude da corrente capacitiva observada para cada caso. A escolha da técnica também tem influência na seletividade da informação devido ao formato do voltamograma e à largura dos picos de respostas medidas. Assim, a escolha da técnica voltamétrica a ser utilizada está relacionada com o tipo e a qualidade de informação que se deseja obter a respeito do analito ou do processo que envolve a interação entre o analito e o eletrodo de trabalho.

Dentre as técnicas existentes, a voltametria cíclica, a voltametria de pulso diferencial e a voltametria de onda quadrada foram utilizadas neste trabalho e por isso são descritas a seguir.

1.2.1. Voltametria cíclica

A voltametria cíclica (CV) é a técnica mais utilizada para se obter informações sobre os processos eletroquímicos tais como a termodinâmica de processos redox, a cinética de reações de transferências de elétrons e informações sobre reações químicas acopladas e processos adsortivos (Wang, 2006). Esta técnica é muito utilizada em estudos de mecanismos de reação e na identificação de intermediários de reações eletroquímicas.

Esta técnica é baseada na varredura simples em duas direções (catódica e anódica), observando-se duas curvas, uma curva referente à redução catódica normal e uma anódica ou de oxidação, quando a voltagem da varredura é invertida.

Em sistemas reversíveis, a velocidade de transferência de elétrons é maior que a taxa de transferência de massa. A velocidade de reação é suficientemente rápida para manter as concentrações de equilíbrio dos reagentes e produtos na superfície do eletrodo, ou seja, um equilíbrio dinâmico é estabelecido na interface. Como a cinética de reação de transferência de carga é rápida, ($k_s > 10^1 \text{ cm s}^{-1}$, onde k_s é a constante de velocidade do processo) apenas a etapa de transferência de massa irá ditar as regras do processo. A separação dos picos anódico e catódico (ΔE_p (mV)) está diretamente relacionada com o número de elétrons transferidos na reação reversível. A diferença entre os picos anódicos e catódicos pode ser usada para identificar o número de elétrons envolvidos na reação eletroquímica de interesse de acordo com a equação (3) (Wang, 2006).

$$\Delta E_p = E_a - E_c = 59/n \quad (3)$$

Outro critério para a reversibilidade é a razão entre a corrente anódica e a corrente catódica que deve ser igual à unidade e independe da velocidade de varredura (v). A corrente de pico é diretamente proporcional à concentração da espécie eletroativa e aumenta com a raiz quadrada de v e o potencial de pico (E_p) independe da velocidade de varredura (v).

Os sistemas quase-reversíveis são sistemas intermediários entre os reversíveis e irreversíveis. Para uma reação eletródica quase reversível ($10^{-1} > k_s > 10^{-5} \text{ cm s}^{-1}$), a corrente de pico é controlada tanto pela etapa de transferência de massa quanto pela etapa de transferência de carga. Nestes sistemas a corrente de pico aumenta com a raiz quadrada da velocidade de varredura, mas

não de um jeito proporcional e o potencial de pico (E_p) é deslocado para valores mais negativos com o aumento da velocidade de varredura. A variação do potencial de pico é maior que $59/n$ mV e aumenta com o aumento de v .

Para sistemas irreversíveis, a velocidade de transferência eletrônica é insuficiente para manter o equilíbrio nernstiano na superfície do eletrodo. Quando a velocidade de transferência de carga é lenta comparada com a velocidade de varredura ($k_s < 10^{-5}$ cm s⁻¹) as concentrações das espécies oxidadas e reduzidas não serão mais função apenas do potencial, não possuindo, portanto, o comportamento nernstiano. Nestes sistemas não há a ocorrência de picos reversos, e a diferença entre o potencial de pico e o potencial de meia onda ($E_p - E_{p/2}$) é igual a $48/\alpha n$ mV, onde α é o coeficiente de transferência de carga.

1.2.2. Voltametria de pulso diferencial (DPV)

Esta técnica é bastante usada na análise de traços de substâncias orgânicas e inorgânicas por apresentar grande sensibilidade (alcançando limites de detecção da ordem de até 10^{-8} mol L⁻¹) e seletividade. Na voltametria de pulso diferencial pulsos de mesma amplitude são aplicados ao eletrodo de trabalho e sobrepostos a uma rampa de variação linear (Wang, 2006). Cada etapa de aplicação do pulso é definida pelo potencial de pulso aplicado em um determinado tempo de pulso. A corrente é duplamente amostrada, uma antes da aplicação do pulso e outra próxima do final do pulso (depois de aproximadamente 40 ms, quando a magnitude da corrente capacitiva já decaiu), conforme mostrado na Figura 3 (Christian & O'Reyle, 1986). A primeira corrente é instrumentalmente subtraída da segunda e a diferença de corrente ($\Delta i = i(t_2) - i(t_1)$) é graficada em função do potencial aplicado. Assim, esta técnica possibilita a minimização da contribuição da corrente capacitiva no sinal obtido, uma vez que esta corrente diminui mais rapidamente que a corrente faradáica (Figura 4), aumentando assim a sensibilidade da técnica.

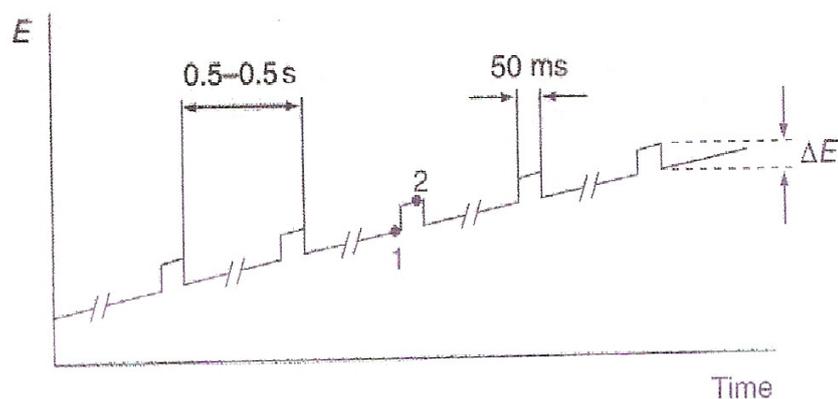


Figura 3 - Esquema de aplicação do potencial em voltametria de pulso diferencial (Fonte: Wang, 2006)

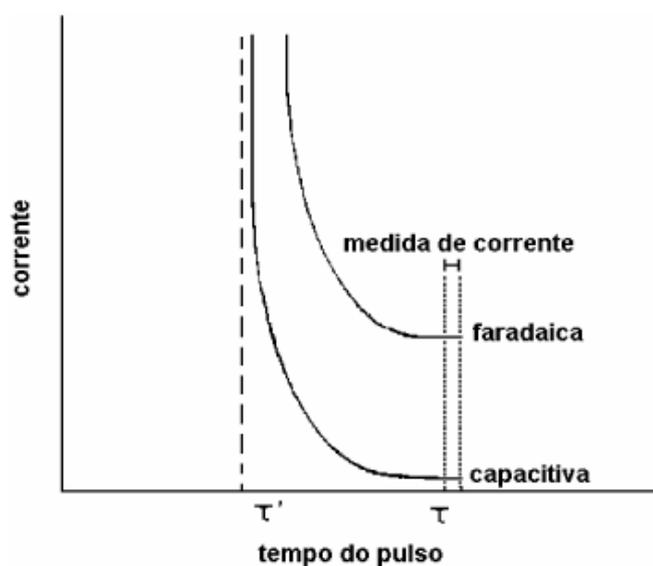


Figura 4 – Representação da variação da corrente faradáica e capacitiva com o tempo (Harris, 2005)

O potencial de pico, E_p , pode ser usado para identificar as espécies (Wang, 2006). A corrente correspondente a este potencial de pico é chamada corrente de pico, i_p , e é, até certo ponto, proporcional a concentração da espécie eletroativa, permitindo a sua determinação quantitativa.

Antes de realizar uma análise por DPV, a escolha de determinados parâmetros são fundamentais. Um deles é o valor da amplitude de pulso a ser usado e que afeta a corrente de pico. Aumentando-se o valor da amplitude aumenta-se o valor da corrente de pico e também a sensibilidade, porém um

aumento da amplitude causa também um aumento na largura do pico reduzindo assim a resolução. Outro parâmetro importante a ser escolhido é a velocidade de varredura.

1.2.3. Voltametria de onda quadrada (SWV)

O modo de amostragem do sinal na técnica de voltametria de onda quadrada é representado na Figura 5, onde se pode ver o perfil da variação de potencial com a forma de onda apresentada. Este perfil consiste na superposição de uma onda quadrada a uma função rampa escalonada em degraus (Osteryoung & O' Dea 1986; Harris, 2005). Durante cada pulso catódico, a espécie eletroativa se reduz na superfície do eletrodo de trabalho. Durante o pulso anódico, o analito reduzido volta a se oxidar. No ponto 1 da Figura 5, os elétrons fluem do eletrodo para o analito e no ponto 2 na direção inversa. Como as duas correntes têm sinais opostos, a diferença entre elas é maior que qualquer uma das duas correntes em separado. A medição de corrente é feita amostrando-se a mesma duas vezes durante cada ciclo da onda quadrada, uma no final do pulso direta e outra no final do pulso reverso. Desse modo, a intensidade do sinal aumenta, pois cada espécie reduzida obtida a partir de cada pulso catódico se localiza na superfície do eletrodo de trabalho esperando ser oxidado pelo pulso anódico seguinte.

Esta técnica permite a discriminação temporal da corrente capacitiva da corrente faradáica fazendo-se a amostragem da corrente perto do final da duração do pulso, uma vez que a corrente capacitiva diminui mais rapidamente que a faradáica. A diferença da corrente entre as duas amostragens é registrada em função do potencial de rampa em degraus. De modo semelhante à técnica de pulso diferencial, a voltametria de onda quadrada produz picos para processos faradáicos, cuja altura é, até certo ponto, proporcional à concentração da espécie eletroativa.

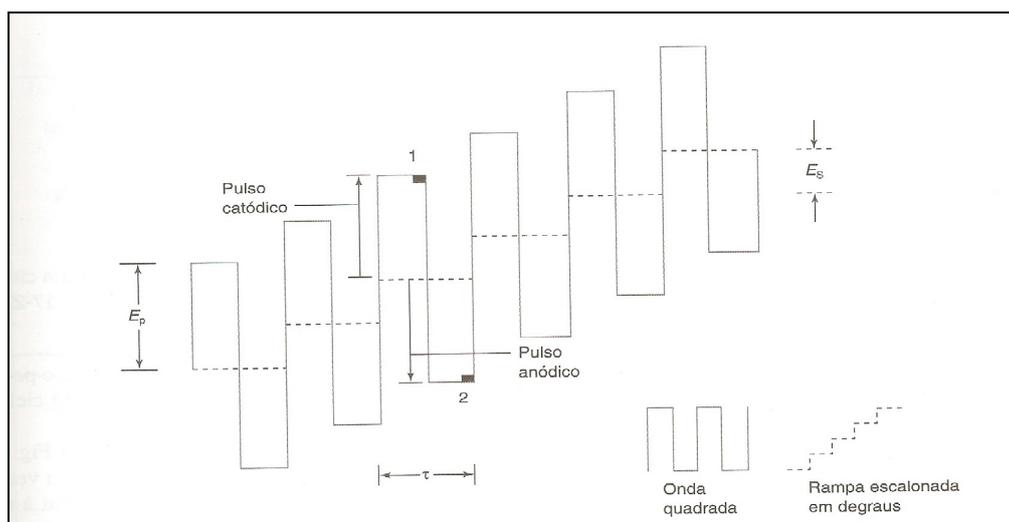


Figura 5 - Esquema de aplicação do potencial em voltametria de onda quadrada (Fonte: Harris, 2005)

A técnica de onda quadrada permite a medição de sinal de modo bem mais rápido que em voltametria de pulso diferencial. Um experimento típico que requer cerca de três minutos para ser feito por DPV, pode ser realizado em segundos por SWV. O limite de detecção obtido com SWV é da mesma ordem que a obtida na DPV (10^{-7} a 10^{-8} mol L⁻¹), porém, em muitos casos, algum ganho de sensibilidade pode ser verificado em relação ao observado com DPV.

A voltametria de onda quadrada pode ser usada no estudo analítico e na obtenção de dados relacionados à cinética e mecanismos de reações químicas sob as mais variadas condições (Souza *et al.*, 2003).

As frequências usadas em voltametria de onda quadrada encontram-se tipicamente na região de 1 a 120 Hz. Dentro destas faixas de frequências, as medições podem ser feitas com velocidades cem vezes maiores ou mais que nas técnicas de pulso (Aleixo, 2003). Além da frequência, a amplitude do pulso deve ser otimizada antes da realização das análises. O produto entre a frequência e a amplitude de pulso determina a velocidade de varredura.

1.2.4. Aplicações da voltametria

Os métodos voltamétricos de análise podem ser empregados tanto para análises de espécies inorgânicas quanto espécies orgânicas (Barek *et al.*, 2001). As técnicas eletroanalíticas são aplicáveis em diferentes tipos de amostras, com o objetivo de se obter informações fundamentais sobre as propriedades intrínsecas das substâncias. Estudos de processos de oxidação e de redução

em vários meios, de adsorção em superfícies e de mecanismo de transferência de elétrons, inclusive com a utilização de eletrodos modificados, exemplificam algumas das numerosas aplicações recentes das técnicas eletroanalíticas (Souza *et al.*, 2003; Barthus *et al.*, 2005; Ghica & Brett, 2004; Erdem & Ozsoz, 2002; Radi *et al.*, 2003).

A voltametria é aplicada para determinação de espécies inorgânicas como: análise de metais-traço (Locatelli, 2007; Qiong, *et al.*, 2006; Honeychurch *et al.*, 2000; Tyszczyk & Korolczyk, 2008; Pesavento *et al.*, 2009), especiação (Wang & Chakrabarti, 2008; Grabarczyk, 2008; Ferri, *et al.*, 2007).

Em relação aos compostos orgânicos atualmente observa-se um grande número de aplicações de métodos voltamétricos em análises de preparações farmacêuticas, medicamentos, fluidos biológicos e de amostras ambientais entre outros. Os trabalhos com princípios ativos em medicamentos são, na sua maioria, relacionados com análises quantitativas dessas espécies de interesse, no entanto, existem muitos trabalhos relacionados à determinação e/ou detecção de seus produtos de degradação e metabólitos (Antunes, 2004), compreensão de mecanismos de oxirredução, que por sua vez podem indicar o mecanismo de ação dos fármacos no organismo.

Muitos grupos funcionais de compostos orgânicos podem ser oxidados ou reduzidos no eletrodo de trabalho, tornando possível a determinação de uma grande quantidade de compostos tais como: combustíveis (Okumara & Stradiotto, 2007; Takeuchi, *et al.*, 2007; Takeuchi, *et al.*, 2009), herbicidas (Cabral *et al.*, 2003; Lopes, 2006; Galli *et al.*, 2006), inseticidas (Erdogdu, 2006), pesticidas (Galli, *et al.*, 2006; Vaz *et al.*, 1996), fármacos (Santos, 2003; La-Scalea *et al.*, 2007; Zhao *et al.*, 2001; Barek *et al.*, 2001; Ali, *et al.*, 1992), fluidos biológicos (Carvalho *et al.*, 2008; Del-Fabro, 2007; Wang *et al.*, 2002), solos (Opydo, 2007; Mercan & Inam, 2008), aditivos, corantes, conservantes e contaminantes em alimentos (Herzog *et al.*, 2008; Jian *et al.*, 2007; Raymundo *et al.*, 2007; Dungchai, *et al.*, 2008),

O íon hidrogênio está frequentemente envolvido nas reações de substâncias orgânicas que acontecem no eletrodo de trabalho. Como o íon hidrogênio participa da reação, existe uma dependência do processo em função do pH, assim é necessário que o eletrólito suporte seja uma solução tampão.

1.3. Fármacos no combate à obesidade

A obesidade alcançou níveis epidemiológicos universais, com mais de um bilhão de adultos considerados acima do peso. Deste grupo, 300 milhões são obesos (OPAS, 2003). A obesidade é uma doença crônica que apresenta dimensões psicológicas e sociais afetando todas as faixas etárias e grupos socioeconômicos (Soares, 2003) e predispõe ao aumento da taxa de mortalidade (Zanella, 2000). Uma medida quantitativa clinicamente útil de excesso de peso é baseada no índice de massa corpórea (IMC), que relaciona a massa do indivíduo (em kg) com a sua altura (em m). O cálculo de IMC é dado pela equação (4) (Calle *et al.*, 1999).

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{altura}^2 (\text{m}^2) \quad (4)$$

A OMS adotou o sistema baseado na medição do IMC para detectar obesidade. Assim, $\text{IMC} \geq 25$ caracteriza sobrepeso e $\text{IMC} \geq 30$ caracteriza obesidade (OPAS, 2003).

A obesidade é considerada um risco à saúde e não apenas um problema estético, estando associada com um aumento na incidência de diabetes, hipertensão, dislipidemia e doença arterial coronariana. Mudanças no estilo de vida, incluindo redução do consumo de alimentos calóricos, e aumento de atividade física são essenciais para perda de peso (Bessesen, 2008). Medicamentos que reduzem o apetite podem ser considerados instrumentos essenciais para a perda de peso (Bray & Greenway, 1999; Dewald *et al.*, 2005; Padwal & Majumdar, 2007). O tratamento farmacológico da obesidade é indicado quando o paciente tem um IMC maior que 30 ou quando o indivíduo tem doenças associadas ao aumento de peso com IMC acima de 25 em situações onde o tratamento com dieta, exercício ou aumento da atividade física e modificações comportamentais não obtêm resultados satisfatórios e significantes (Fortes *et al.*, 2006).

Os medicamentos atualmente disponíveis para tratar a obesidade com propriedades de inibir a ingestão de alimentos podem ser divididos em três grupos de acordo com seu modo de ação: a) os catecolaminérgicos (agem reduzindo a fome) como fenproporex, anfepramona e mazindol, b) os sacietógenos ou agentes serotoninérgicos (agem reduzindo a ingestão por aumentar a saciedade) como o cloridrato de sibutramina e c) redutores da

digestão ou absorção de nutrientes (inibidores de absorção de gorduras) como o orlistate (WHO, 1998).

O consumo dos anoréxicos no Brasil tem crescido nos últimos anos chegando a 23,6 toneladas por ano (Carvalho et al., 2007). A anfetamina foi o primeiro derivado da feniletilamina a ter seu efeito anorexígeno comprovado. Sua propriedade anorexígena associada ao efeito euforizante tornou este medicamento ideal, pois reduzia a entrada de alimentos (anorexia) e aumentava a atividade física por meio do bem estar (euforia). As suas propriedades estimulantes, causadas pelo aumento da liberação de dopamina, motivaram a proibição do uso de anfetaminas, pois esta passou a ser usada de forma abusiva, causando dependência química. O FDA (Federal Drug & Administration) dos EUA listou os derivados feniletilamínicos em quatro grupos. As substâncias encontradas no Brasil estão no quarto grupo e tem menor poder de causar dependência. São elas: dietilpropiona (anfepramona), femproporex e mazindol. Estes fármacos atuam no sistema nervoso central (SNC) aumentando a liberação de neurotransmissores como a noradrenalina e dopamina.

Os catecolaminérgicos e serotoninérgicos são substâncias que promovem a inibição da recaptção neuronal de serotonina e noradrenalina e, conseqüentemente, aumentam a neurotransmissão serotoninérgica e cateolaminérgica no SNC.

1.3.1. Cloridrato de sibutramina

O cloridrato de sibutramina é um sal de amina terciária (Figura 6), possuindo assim características de bases (Solomons & Fryhle, 2005). É um pó cristalino de cor branca/creme, possui massa molar de $334,3 \text{ g mol}^{-1}$ e fórmula molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{ClN.HCl.H}_2\text{O}$. Seus nomes químicos são cloridrato de N-(1-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-metilbutil)-N,N-dimetilamina monoidratado ou 1-(4-clorofenil)-N,N-dimetil- α -(2-metilpropil) ciclobutanometamina (Budavari, 2001). A sibutramina foi inicialmente desenvolvida para tratar a depressão, porém não se mostrou eficaz para tal finalidade. No entanto demonstrou uma capacidade de promover perda de peso significativa, alterando seu desenvolvimento para um agente antiobesidade.

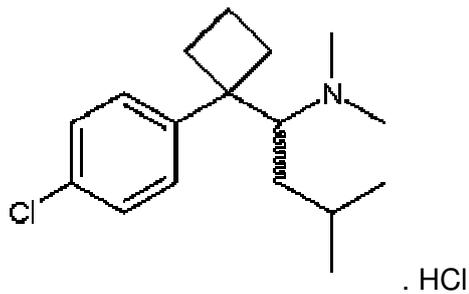


Figura 6 - Representação da estrutura química do cloridrato de sibutramina

A sibutramina age inibindo a recaptação da noradrenalina e da serotonina. Ela reduz acentuadamente o ganho do peso corporal pela diminuição da ingestão calórica por causa do aumento das respostas à saciedade pós-ingestão. Adicionalmente, a droga aumenta o gasto de energia pelo aumento da taxa metabólica. Essa substância se destaca em relação aos demais produtos antiobesidade, por não provocar aumento na liberação desses neurotransmissores, além de não inibir a recaptação e nem aumentar a liberação da dopamina. Isto ocorre desde que seja utilizada nas doses recomendadas de 10 a 15 mg, uma vez ao dia (Rissanem *et al.*, 1999). Doses elevadas podem alterar essa característica e provocar aumento na liberação e no bloqueio de recaptação da serotonina, noradrenalina e dopamina, o que poderá acarretar aumento da tensão arterial (Buckett *et al.*, 1988). Dados obtidos de indivíduos normais e de pacientes obesos demonstraram que após administração oral, a sibutramina é rapidamente absorvida (77%) (Martins, 2008). A sibutramina é bem absorvida pelo trato gastrointestinal e afeta o sistema nervoso central e o sistema simpático. Ela é metabolizada no fígado via isoenzima CYP3A4, originando dois metabólitos ativos. O metabólito 1 desmetilsibutramina é originado da perda do radical metil (amina secundária) e a seguir forma o metabólito 2 didesmetilsibutramina que é uma amina primária. Os metabólitos são hidroxilados e depois de conjugados se tornam metabólitos inativos, sendo eliminados através da via renal (Martins, 2008). A concentração plasmática máxima de sibutramina é obtida após 1,2 horas de administração do fármaco. Para os metabólitos 1 e 2 a concentração máxima é atingida em 3 horas com a meia vida de eliminação de 14 e 16 horas respectivamente. Cerca de 77% é excretada pela urina e 8% pode ser recuperada nas fezes após uma dose de 10 mg (Korolkovas *et al.*, 2008).

Os efeitos colaterais mais comuns do uso da sibutramina são: boca seca, cefaléia, insônia, sonolência, vertigens, rinite e constipação (Parfitt, 1999). Diarréia, dor nas costas, aumento de apetite e sintomas de gripe também tem

ocorrido. Sibutramina não é recomendada para pacientes com histórico de doença cerebrais vasculares ou cardiovasculares, doenças arteriais coronarianas, insuficiência hepática ou renal, desordem bipolar, hipertireodismo, ou pacientes que usam abusivamente álcool ou drogas. Deve ser evitado em pacientes com desordem alimentar como anorexia, nervosa e bulimia nervosa. A droga é contra indicada para indivíduos com hipertensão e deve ser usada com precaução em pacientes com depressão (Carvalho *et al.*, 2007).

A administração da sibutramina em indivíduos hipertensos deve ser cautelosa e monitorada e não deve ser usada em pacientes com doenças cardiovasculares (Luque & Rey, 1999).

No mercado brasileiro este fármaco encontra-se disponível com nomes comerciais como Reductil® (Abbott), Plenty® (Medley), Cloridrato de sibutramina monoidratado (Medley), Vazy® (EMS Sigma Pharma), Sandoz® (Novartis), Biomag® (Aché Laboratórios Farmacêuticos), além de outros produtos que estão em lançamento e os formulados pelas farmácias magistrais. As principais apresentações farmacêuticas disponíveis no comércio são cápsulas de 10 ou 15 mg, de preparação industrial, e cápsulas obtidas por manipulação.

1.4. Alimentos protéicos

Os alimentos para praticantes de atividade física são produtos formulados de forma variada com finalidades metabólicas específicas, regulamentados pela Portaria nº 222, de 24 de março de 1998 da ANVISA. Estes produtos são classificados em: Repositores Hidroeletrólíticos, Repositores Energéticos, Alimentos Protéicos, Alimentos Compensadores, Aminoácidos de Cadeia Ramificada e outros alimentos com fins específicos para praticantes de atividade física. Na composição de identidade e qualidade destes produtos não são permitidos: bebidas alcoólicas e bebidas gaseificadas; produtos que contenham substâncias farmacológicas estimulantes, hormônios e outras consideradas como "doping" pelo COI (Comitê Olímpico Internacional); produtos que contenham substâncias medicamentosas ou indicações terapêuticas; produtos fitoterápicos e formulações à base de aminoácidos isolados, exceto os aminoácidos de cadeia ramificada e aminoácidos essenciais quando utilizados em suplementação para alcançar alto valor biológico preconizado para proteínas (ANVISA).

O grande problema é que muitas indústrias estão adicionando em suas fórmulas, substâncias não declaradas no rótulo, como esteróides anabolizantes e sacietógenos como a sibutramina.

Recentemente, o Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo interditou a empresa Integralmédica SA Agricultura e Pesquisa por causa de acusação de fabricar e vender alimento protéico para atleta (GF-1[®] Integralmédica). O produto continha em sua fórmula sibutramina, substância proibida para atletas profissionais.

O cloridrato de sibutramina está entre os sacietógenos mais prescritos e adquiridos em farmácias. No entanto, para esse fármaco não existe metodologia descrita em compêndios oficiais. Além disso, esta substância, proibida para atletas profissionais pela Agência Mundial Antidoping, vem sendo adicionada em alimentos protéicos de forma não declarada no rótulo.

Objetivo Geral

Desenvolvimento e validação de metodologias eletroanalíticas para a determinação de sibutramina em fármacos e alimentos protéicos.

Objetivos específicos

- Obter condições experimentais ótimas para observação de corrente faradáica relevante para a sibutramina.
- Obter condições instrumentais ótimas para observação do sinal analítico da sibutramina usando DPV.
- Obter condições instrumentais ótimas para observação do sinal analítico da sibutramina usando SWV.
- Obter parâmetros analíticos de mérito para os métodos.
- Avaliar algumas marcas de medicamentos de sibutramina monodroga comercializados no estado do Rio de Janeiro.
- Avaliar algumas marcas de alimentos protéicos comercializados na cidade do Rio de Janeiro.
- Comparar os resultados obtidos das amostras de medicamento e alimentos protéicos utilizando as técnicas voltamétricas desenvolvidas com a técnica cromatográfica.