Artigo

Estudo das Interações entre o Análogo de Fármaco Antipsicótico (Azul de Toluidina) com a Substância Psicoestimulante (Cafeína), Empregando-se Eletrodos Quimicamente Modificados

Santos, A. S.;* Jesus, R. S.; Silva, T. A.; Costa, V. C.

Rev. Virtual Quim., 2020, 12 (2), 287-297. Data de publicação na Web: 25 de Março de 2020<http://rvq.sbq.org.br>**Study of the Interactions Between the Antipsychotic Drug Analog (Toluidine Blue) with the Psychostimulant Substance (Caffeine), Employing Chemically Modified Electrodes**

Abstract: In this work, the silica gel matrix modified with antimony trichloride adsorbed with the toluidine blue (AT) antipsychotic drug analogue was used, aiming the development of chemically modified electrodes (EQMs), for the study of the interaction with psychostimulant substances as the caffeine. For this purpose, the EQM was prepared based on carbon paste and silica modified with antimony oxide adsorbed with AT, resulting in the sensor (EPC/SSbAT) that showed good stabilization of the AT with adequate electrochemical parameters. In this way, it was possible to obtain a stable platform with appropriate responses for the study of the interaction with caffeine. Later, with the addition of caffeine to the system, it resulted in the elaboration of the sensor (EPC/SSbAT-Caf) that presented a significant signal gain when compared to the AT or caffeine response isolated in the carbon paste. These data demonstrate a positive electrochemical interaction between caffeine and TA with a strong indication that there may be a correlation between the use of antipsychotic drugs and caffeine-like psychostimulants.

Keywords: Electrochemical sensors; modified silica; antipsychotic drugs; caffeine and toluidine blue.

Resumo

Neste trabalho, foi empregada a matriz de sílica gel modificada com o tricloreto de antimônio adsorvida com o análogo de fármaco antipsicótico azul de toluidina (AT), visando o desenvolvimento de eletrodos quimicamente modificados (EQMs), para o estudo da interação com substâncias psicoestimulantes como a cafeína. Com esse propósito, elaborou-se o EQM à base de pasta de carbono e de sílica modificada com o óxido de antimônio adsorvida com o AT, resultando no sensor (EPC/SSbAT) que apresentou boa estabilização do AT com adequados parâmetros eletroquímicos. Desta forma, foi possível obter uma plataforma estável e com respostas apropriadas para o estudo da interação com a cafeína. Posteriormente, com a adição da cafeína ao sistema, resultou na elaboração do sensor (EPC/SSbAT-Caf) que apresentou um ganho significativo de sinal quando comparado com a resposta do AT ou da cafeína isolados na pasta de carbono. Esses dados demonstram uma interação eletroquímica positiva entre a cafeína e o AT com grande indício de que possa haver uma correlação de dependência entre o uso de fármacos antipsicótico e substâncias psicoestimulantes do tipo cafeína.

Palavras-chave: Sensores eletroquímicos; sílica modificada; fármacos antipsicótico; azul de toluidina cafeína.

* Universidade Estadual de Santa Cruz, Departamento de Ciências Exatas e Tecnológicas, Rodovia Jorge Amado km 16, CEP 45662-900, Ilhéus-BA, Brasil.

antoniodess@gmail.com
DOI: [10.21577/1984-6835.20200023](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200023)

Estudo das Interações entre o Análogo de Fármaco Antipsicótico (Azul de Toluidina) com a Substância Psicoestimulante (Cafeína), Empregando-se Eletrodos Quimicamente Modificados

Antônio de S. Santos,^{a,*} Rodrigo S. de Jesus,^a Thaise A. Silva,^a Vinicius C. Costa^b

^a Universidade Estadual de Santa Cruz, Departamento de Ciências Exatas e Tecnológicas, Rodovia Jorge Amado km 16, CEP 45662-900, Ilhéus-BA, Brasil.

^b Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Química, Grupo de Análise Instrumental Aplicada, CEP 13565-905, São Carlos-SP, Brasil.

*antoniodess@gmail.com

Recebido em 4 de Outubro de 2018. Aceito para publicação em 17 de Fevereiro de 2020

1. Introdução

2. Experimental

2.1. Reagentes

2.2. Modificação da sílica gel com óxido de antimônio e posterior adsorção do AT

2.3. Medidas eletroquímicas

2.4. Desenvolvimento dos EQMs a base de pasta de carbono

3. Resultados e Discussão

3.1. Obtenção da sílica modificada com óxido de antimônio

3.2. Estudo da resposta eletroquímica do sensor EPC/SSbAT em função da variação da velocidade de varredura

3.3. Avaliação da resposta eletroquímica dos EQMs e sua interação com a cafeína.

3.4. Estudo do comportamento eletroquímico do sensor EPC/SSbAT-Caf

3.5. Estudo da estabilidade operacional dos sensores desenvolvido

4. Conclusões

1. Introdução

Na área farmacêutica há uma demanda por novas metodologias que possam ampliar e melhorar os estudos relacionados às interações envolvendo fármacos, visando: (i) acelerar a descoberta de novos remédios; (ii) o aperfeiçoamento dos fármacos já existentes; e (iii) a diminuição do tempo de regulamentação exigido

para que o mesmo possa ser administrado com segurança em seres humanos.¹ Avanços a respeito do entendimento sobre os mecanismos de ação dos fármacos psicotrópicos (antipsicóticos e antidepressivos) administrados para o tratamento das doenças relacionadas à depressão são urgentes, uma vez que, projeções do impacto da depressão para o ano 2020 colocam-na em primeiro lugar no “ranking” das doenças incapacitantes.²

Em meados da década de 50, os fármacos fenotiazínicos (antipsicóticos clássicos) foram incorporados no tratamento de pacientes com distúrbios psicóticos, representando, dessa forma, um marco na farmacoterapia psiquiátrica, melhorando consideravelmente o prognóstico desta e de outras patologias do sistema nervoso central.³ Um dos principais representantes deste grupo é a clorpromazina e sua estrutura química compreende dois anéis benzênicos ligados por dois átomos de enxofre e nitrogênio. Além disso, possui uma ramificação formada por três átomos de carbono que lhe fornece eficiência terapêutica.^{4,5} Esses fármacos são alternativas para o tratamento de depressão e distúrbios psicóticos, como: esquizofrenia, psicoses idiopáticas agudas e outras condições marcadas por agitação grave. Todos estes distúrbios causam perturbações profundas no raciocínio, geralmente com ilusões e alucinações.⁶

Com relação aos fármacos antipsicóticos, o considerável interesse por estudos nesta área deve-se, ao baixo conhecimento do mecanismo de ação relacionado aos distúrbios psíquicos, bem como da atuação dos fármacos disponíveis atualmente, os quais não são curativos, mas, apenas aliviam os sintomas através de mecanismos ainda não elucidados. Contudo, às aplicações destes fármacos tem reduzido substancialmente a necessidade de internação dos pacientes que sofrem de distúrbios psíquicos. Neste sentido, o estudo sistemático do mecanismo e do monitoramento clínico de fármacos antipsicóticos, ansiolíticos, antidepressivos e alucinógenos não apenas tem grande importância devido à necessidade de um controle terapêutico, mas também na redução do uso indiscriminado.⁷

Várias técnicas analíticas têm sido empregadas no estudo de fármacos antipsicóticos, principalmente no que diz respeito à classe das fenotiazinas tais como: espectrofotometria,⁸ espectrofluorimetria,⁹ cromatografias,¹⁰ e eletroforese.¹¹ Comumente, essas técnicas têm sido usadas para a quantificação dessas substâncias, contudo, para o estudo da interação entre fármacos antipsicóticos e outras substâncias elas não são muito apropriadas. Neste contexto, as técnicas eletroanalíticas apresentam uma notável vantagem em relação as técnicas supracitadas.^{12,13} Elas possibilitam o estudo de mecanismos e interações entre as moléculas, em que se pode presumir que mecanismos de oxirredução que ocorrem em diversos sistemas de interesse

(ex: biológicos) e apresentam princípios bem semelhantes quando simulados na superfície de um eletrodo.¹⁴ Além disso, a utilização das técnicas eletroquímicas tem colaborado significativamente na caracterização de compostos farmacêuticos e de moléculas bioativas.^{14,15} A investigação dos processos de transferência de elétrons, fornecido por dados eletroquímicos correlacionados com a estrutura-atividade da molécula, fornece informações úteis relativas aos mecanismos de ação dos compostos nas células vivas. Em muitos casos, é possível que o fármaco possa fazer parte na constituição do sensor eletroquímico.¹⁵

O advento dos eletrodos quimicamente modificados (EQMs)¹⁶ ampliou significativamente o desenvolvimento na área dos estudos eletroquímicos, visto que há uma ampla possibilidade de incorporação das novas tecnologias de materiais no desenvolvimento de novos sensores, como por exemplo, os eletrodos à base de pasta de carbono (EPC) associados à sílica gel funcionalizada.¹⁷ Tais modificações permitem a adsorção de uma ampla gama de moléculas, inclusive o corante azul de toluidina (AT), que é considerado análogo do fármaco antipsicótico da família das fenotiazinas.^{18,19} Entre os vários sistemas envolvendo a atuação de fármacos que se possa estudar empregando-se as técnicas eletroquímicas, certamente a influência de substâncias psicoestimulantes na atuação de fármacos antipsicóticos tem relevante interesse. Dentre os psicoestimulantes consumidos, a cafeína se destaca devido ao elevado consumo, estando presente na constituição de produtos como: café, refrigerantes, termogênicos, etc. Além disso, a cafeína também é amplamente utilizada em alguns medicamentos, como por exemplo, em associação com analgésicos. Devido à diversidade de produtos que contém cafeína, ela é considerada a substância psicoestimulante mais utilizada no mundo.²⁰

A despeito das controvérsias quanto ao potencial de dependência da cafeína, existem evidências de que a sua utilização pode aumentar o consumo de outras substâncias de uso contínuo ou abusivo. Em trabalho proposto por Randelo *et al.*,²¹ foi demonstrada uma correlação positiva entre a utilização de cafeína, tabaco e álcool. Nessa perspectiva Horta *et al.*,²² afirmam que o uso de cafeína parece influenciar, também, o padrão de consumo de fármacos antipsicóticos, podendo aumentar a vulnerabilidade ao abuso

destes psicoestimulantes.

Nesse sentido, este estudo tem como objetivo avaliar o uso de EPC na elaboração de sensores que possibilitem o estudo eletroquímico por voltametria cíclica das interações entre o análogo do fármaco antipsicótico do tipo fenotiazinas (azul de toluidina) e a substância psicoestimulante (cafeína), tendo em vista que pode haver correlação destas interações com as respectivas ações farmacológicas destas substâncias.

2. Experimental

2.1. Reagentes

- Tricloreto de amônio (Sigma)
- Etanol 99,99% (Sigma)
- Tetracloreto de carbono (Sigma)
- Azul de toluidina (AT) (Sigma)
- Tricloreto de Antimônio (Sigma)
- Grafite em pó 99,9% da (Synth)
- Óleo mineral, (Schering-Plough)
- Cafeína (Sigma)

Os demais reagentes usados foram todos de grau analítico.

2.2. Modificação da sílica gel com óxido de antimônio e posterior adsorção do AT

Para a modificação da sílica com antimônio, foram pesadas 10g de sílica gel e 1,06g (0,0046 mol) de tricloreto de antimônio. Ambos foram colocados em um balão volumétrico contendo 250 mL de etanol, deixando-se a reação em refluxo durante 10 horas. Após esse período, o material resultante foi lavado várias vezes com tetracloreto de carbono e depois colocado em estufa a uma temperatura de 100°C por 5 horas. Posteriormente, o material foi imerso em água destilada por 8 horas, gerando o óxido de antimônio na superfície do material. Em seguida, foi colocado novamente na estufa, a uma temperatura de 90°C por 24 horas.¹⁷ Ao término do procedimento o material obtido foi denominado (SSb).

Após a etapa de modificação da matriz SSb, o AT foi adsorvido na mesma. Para tanto, adicionou-se 200 mg da matriz SSb em 20 mL de uma solução 1,0 mmol L⁻¹ do AT. O material foi misturado por um período de uma hora. Em

seguida, o produto foi filtrado e lavado com água destilada até o sobrenadante ficar incolor. Após este procedimento, o material resultante permaneceu por 24h na estufa a temperatura de 90°C para remoção da umidade. Ao término do procedimento o material obtido foi denominado (SSbAT).

2.3. Medidas eletroquímicas

As medidas eletroquímicas foram realizadas em um potenciostato (μ AUTOLAB Tipo III) da Metrohm pensalab, cujo software de aquisição dos dados é o General Purpose Electrochemical System (GPES), acoplado a um computador pessoal para aquisição de dados e controle de potencial. Além do GPES, empregou-se também o software Origin como ferramenta de construção e análise dos gráficos. Uma célula convencional de três eletrodos foi utilizada. Um eletrodo de prata cloreto de prata (Ag/AgCl) foi empregado como referência, um fio de platina como eletrodo auxiliar e um EQM como eletrodo de trabalho.

2.4. Desenvolvimento dos EQMs a base de pasta de carbono

O dispositivo desenvolvido constitui basicamente de um tubo de vidro que reveste um fio de cobre, conectado numa base de disco de ouro formando uma cavidade inferior de 4,0 mm de diâmetro interno e 1,5 mm de espessura para a inserção da pasta de carbono. Para a execução desta pesquisa, quatro EQMs à base de pasta de carbono foram desenvolvidos, a saber:

- I. Sensor (**EPC/SSb**): i) misturou-se, 30 mg do grafite em pó, 10 mg da matriz SSb e 30 μ L de óleo mineral até completa homogeneização da pasta resultante; ii) posteriormente, colocou-se a pasta na cavidade do eletrodo de trabalho, tendo o cuidado de não deixar espaços vazios nem deformação na superfície deste eletrodo. Este sistema representa o branco nas medidas eletroquímicas.
- II. Sensor (**EPC/SSbAT**): i) misturou-se 30 mg do grafite em pó, 10 mg da matriz SSbAT e 30 μ L de óleo mineral até completa homogeneização da pasta resultante; ii) o EQM foi elaborado de forma semelhante a parte (ii) do item (I).

- III. Sensor (**EPC/Caf**): i) misturou-se 30 mg do grafite em pó, 0,5 mg de cafeína e 30 μL de óleo mineral até completa homogeneização da pasta resultante; ii) o EQM foi elaborado de forma semelhante a parte (ii) do item (I).
- IV. Sensor (**EPC/SSbAT-Caf**): i) misturou-se 30 mg do grafite em pó, 10 mg da matriz SSbAT, 0,5 mg de cafeína e 30 μL de óleo mineral até completa homogeneização da pasta resultante; ii) o EQM foi elaborado de forma semelhantes a parte (ii) do item (i).

3. Resultados e Discussão

3.1. Obtenção da sílica modificada com óxido de antimônio

A modificação da superfície da sílica gel com óxido de antimônio seguiu o procedimento de referência proposto por Yamashita *et al.*,²³. Nesta reação, o tricloreto de antimônio foi dissolvido em álcool etílico, pois o mesmo não é solúvel em tetracloreto de carbono usado como solvente da reação. Com a finalidade de comprovar a real imobilização do antimônio na superfície da sílica, foi realizada uma análise por espectroscopia de fluorescência de raios-x. A Figura 1 mostra o espectro obtido, e é possível observar o sinal característico do óxido de antimônio.

A partir dessa informação é possível inferir que existe uma correlação entre a matriz de SSb, pois para cada 3,220 cps (contagem por segundo) de sílica encontrou-se 0,453 (cps) de óxido de antimônio. Logo, nota-se que, o procedimento para a imobilização da sílica com

óxido de antimônio foi alcançado com sucesso. A quantidade de óxido de antimônio imobilizado na superfície da sílica gel foi determinada como sendo de 1,4 mmol Sb/g de material, similar a outros trabalhos que promoveram a modificação da sílica gel com outros óxidos.^{17,24}

3.2. Estudo da resposta eletroquímica do sensor EPC/SSbAT em função da variação da velocidade de varredura.

Após a modificação da sílica gel com óxido de antimônio e a imobilização do AT, avaliou-se o comportamento eletroquímico dos sensores obtidos a partir desta matriz. Inicialmente elaborou-se o EQM a base de pasta de carbono com a matriz de SSb adsorvida com o AT. O EQM proposto foi denominado EPC/SSbAT. Os estudos eletroquímicos iniciaram-se com a resposta deste sensor em função da variação da velocidade de varredura do potencial aplicado em mV s^{-1} , e o comportamento do mesmo pode ser verificado na Figura 2.

Para uma melhor compreensão do processo redox do EQM proposto, o experimento foi conduzido em diferentes velocidades de varredura do potencial. Percebe-se que não ocorrem grandes distorções nos voltamogramas nem desaparecimento dos picos. Evidenciando, boa estabilidade e rapidez no processo de transferência de elétrons suficiente para não ser prejudicado devido ao aumento da velocidade de varredura do potencial.

A partir dos resultados obtidos é possível observar claramente a existência de um par redox proveniente da presença do AT adsorvido na matriz de SSb, pois quando o EQM é preparado com a matriz de SSb no lugar da matriz SSbAT, voltamograma (A) da Figura 2 não se observou a presença de

Figura 1. Espectro da sílica modificada com óxido de antimônio, cps x keV

Figura 2. Comportamento da resposta do sensor (EPC/SSbAT) em função da variação da velocidade de varredura, partindo de 10 até 90 mV s^{-1} . Experimento conduzido em solução de KCl a 0,3 mol L^{-1}

nenhum par redox. Neste sistema, tomando como base a velocidade de 10 mV s^{-1} observa-se um potencial formal E^0 ($E^0 = (E_{pa} + E_{pc})/2$), onde E_{pa} e E_{pc} são os potenciais de pico anódico e catódico respectivamente, sendo $E^0 = 435 \text{ mV}$ e uma separação de picos de 50 mV vs Ag/AgCl parâmetros que demonstram que o AT ajusta-se bem ao sistema, facilitando o processo de transferência de elétrons na superfície do eletrodo, garantido condições adequadas para o prosseguimento dos estudos.

Ainda, com base neste experimento, foi construído o gráfico da Figura 3 que representa a correlação da corrente de pico em função do quadrado da velocidade de varredura. É possível

observar a partir dos valores de corrente do pico anódico como os valores de corrente de pico catódico uma boa linearidade em ambos os casos. Este comportamento, é característico de sistemas governados pela difusão segundo a literatura científica.^{25,26} Certamente, a característica do composto formado pelo grafite em pó associado com a matriz SSbAT influencia o processo de difusão, e assim os íons dos eletrólitos não podem difundir-se facilmente para manter a eletroneutralidade da superfície do eletrodo. Além disso, esta correlação linear corrobora para evidenciar que a adsorção do AT na matriz de SSb ocorreu de forma efetiva.

Figura 3. Dependência da corrente de pico anódico (I_{pa}) e pico catódico (I_{pc}) em função do raiz quadrada da velocidade de varredura do potencial. Experimento conduzido com o sensor (EPC/SSbAT) em solução de KCl 0,3 mol L^{-1}

3.3 Avaliação da resposta eletroquímica dos EQMs e sua interação com a cafeína.

Na Figura 4, pode-se observar os voltamogramas para os quatro EQMs desenvolvidos à base de pasta de carbono (EPC/SSb (A); EPC/SSbAT (B); EPC/Cat (C); e EPC/SSbAT-Caf (D)). É possível verificar que em todos os casos ocorre ótimo processo redox, haja visto o sinal do branco (sensor EPC/SSb) representado pelo voltamograma (A) com baixo nível de corrente e ausência de par redox. Nota-se também, o expressivo ganho de corrente e de definição de sinal apresentado pelo sensor EPC/SSbAT-Caf (D). Sabendo-se que este aumento de resposta é verificado devido à interação da cafeína com o AT, pois os EQMs desenvolvidos separadamente, EPC/SSbAT (B), EPC/SSb-Cat (C) apresentam bom processo redox, mas muito menos intenso que o sensor EPC/SSbAT-Caf (D). Este por sua vez, apresenta ganhos de sinal de mais de 2,2 vezes em relação ao EPC/SSbAT (B) e 1,7 vezes em relação à EPC/SSb-Cat (C). Ressaltando que as quantidades de compostos empregados na elaboração dos sensores são as mesmas empregadas separadamente e quando da elaboração do sensor EPC/SSbAT-Caf (D).

Para o EPC/SSbAT-Caf (D) o potencial formal, foi determinado como sendo 446 mV vs Ag/AgCl. Já a separação de potencial de picos, $\Delta E = 112$ mV vs Ag/AgCl, valores que evidenciam baixa resistência do sistema ao processo de transferência de

elétrons. Este comportamento nos leva a inferir que a boa interação da cafeína com o AT apresenta-se de forma bem positiva no que diz respeito ao processo de transferência de elétrons. Essas evidências corroboram, com estudos que indicam uma possível dependência quando essas substâncias são ingeridas concomitantemente.^{27,28}

3.4. Estudo do comportamento eletroquímico do sensor EPC/SSbAT-Caf

Para um maior entendimento do comportamento eletroquímico da interação entre a cafeína e o AT, realizou-se o estudo da resposta para o sensor EPC/SSbAT-Caf em função da variação da velocidade de varredura do potencial eletroquímico no intervalo de 10-90 mV s⁻¹, como apresentado na Figura 5. Neste experimento é possível perceber, através dos voltamogramas, que há uma boa interação da cafeína com o AT na superfície do EQM desenvolvido, pois o sistema (EPC/SSbAT-Caf) consegue manter uma boa taxa de transferência de elétrons em função do aumento da velocidade de varredura. A distorção de sinal observada ocorre, principalmente, em altas velocidades, mas em condições mais brandas, menores velocidades, percebe-se um bom ajuste no comportamento eletroquímico do sistema, conforme Tabela 1.

Para este estudo fez-se o gráfico da Figura 6 que representa a correlação da corrente de pico com

Figura 4. Voltamogramas cíclicos dos EQMs em velocidade de varredura de 10 mV s⁻¹, sendo (A) EPC/SSb, (B) EPC/SSbAT, (C) EPC/Caf e o (D) EPC/SSbAT-caf. Experimentos conduzidos em solução de KCl 0,3 mol L⁻¹

Figura 5. Comportamento da resposta do sensor (EPC/SSbAT-Caf) em função da variação da velocidade de varredura do potencial no intervalo de 10 a 90 mV s^{-1} . Experimento conduzido em solução de KCl a 0,3 mol L^{-1} .

Tabela 1. Dados referentes ao estudo do comportamento eletroquímico do sensor EPC/SSbAT-Caf. Experimento realizado em solução de KCl 0,3 mol L^{-1} .

Velocidade de varredura (mV s^{-1})	I_{pa} (μA)	I_{pc} (μA)	ΔE (V)	E° (V)	I_{pa} / I_{pc}
10	5,1	-3,9	$\Delta E = 54$	437	1,32
20	10,2	-7,8	$\Delta E = 84$	436	1,30
30	15,9	-12,4	$\Delta E = 130$	436	1,28
40	19,8	-15,5	$\Delta E = 168$	435	1,28
50	24,4	-19,0	$\Delta E = 205$	436	1,28
60	27,9	-21,3	$\Delta E = 229$	434	1,31
70	31,6	-22,9	$\Delta E = 246$	435	1,38
80	34,4	-24,6	$\Delta E = 268$	436	1,40
90	36,9	-26,2	$\Delta E = 288$	436	1,41

Sendo: I_{pa} a corrente de pico anódico; I_{pc} a corrente de pico catódico; ΔE (V) a diferença de potencial entre picos; E° (V) o potencial formal e I_{pa} / I_{pc} a razão entre as correntes de picos.

a raiz quadrada do potencial aplicado, obtendo-se uma reta. Nestes casos, segundo a literatura científica,^{25,26} o processo redox na célula eletroquímica é similar ao governado pela difusão. Provavelmente, a característica do compósito formado pelo sistema (EPC/SSbAT-Caf) influencia o processo de difusão na superfície do eletrodo e assim, os íons do eletrólito encontram alguma dificuldade para manter a eletroneutralidade na superfície do mesmo. Além disso, pouco decréscimo na corrente de pico anódico foi observado após 200 ciclos voltamétricos (conforme estudos de estabilidade no item 3.4), ou seja, não ocorre lixiviação na superfície do EQM, indicando

que a cafeína e o AT estão fortemente imobilizados (adsorvidos) na matriz empregada.

3.5 Estudo da estabilidade operacional dos sensores desenvolvido

Para uma visão clara da estabilidade operacional dos EQMs desenvolvidos foi realizado o experimento voltamétrico no qual a corrente de pico anódico foi monitorada em função do número de ciclos e do tempo decorrido em horas ou minutos em velocidade de varredura de 10 mV s^{-1} conforme se observa na Figura 07. A curva (B) representa o EQM (EPC/Caf) na qual se pode perceber grande

Figura 6. Dependência da corrente de pico anódico (I_{pa}) e pico catódico (I_{pc}) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura do potencial. Experimento conduzido com o sensor (EPC/SSbAT-Caf) em solução de KCl $0,3 \text{ mol L}^{-1}$

instabilidade da cafeína em manter sua resposta quando imobilizada diretamente na pasta de carbono com diminuição de resposta de mais de 71% após 200 ciclos voltamétricos ou 300 minutos. No entanto, quando a cafeína se apresenta associada ao AT no EQM (EPC/SSbAT-Caf) sua estabilidade aumenta consideravelmente mantendo altas taxas de resposta, com queda de apenas 15 % após 200 ciclos voltamétricos ou 300 minutos decorridos, evidenciando, mas uma vez que a interação entre a cafeína e o AT é forte e efetiva. Por fim, para o EQM (EPC/SSbAT) percebe-se grande estabilidade com queda de resposta de apenas 15 % após 200

ciclos ou 300 minutos comprovando que o sistema desenvolvido se apresenta como ótima plataforma de estudos eletroquímicos de interação entre moléculas ativas eletroquimicamente.

Parece claro que os dados demonstram uma interação eletroquímica positiva entre a cafeína e o AT, com grande indício de que possa haver uma correlação de dependência entre o uso de fármacos antipsicótico e substâncias psicoestimulantes do tipo cafeína. Essas observações reforçam dados de outros trabalhos, como por exemplo, o estudo farmacocinético entre a cafeína e o prometazina realizado por Kokiashvili *et al.*²⁹

Figura 7. Estabilidade operacional dos sensores (A) EPC/SSbAT-Caf, (B) EPC/Caf e (C) EPC/SSbAT em função do número de ciclos da voltametria cíclica a velocidade de varredura de 10 mV s^{-1} . Experimento conduzido em solução de KCl a $0,3 \text{ mol L}^{-1}$

4. Conclusões

A estratégia do emprego de matrizes de sílica modificada revelou-se muito adequada para o desenvolvimento de EQMs que pudessem ser empregados no estudo eletroquímico da interação entre moléculas de interesse biológico. O análogo de fármaco antipsicótico, AT, foi adsorvido de forma estável na superfície da matriz de sílica modificada com o óxido de antimônio que quando misturados com o grafite em pó gerou o EQM denominado EPC/SSbAT. Este apresentou sinal eletroquímico bem definido e estável, com o par redox apresentando separação de picos de 112 mV. Desta forma, o AT foi estabilizado na superfície do eletrodo. Posteriormente a cafeína foi adicionado neste sistema gerando o EQM EPC/SSbAT-caf que apresentou um sinal bem superior as moléculas separadas na pasta de carbono. Por consequência, percebeu-se a grande interação positiva da cafeína com o AT. Além disso, o ganho de estabilidade do sinal da cafeína no EQM EPC/SSbAT-caf comparado quando a cafeína se encontra isolada na pasta de carbono passa de um decaimento de resposta de mais de 71 % para pouco mais de 15 % após 200 ciclos volta métricos a 10 mV s⁻¹ ou 300 minutos decorridos.

Assim, estudos prévios em associação ao comportamento apresentado no sistema desenvolvido neste trabalho parece sugerirem que a cafeína, quando associada com algum fármaco antipsicótico da família das fenotiazinas, pode interagir de forma efetiva e estável, exigindo baixa energia de transferência de elétrons, facilitando e/ou acelerando o metabolismo desses fármacos. O que poderia levar o paciente a perceber diferenças na ingestão do fármaco antipsicótico isolado ou quando associado à cafeína.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC, registro Propp: 0022013001551), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) pelo apoio técnico e financeiro. Além disso, este estudo também foi financiado

pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal e Nível Superior (CAPES) – Código Financeiro 001.

Referências

- ¹ Dai, J.; Wang, C.; Traeger, S. C.; Discenza, L.; Obermeier, M. T. The role of chromatographic and chiroptical spectroscopic techniques and methodologies in support of drug discovery for atropisomeric drug inhibitors of Bruton's tyrosine kinase. *Journal of Chromatography A* **2017**, *1487*, 128. [CrossRef] [PubMed]
- ² Muharam, R.; Setiawan, M.W.; Ikhsan, M.; Rizkinya, H. E.; Sumapraja, K. Depression and its link to other symptoms in menopausal transition. *Middle East Fertility Society Journal* **2018**, *23*, 30. [CrossRef]
- ³ Bartoli, F.; Dell'Osso, B.; Crocamo, C.; Fiorillo, A.; Ketter, T.A.; Suppes, T.; Clerici, M.; Carra, G. Benefits and harms of low and high second-generation antipsychotics doses for bipolar depression: A meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research* **2017**, *88*, 46. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴ Menga, Q.; Lia, R.; Houa, F.; Zhang, Q. Effects of chlorpromazine on sleep quality, clinical and emotional measures among patients with schizophrenia. *Clinical Neurology and Neurosurgery* **2018**, *165*, 138. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵ Loch, J.I.; Bonarek, P.; Tworzydło, M.; Łazińska, I.; Szydłowska, J.; Lipowska, J.; Rzęsikowska, K.; Lewiński, K. The engineered β -lactoglobulin with complementarity to the chlorpromazine chiral conformers. *International Journal of Biological Macromolecules* **2018**, *114*, 96. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶ Anmella, G.; Cristina, D. M.; María, C.; Rosas, E.; Bernardo, M. M. Una revisión de los trastornos del sueño en la esquizofrenia Sleep disorders in schizophrenia: A review. *Psiquiatria Biológica* **2017**, *24*, 63. [CrossRef]
- ⁷ Luque-Luque, R.; Chauca-Chauca, G. M.; Alonso-Lobato, P.; Jaen-Moreno, M. J. Despersonalización y esquizofrenia: estudio comparativo entre primeros y múltiples episodios de esquizofrenia. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental* **2016**, *9*, 149. [CrossRef]
- ⁸ Worsfold, P. J.; Zagatto, A. G. Spectrophotometry: Overview. *Encyclopedia of Analytical Science* **2005**, *2*, 321. [CrossRef]
- ⁹ Sinduja, B.; John, S. A. Sensitive determination of rutin by spectrofluorimetry using carbon dots synthesized from a non-essential amino acid. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2018**, *193*, 491. [CrossRef] [PubMed]

- ¹⁰ Kolomnikova, I. G.; Efremova, A. M.; Tikhomirova, T. I.; Sorokina, N. M.; Zolotova, Y. A. Early stages in the history of gas chromatography. *Journal of Chromatography A* **2018**, 1537, 117. [CrossRef]
- ¹¹ Zhua, Y.; Lia, Z.; Wang, P.; Shen, L.; Zhanga, D.; Yamaguchi, Y. Factors affecting the separation performance of proteins in capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography B* **2018**, 1083, 67. [CrossRef]
- ¹² Pacheco, W. F.; Semaan, F. S.; Almeida, V. G. K.; Ritta, A. G. S. L.; Aucélio, R. Q. Voltamétrias: Uma Breve Revisão Sobre os Conceitos. *Revista Virtual de Química* **2013**, 5, 516. [CrossRef]
- ¹³ Buzzetti, P. H. M.; Ponzio, E. A.; Semaan, F. S.; Mainier, F. B. A Eletroquímica e suas Potenciais Contribuições para o Mundo Atual. *Revista Virtual de Química* **2015**, 7, 1615. [CrossRef]
- ¹⁴ Cobelo, A.; Filella, M. S. Electroanalytical techniques for the quantification of technology-critical elements in environmental samples. *Current Opinion in Electrochemistry* **2017**, 3, 90. [CrossRef]
- ¹⁵ Soltania, N.; Tavakkolia, N.; Mosavimanes, Z. S.; Davarb, F. Electrochemical determination of naproxen in the presence of acetaminophen using a carbon paste electrode modified with activated carbon nanoparticles. *Comptes Rendus Chimie* **2018**, 21, 60. [CrossRef]
- ¹⁶ Santos, A. S.; Pereira, A. C.; Kubota, L. T. Tendência em modificação de eletrodos amperométricos para aplicações eletroanalíticas. *Química Nova* **2002**, 25, 1021. [CrossRef]
- ¹⁷ Santos, A. S.; Gorton, L.; Kubota, L. T. Electrocatalytic NADH Oxidation Using an Electrode Based on Meldola Blue Immobilized on Silica Coated with Niobium Oxide. *Electroanalysis* **2002**, 14, 811. [CrossRef]
- ¹⁸ Daniel, J. A.; Chau, N.; Abdel-Hamid, M. K.; Hu, L.; Von Kleist, L.; Whiting, A.; Krishnan, S.; Maamary, P.; Joseph, S. R.; Simpson, F.; Haucke, V.; McCluskey, A.; Robinson, P. J. Phenothiazine-derived antipsychotic drugs inhibit dynamin and clathrin-mediated endocytosis. *Traffic* **2015**, 16, 635. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁹ Dubey, T.; Gorantla, N. V.; Chandrashekar, K. T.; Chinnathambi, S. Photoexcited Toluidine Blue Inhibits Tau Aggregation in Alzheimer's Disease. *ACS Omega* **2019**, 4, 18793. [CrossRef]
- ²⁰ Svorc, L. Determination of Caffeine: A Comprehensive Review on Electrochemical Methods. *International Journal of Electrochemical Science*, **2013**, 8, 5773. [Link]
- ²¹ Randelo, M. S.; Milan, V.; Goran, Z. M.; Dordevi, N. S. Evidence of the Impact of Diet, Fluid Intake, Caffeine, Alcohol and Tobacco on Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review. *The Journal of Urology* **2017**, 198, 1020. [CrossRef] [PubMed]
- ²² Hotta, H.; Ueda, M.; Nagano, S.; Tsujino, Y.; Koyama, J.; Osakai, T. Mechanistic Study of the Oxidation of Caffeic Acid by Digital Simulation of Cyclic Voltammograms. *Analytical Biochemistry* **2002**, 303, 72. [CrossRef] [PubMed]
- ²³ Yamashita, M.; Pessoa, C. A.; Kubota, L. T. Electrochemical behavior of pyrroloquinoline quinone immobilized on silica gel modified with zirconium oxide. *Journal of Colloid and Interface Science* **2003**, 263, 105. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁴ Kubota, L. T.; Gushikem, Y.; Perez, J.; Tanaka, A. A. Electrochemical properties of iron phthalocyanine immobilized on titanium (IV) oxide coated on silica gel surface. *Langmuir* **1995**, 11, 1013. [CrossRef]
- ²⁵ Laviron, E. General expression of the linear potential sweep voltammogram in the case of diffusionless electrochemical systems. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **1979**, 101, 28. [CrossRef]
- ²⁶ Bard, A. J.; Faulkner, L. R.; *Electrochemical methods: Fundamentals and Applications*, 2nd ed., John Wiley & Sons: New York, 2001.
- ²⁷ Medyantseva, E. P.; Brusnitsyn, D. V.; Varlamova, R. M.; Baibatarova, M. A.; Budnikov, G. K.; Fattakhova, A. N. Determination of antipsychotics using monoamine oxidase amperometric biosensors based on screen-printed graphite electrodes modified on screen-printed graphite electrodes modified with multi-walled carbon nanotubes. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2014**, 48, 56. [CrossRef]
- ²⁸ Paro, A. H.; Aizenstein, M. L.; Lucia, R. D.; Planeta, C. S. Exposição repetida à cafeína aumenta a atividade locomotora induzida pelo femporex em ratos adolescentes e adultos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* **2008**, 44, 424. [CrossRef]
- ²⁹ Kokiashvilia, N.; Alexishvilia, M.; Gonashvilia, M.; Okujavac, N.; Titvinidzea, G.; Rukhadzea, M. Revealing of pharmacokinetic peculiarities of surface active drug promethazine in its interaction with caffeine in rabbits. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2012**, 413, 173. [CrossRef]