

Universidade de Brasília – UnB
Instituto de Química – IQ
Curso de Bacharelado em Química

Trabalho de Conclusão de Curso II

**Desenvolvimento de método analítico para determinação de
fármacos com uso de Arduino**

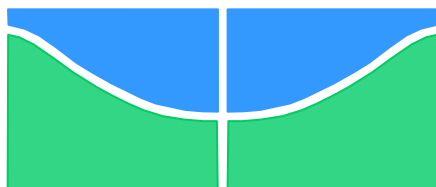
Aluno: João Victor Cequine Mendonça Neiva

Aluno: 16/0032032

Orientador: Prof. Dr. Carlos M. Infante Córdova

Brasília, DF

2020



Universidade de Brasília – UnB
Instituto de Química – IQ
Curso de Bacharelado em Química

**Desenvolvimento de método analítico para determinação de
fármacos com uso de Arduino**

Trabalho de conclusão de curso submetido ao curso de graduação em Química da Universidade de Brasília como requisito obrigatório para obtenção do Título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Carlos M. Infante Cordova

Brasília, DF

2020

Dedicatória

Dedico esse trabalho ao meu pai, Victor, e à minha mãe, Melissa, porque sei que sem vocês não seria metade do homem que sou. Muito obrigado!

Amo vocês.

“Si vis pacem, para bellum”

Flávio Vegécio

Agradecimentos

Gostaria de agradecer primeiramente à minha família, que sempre me apoiou, sendo meu porto seguro em momentos difíceis e meus instigadores em momentos de inércia.

Agradeço, imensamente, ao Professor Dr. Carlos Martín Infante Córdova, que, academicamente, me acolheu e me mentoreou por esses anos em que trabalhamos juntos.

Também, agradeço a todos os meus colegas e parceiros de laboratório, em especial, agradeço a Andrea, a Ana e ao Diego que muito me ajudaram nessa e em outras pesquisas.

Finalmente, quero agradecer a banca avaliadora, Professora Dra. Tais Pitta e Professor Dr. Mauro Vicentini, pela disponibilidade. Bem como, agradeço ao Instituto de Química, também à UnB, por me possibilitarem conhecer tantas pessoas fantásticas e aprofundar meu conhecimento nesse assunto que amo.

Resumo

Neste trabalho, buscou-se desenvolver um sistema automatizado de análise por injeção em fluxo (FIA) baseado em Arduino, como microcontrolador do sistema, e Visual Basic (VB), para a construção da interface com o usuário, para determinação de fármacos. Tal sistema apresenta uma série de vantagens, como, por exemplo, baixo custo, automação quase completa, adaptabilidade alta, podendo ser utilizado na análise de diversos fármacos com pequenas alterações, e sustentabilidade, já que a quantidade de resíduos gerada é pequena e os reagentes utilizados, normalmente, possuem baixa toxicidade. O método aqui desenvolvido será comparado com métodos analíticos bem fundamentados e amplamente presentes na literatura científica, tais como cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), espectrofotometria UV-Vis, entre outros. Foi selecionado, para esse projeto, um fármaco antitérmico ou analgésico, não-esteroidal, comumente utilizado, tanto como único princípio ativo ou em associações medicamentosas, que é o paracetamol (PAR). Este foi escolhido, principalmente, devido ao seu baixo custo, fácil obtenção e baixa toxicidade. Como microcontrolador, elegemos o Arduino Uno, graças a sua arquitetura eletrônica ser capaz de realizar as tarefas exigidas e seu custo reduzido. Apresenta-se uma proposta de método analítico e um sistema esquemático que, supostamente, são suficientemente robustos para serem utilizados, tanto como controle de qualidade em plantas de produção de fármacos, devido ao seu custo-benefício, quanto como uma ferramenta de ensino em cursos de graduação que envolvam Química. Por fim, como estudos iniciais e de teste, fizemos, para testar o mecanismo de oxidação inicial do fármaco alvo, um ensaio em batelada da reação entre PAR e hipoclorito de sódio, analisando a supressão da quimiluminescência da reação entre o hipoclorito de sódio e o luminol, utilizando um fluorímetro, em duas concentrações de PAR diferentes ($0,4 \text{ mmol L}^{-1}$ e $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$) e, também, construímos um sistema em fluxo similar ao aqui proposto com intuito de determinar cloreto de sódio em amostras de soro fisiológico, obtivemos a otimização do sistema com as seguintes condições: volume de amostra de $200 \mu\text{L}$, comprimento da bobina de reação de 10 cm , vazão de $1,59 \text{ mL min}^{-1}$ e, como transportador, água deionizada. A resposta linear para o NaCl foi obtida entre $6,0$ e $15,0 \text{ g L}^{-1}$, e é descrita como $L = (0,4912 \pm 0,04704) + (0,0726 \pm 0,00415) C$ com $r^2 = 0,99026$, onde L é o valor de condutividade aferido. O limite de detecção (LOD) e o limite de quantificação (LOQ) foram $1,9$ e $6,5 \text{ g L}^{-1}$, respectivamente.

Palavras-chave: Química Verde, FIA, Arduino, Visual Basic, Paracetamol, Fotometria.

Abstract

In this project, we aimed to develop an automatized system of flow injection analysis (FIA) based in Arduino, as a microcontroller of the system, and Visual Basic (VB) language, to construct the user interface, for the determination of pharmaceuticals. Such system presents a series of advantages, like, for example, low cost, almost complete automatization, high adaptability, being able to analyze a series of drugs with minor modifications, and sustainability, given the small quantity of residue generated and, normally, the reagents used have low toxicity. The methods here developed are compared with well-known analytical methods and widely available in the scientific literature, such as high-performance liquid chromatography (HPLC), spectrophotometry UV-Vis, among others. Were selected, for this work, a antithermal or analgesic, non-steroidal, drug, paracetamol (PAR), which is commonly utilized as the single active principal, as well as in drugs associations. This drug was chosen, mainly, due to its low cost, availability, and low toxicity. As a microcontroller, we selected the Arduino Uno, given its electronic architecture can surely execute the demanded tasks and its reduced cost. Here a proposal for an analytical method and a schematic system are presented that, supposedly, are sufficiently robust to be used in drug production plants in quality control, due to its cost-benefit, as well as a tool for teaching in graduate school courses involving Chemistry. Finally, as initial studies and testing phases, we made, for the oxidation mechanism of the selected pharmaceutical, a batch analysis of the reaction between PAR and sodium hypochlorite, analyzing the chemiluminescence suppression of the reaction between luminol-sodium hypochlorite, using a fluorimeter with two different concentrations of PAR ($0,4 \text{ mmol L}^{-1}$ e $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$) and, also, a flow system similar to the proposed one was constructed, with the objective of determining sodium chloride in saline samples, when the system was optimized, the following conditions were obtained: sample volume of $200 \mu\text{L}$, reaction coil length of 10 cm , flow rate of $1,59 \text{ mL min}^{-1}$ and, as carrier liquid, deionized water. The linear response for sodium chloride was obtained between $6,0$ and $15,0 \text{ g L}^{-1}$, and it is described as $L = (0,4912 \pm 0,04704) + (0,0726 \pm 0,00415) C$, with $r^2 = 0,99026$, where L is the afeard value. The limit of detection (LOD) and the limit of quantification were $1,9$ e $6,5 \text{ g L}^{-1}$, respectively.

Keywords: Green Chemistry, FIA, Arduino, Visual Basic, Paracetamol, Photometry.

Lista de abreviaturas e siglas

FIA	Análise por injeção em fluxo
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
LED	Diodo emissor de luz
VB	Visual Basic
PAR	Paracetamol
(I/O)	Input/Output
PWM	Pulso de onda modular
LOD	Limite de detecção
LOQ	Limite de quantificação
SOT	Tecnologias ópticas de silicone
OMIS	Sistemas abertos milifluídicos de inquérito
MS	Espectrometria de massas

Lista de figuras

- Figura 1. Diagrama de Jablonski, exemplificando a excitação e emissão de radiação eletromagnética, adaptado de www.edinburghinstruments.com (2019). Números 1, 2, 3, 4, 5 e 6 indicam respectivamente, absorção, relaxação vibracional (não-radioativa), fluorescência, arrefecimento (conversão da energia do estado excitado para calor), “cruzamento intersistêmico” (mudança de spin) e fosforescência. E, S₀, S₁ e T₁ representam, respectivamente, energia, estados fundamental, excitado e tripleto. 14
- Figura 2. Espectros de diversas fontes luminosas: LED vermelho (RLED), LED verde (GLED), LED azul (BLED) e lâmpada fluorescente branca (WFL), adaptado de Chen, 2020. 15
- Figura 3. Desenho esquemático de um sistema FIA genérico, elaborado pelos autores..... 16
- Figura 4. Desenho esquemático dos aspectos físicos e possíveis aplicações de sistemas FIA’s, contendo reações quimiluminescentes e de derivatização para a determinação do analito, adaptado de Timofeeva, 2018. 16
- Figura 5. Desenho esquemático de sistemas FIA baseados em multicomutação, elaborado pelos autores..... 17
- Figura 6. Fotografia de uma placa de Arduino Uno Rev3, adaptada de www.arduino.cc. 18
- Figura 7. Estrutura molecular do paracetamol (C₈H₉NO₂), adaptada da Farmacopeia Brasileira (2019). 20
- Figura 8. Captura da tela inicial do sítio da base de dados de artigos científicos *Web of Science*, adaptado pelos autores, acessado em dezembro de 2020..... 24
- Figura 9. Gráfico demonstrando número de artigos publicados anualmente, envolvendo o termo Arduino, de 2000 a 2020, na base de dados de artigos científicos, *Web of Science*, elaborado pelos autores. 25
- Figura 10. Diagrama de um sistema FIA para a determinação de NaCl. S: amostra; C: carreador (H₂O); B: bobina de reação com 10 cm; P: Bomba peristáltica (velocidade de fluxo = 1,59 mL min⁻¹); D: condutivímetro; J_n: injetor proporcional, onde n é a posição; L: leitura; W: descarte. 29
- Figura 11. Gráfico da intensidade de sinal versus o comprimento da bobina de reação (10, 20, 30 40 e 50 cm)..... 30
- Figura 12. Gráfico da intensidade de sinal versus o volume de amostra injetado (60, 75, 125, 150, 200, 500 e 800 µL). 30
- Figura 13. Gráfico da intensidade de sinal versus a velocidade de fluxo (1,59 (10%), 2,39 (15%), 3,18 (20%) e 4,77 (30%) mL min⁻¹). 31
- Figura 14. Diagrama das soluções padrões (1,5; 3,0; 6,0; 9,0; 12,0; 15,0; 18,0; 21,0 gL⁻¹), com a inserção da respectiva curva de calibração usada para as análises das amostras obtidas. 32
- Figura 15. Sistema de multicommutação proposto. V1, V2, V3 e V4 válvulas com solução de carreadora (HCl 0,05 mol L⁻¹), PAR, hipoclorito de sódio (0,30% (v/v)), e salicilato de

sódio (8% (m/v) em NaOH 0,5 mol L⁻¹, respectivamente. Rc bobina de reação, D fotômetro de LED, W descarte e L computador (*readout*). Elaborado pelos autores..... 33

Figura 16. Fotografia do sistema em fluxo, em desenvolvimento pelos autores, para o projeto. 34

Figura 17. Fluxograma esquemático do *software* do sistema proposto, elaborado pelos autores. 36

Figura 18. Espectro obtido pela emissão quimiluminescente da reação entre luminol-hipoclorito de sódio. Condições da análise: Comprimento de onda (λ) igual a 330 nm. Concentração de PAR no gráfico vermelho e azul vale, respectivamente, 0,4 mmol L⁻¹ e 0,1 mmol L⁻¹. Tempo de análise = 15 segundos..... 37

Figura 19. Esquema reacional das etapas para determinação fotométrica do acetaminofeno, retirado de Aniceto, 2012, adaptado pelos autores..... 38

Figura 20. Desenho esquemático do detector proposto, LED vermelho (semicírculo vermelho), fotodiodo (semicírculo cinza), cela de detecção (retângulo e círculo azul), elaborado pelos autores 39

Figura 21. Desenho esquemático do detector duplo feixe, contendo LED (Green LED), filtros de interferência (Interference filter), duas cubetas (Cuvette) e dois fotodetectores, um para a amostra e outro para o branco (Photodetector for reference, for sample), adaptado de Gong,2009. 40

Figura 22. Representação esquemática de uma cubeta para análises em fluxo, fazendo uso de impressão 3D, adaptado de Michalec, 2018. 40

Lista de tabelas

Tabela 1. Compilação das fontes onde os artigos levantados para a revisão bibliográfica foram apresentados, com nome da fonte a esquerda, a sigla da fonte centralizada e a quantidade de artigos apresentados.	26
Tabela 2. Dados obtidos, para os valores médios e estimados (n=3) para três marcas de soro fisiológico disponíveis em farmácias locais, utilizando tanto o método proposto, quanto por fotometria de chama.	32
Tabela 3. Rotina de controle das válvulas para a limpeza do sistema.	34
Tabela 4. Rotina de controle das válvulas para a injeção de paracetamol.	35
Tabela 5. Rotina de controle das válvulas para a injeção de hipoclorito de sódio.	35
Tabela 6. Rotina de controle das válvulas para a injeção de líquido carreador, direcionando o analito e o reagente para o caminho analítico.	35
Tabela 7. Rotina de controle das válvulas para a injeção de salicilato de sódio.	35

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1. Química verde	12
2.2. Técnicas analíticas ópticas moleculares	13
2.3. Análise por injeção em fluxo (FIA)	15
2.4. Análise em fluxo por multicomutação	17
2.5. Arduino.....	18
2.6. Referencial bibliográfico.....	19
2.7. Interface de interação com usuário.....	19
2.8. Paracetamol	20
2.8.1. Métodos analíticos.....	20
3. OBJETIVOS	22
3.1. Gerais	22
3.2. Específicos	22
4. MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1. Materiais, reagentes, padrões e equipamentos	23
4.2. Procedimentos para o revisão bibliográfica	23
4.3. Procedimentos para o desenvolvimento de métodos analíticos	24
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5.1. Arduino em Química.....	25
5.1.1. Aplicações recentes de Arduino em métodos analíticos	27
5.2. Sistemas de estudo e avaliação: Sistema FIA para determinação de cloreto de sódio..	28
5.3. Sistema proposto	33
5.4. Rotinas de Controle das Válvulas	34
5.4.1. Limpeza	34
5.4.2. Análise e Detecção de PAR.....	35
5.5. Algoritmo	36
5.6. Estudo das reações	36
5.6.1. Análise Reacional Paracetamol em Batelada	36
5.7. Detector	38
6. CONCLUSÕES	41
7. PERSPETIVAS FUTURAS	41
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

1. INTRODUÇÃO

O controle de qualidade de qualquer medicamento é imprescindível para garantir que os produtos que serão comercializados cheguem às prateleiras aptos para o uso humano (ANVISA, 2010a). O presente trabalho visa o desenvolvimento de métodos principalmente baseados em análise por injeção em fluxo (FIA, do inglês *flow injection analysis*), para determinação de um fármaco, o paracetamol (PAR), usado comumente, individualmente ou em associações medicamentosas, como antitérmico ou analgésico, para alívio da dor e da febre. A escolha ocorreu graças ao seu amplo uso pela população, fácil obtenção, baixa toxicidade e baixo custo, já que é comercializado em medicamentos de referência, similares e genéricos.

Considerando os métodos oficiais para determinação desse fármaco, existem diversas opções, fundamentadas em variadas técnicas de análise (ANVISA, 2010b). Na cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), usualmente utilizada na determinação deste fármaco, podem ser encontradas diversas limitações, como longa duração das análises, uso de solventes tóxicos, necessidade de alto grau de pureza de solventes, reagente e padrões, e alto custo na aquisição e manutenção dos equipamentos necessários (PINHO et al., 2019; SABOURIAN et al., 2020). Segundo os princípios da química verde, todo método analítico deve considerar a geração de resíduos, a toxicidade dos reagentes e solventes utilizados, e minimizar os danos causados ao meio ambiente (GAMA et al., 2019). Assim sendo, métodos baseados em CLAE, que normalmente utilizam solventes que apresentam elevada toxicidade, como metanol ou acetonitrilo, necessitam de gerenciamento adequado dos resíduos gerados ou alguma estratégia para minimizar o impacto causado, embora em alguns casos podem ser considerados métodos analíticos verdes, devido, principalmente, a pequena quantidade de resíduo que é gerada. Desse modo, faz-se necessário o desenvolvimento de novos métodos que visem sanar essas diversas limitações que análises baseadas em CLAE apresentam, evitando o uso de reagentes e solventes nocivos e diminuindo a geração de resíduos.

No controle de qualidade industrial de fármacos, o custo é um fator determinante na escolha do método analítico que será implementado na planta (BATT et al., 2017), sendo esse outro problema da CLAE, já que o custo é elevado, tanto para aquisição dos equipamentos comercialmente disponíveis, quanto para a manutenção da maioria desses equipamentos. Visando solucionar esse problema, o desenvolvimento de sistemas de análise em fluxo baseados em placas de Arduino, como controlador tanto dos equipamentos necessários para a análise, como bombas peristálticas ou válvulas, quanto da leitura do sinal da medida, com auxílio de equipamentos adicionais e em novos métodos de análise com o foco em baixo custo, é bastante interessante.

As placas Arduino estão inseridas na classificação de *hardware/software* livre, podem ser modificadas e melhoradas constantemente, são microcontroladores altamente versáteis, com linguagem de programação acessível (baseada em C), reprogramáveis, possibilitando que a mesma placa seja utilizada em diversas condições de análise, tem compatibilidade com diversas interfaces e são de baixo custo.

Além disso, métodos baseados em espectroscopia molecular, como fotometria de absorção com uso de LED, são vantajosos devido ao seu baixo uso de reagentes, boa sensibilidade, satisfatória reprodutibilidade e repetibilidade, e ampla difusão na comunidade científica (REMISZEWSKA et al., 2019). O fármaco estudado pode ser determinado por diversas técnicas ópticas moleculares, em especial a fotometria por LED, usando técnicas de derivatização (GAO et al., 2019).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Química verde

A química verde, e seus 12 princípios datam de 1998, acompanhando a tendência da política mundial à época, como o Ato de Prevenção a Poluição (do inglês, *Pollution Prevention Act*, em 1990), seguida da Eco-92, primeiro grande evento internacional de conscientização e preservação do meio ambiente, de que a responsabilidade pela preservação do meio ambiente é fundamentalmente do ser humano e que precisa ir além do tratamento e descarte adequado de rejeitos produzidos, deve englobar o uso sustentável de materiais e reagentes químicos, como também o desenvolvimento de métodos de análise e produção de produtos mais verdes (OLIVEIRA, 2013).

O principal conceito trabalhado na química verde, termo que foi cunhado pela primeira vez, com a filosofia hoje usada, em 1996, é o uso do conhecimento e habilidades químicas, durante o planejamento de um experimento ou manufatura e aplicação de um determinado produto químico, a fim de eliminar ou, ao menos, reduzir a geração de espécies químicas perigosas, e, dessa maneira, minimizar os efeitos inerentes das atividades humanas ao meio ambiente (DE MARCO et al., 2019).

Os doze princípios da química verde (prevenção, economia atômica, síntese de químicos menos perigosos, projeção de químicos mais seguros, solventes e auxiliares mais seguros, projetar com eficiência energética, uso de matérias-primas renováveis, redução de derivativos, catálise, projetar degradação, análise em tempo real para prevenção à poluição e realização de química, inerentemente, mais segura para prevenção de acidentes) fundamentam toda produção científica que visa preservação ou remediação do meio ambiente. O presente trabalho não é diferente focando, principalmente, nos princípios de projeção com eficiência energética, prevenção, ou minimização, de resíduos e, por fim, redução de derivativos.

Assim sendo, é imprescindível que na comunidade científica sejam desenvolvidos conhecimentos que objetivem a preservação do meio ambiente e que proponham caminhos mais sustentáveis para o desenvolvimento do ser humano. Dessa maneira, o presente trabalho remete profundamente a esse conceito, propondo um sistema que não resulta na produção de resíduos adicionais, onde, normalmente, o preparo de amostras consiste em simples diluições para adequação dos sinais obtidos ao detector implementado, e, sendo adaptável, permite o uso do mesmo sistema, com mínimas alterações e pequenos ajustes no código do programa usado, ser empregado para a determinação de diversos fármacos (NOVAES, 1992).

Conclui-se, por fim, que o presente trabalho aborda, com considerável clareza, temas previstos, por exemplo, na Agenda 21, documento desenvolvido durante a Eco-92, do qual o Brasil é signatário, tais como fortalecimento da base científica para o manejo sustentável, o aumento da produção de conhecimento científico voltado para o desenvolvimento sustentável e a minimização da produção de resíduos (Agenda 21, 1992).

2.2. Técnicas analíticas ópticas moleculares

Existem aplicações da espectroscopia óptica que já são bem fundamentadas a um considerável período de tempo, em especial para espectroscopia atômica, por exemplo, métodos baseados em excitação por chama, especialmente útil na determinação de metais alcalinos e alcalinos terrosos, que já apareciam em livros que tratavam dos avanços da Química Analítica desde a década de 60 (MACINTYRE, 1961).

As técnicas analíticas ópticas moleculares são relativamente mais recentes. Tais técnicas consistem, essencialmente, na absorção e/ou emissão de alguma quantidade e forma de energia pelo analito, gerando um estado excitado dos elétrons de valência dessa substância. Diferentes formas de excitação, bem como diferentes formas de analisar o comportamento da amostra dado a excitação, resultam em diferentes técnicas analíticas (STROBEL; HEINEMAN, 1989).

Com o desenvolvimento científico e tecnológico crescente, e a necessidade de determinar diversos tipos de moléculas esse tipo de técnicas ganhou muita visibilidade.

O diagrama de Jablonski serve como uma importante demonstração gráfica de como esses métodos funcionar. Conforme podemos observar na figura 1, em um experimento envolvendo espectroscopia molecular, temos diversas etapas que podem ou não ocorrer, dependendo do método escolhido, dos reagentes e do analito (STROBEL; HEINEMAN, 1989).

Dentre tantas formas de excitação e análise, existem técnicas baseadas em fotometria, constituindo em análises onde a energia luminosa proveniente de um LED (do inglês, *Light Emitting Diode*), criado na década de 60, como o nome sugere, LED é um diodo emissor de

luz, ou seja, é um componente eletrônico que converte energia elétrica em energia luminosa, tipicamente, visível, é usada para gerar o estado excitado da amostra (YOSHI OHNO, 2005). Dentro das possibilidades, no sistema aqui proposto, utilizaremos um fotômetro de LED como método básico de análise.

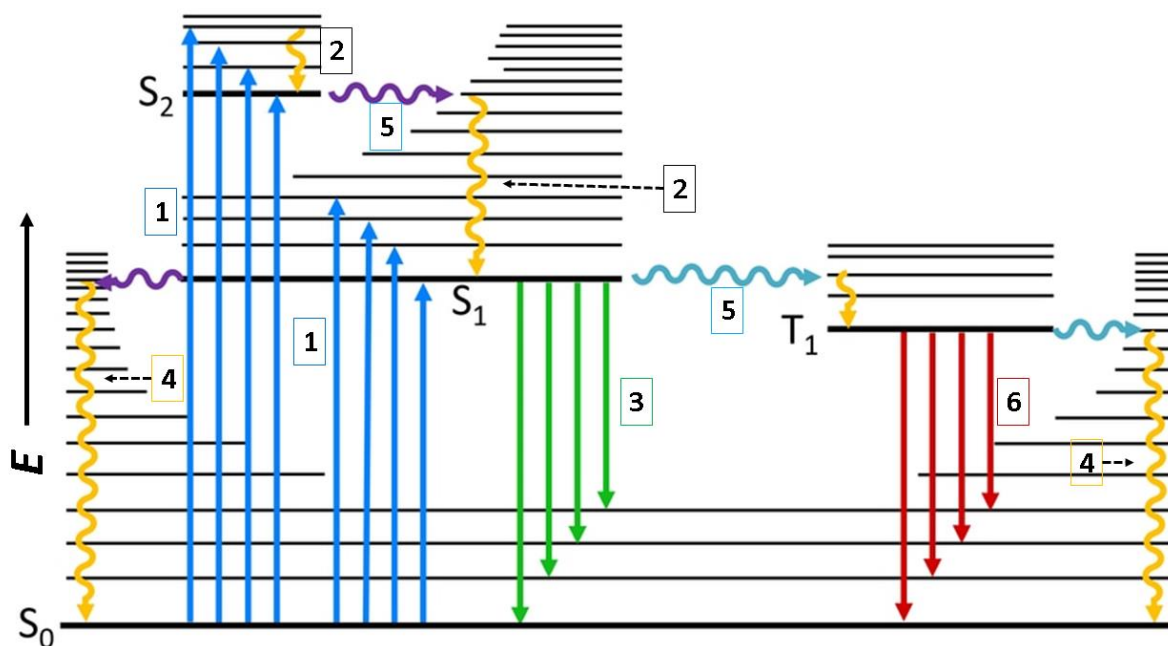


Figura 1. Diagrama de Jablonski, exemplificando a excitação e emissão de radiação eletromagnética, adaptado de www.edinburghinstruments.com (2019). Números 1, 2, 3, 4, 5 e 6 indicam respectivamente, absorção, relaxação vibracional (não-radioativa), fluorescência, arrefecimento (conversão da energia do estado excitado para calor), “cruzamento intersistêmico” (mudança de spin) e fosforescência. E, S₀, S₁ e T₁ representam, respectivamente, energia, estados fundamental, excitado e tripleto.

Esse método assemelha-se a fotometria, porém, fazendo uso de um LED como fonte luminosa, observando a absorbância da amostra referente a uma estreita faixa de comprimentos de onda, como apresentado na figura 2 (CHEN et al., 2020).

Também, é possível utilizar no fotômetro de LED, um LED RGB. O LED RGB consiste em um componente eletrônico que é a junção de três LED's, um vermelho (R), em verde (G) e um azul (B), cuja principal vantagem em utilizar tal componente se dá pelo fato de que, por explorar o princípio de mistura aditiva de cores, um único LED pode emitir diversas cores diferentes, e tal emissão pode ser facilmente controlada e alterada pelo código do microcontrolador, que, nesse trabalho, trata-se de um Arduino. Um fotômetro de LED possui algumas vantagens frente aos outros equipamentos de fotometria molecular, tais como baixo custo, simplicidade do sistema, ao usar um LED não é necessário que seja observado todo o espectro de absorção da amostra, diminuindo, dessa maneira, as exigências de software, minimizando o sistema de detecção, já que o mesmo precisará somente ser calibrado para uma faixa estreita de comprimentos de onda.

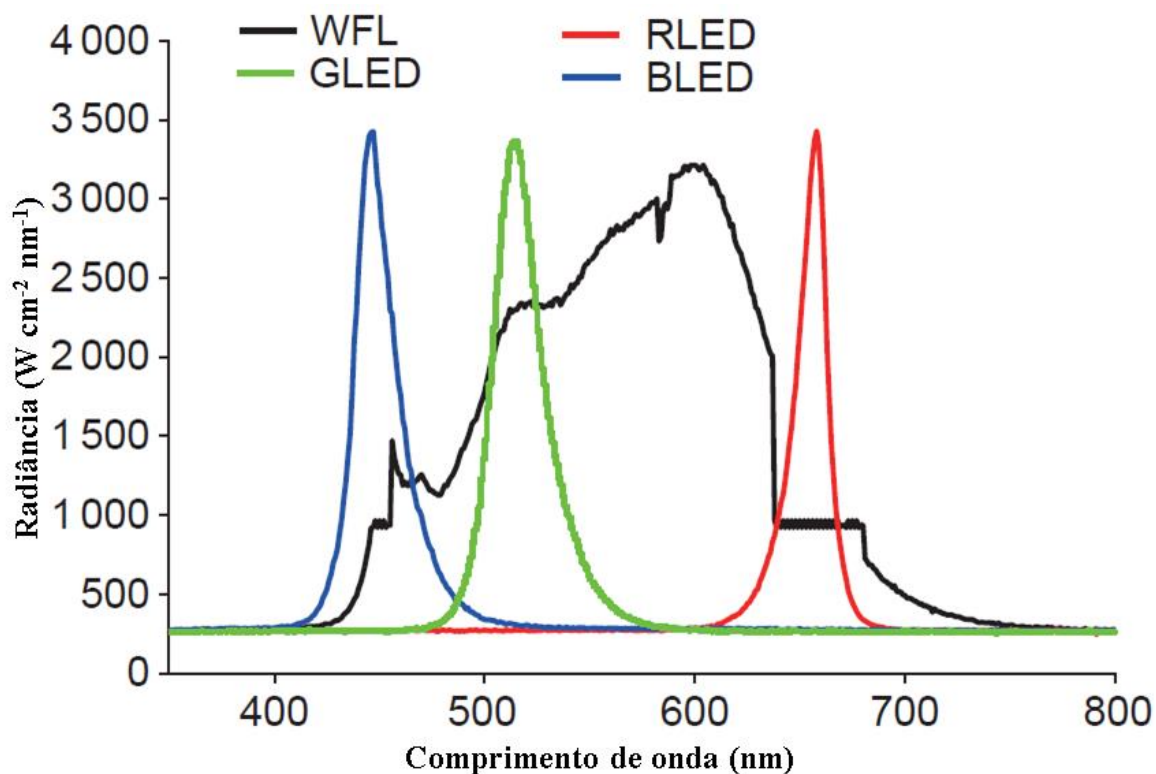


Figura 2. Espectros de diversas fontes luminosas: LED vermelho (RLED), LED verde (GLED), LED azul (BLED) e lâmpada fluorescente branca (WFL), adaptado de Chen, 2020.

Adicionalmente o sistema é muito robusto ao não apresentar partes moveis como no caso de um monocromador de rede.

2.3. Análise por injeção em fluxo (FIA)

É fundamentada na injeção de uma amostra líquida em uma solução carreadora em movimento constante, não-segmentado (RUZICKA; HANSEN, 1988) (MIRANDA et al., 2002). Após a injeção, é formada uma região, composta da solução entre os reagentes utilizados e a amostra, que será direcionada a um detector que mede continuamente uma grandeza física da solução presente no sistema (tempo dependente), que é plotada e analisada estabelecendo a correlação entre o sinal e a concentração (HANSEN; MIRÓ, 2007). O sistema mais simples possível para ser considerado um sistema FIA consistiria em uma bomba, para propulsão das soluções que percorrerão o sistema, um injetor proporcional, possibilitando uma injeção de volume fixo e bem definido de amostra no sistema, uma bobina de reação, onde a amostra e os reagentes presentes na solução carreadora terão tempo hábil de reagir e, por fim, um detector e um transdutor de saída, para a determinação e leitura do que está sendo medido (LENARDÃO et al., 2003) (MELCHERT; REIS; ROCHA, 2012) (TROJANOWICZ; KOŁACIŃSKA, 2016) (GAMA et al., 2019). Muitas das técnicas ópticas têm sido aplicadas para detecção em sistema FIA, especial interesse tem a

quimiluminescência, devido, principalmente, a versatilidade desse método, conforme podemos observar na figura 3.

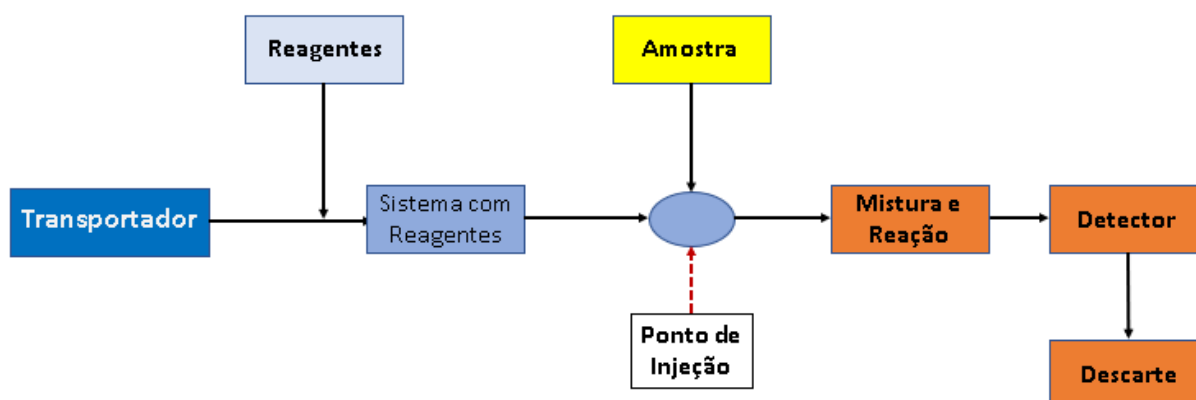


Figura 3. Desenho esquemático de um sistema FIA genérico, elaborado pelos autores.

Além disso, pelo fato da possibilidade de automação (por exemplo das injeções dos reagentes e amostra), bem como a capacidade de análise e detecção tempo dependente, sistemas FIA's são altamente vantajosos para aplicação em conjunto com reações de derivatização para determinação fotométrica, já que tais reações são tempo dependentes, portanto aumentando a reprodutibilidade e repetibilidade como um todo (TIMOFEEVA et al., 2018), diversas aplicações e aspectos de sistemas FIA são apresentados na figura 4.

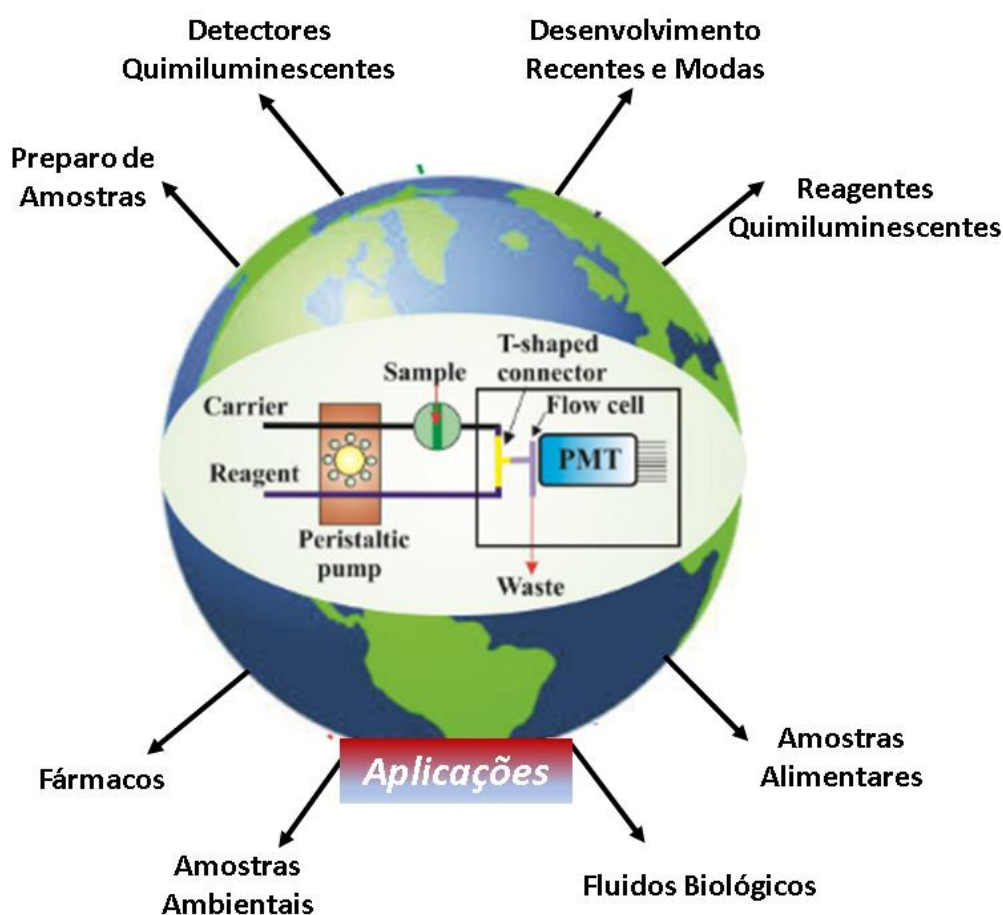


Figura 4. Desenho esquemático dos aspectos físicos e possíveis aplicações de sistemas FIA's, contendo reações quimiluminescentes e de derivatização para a determinação do analito, adaptado de Timofeeva, 2018.

2.4. Análise em fluxo por multicomutação

A análise em fluxo por multicomutação consiste em uma nova abordagem dos sistemas FIA, onde há a ocorrência de diversos pontos de injeção, empregando bombas, bobinas de reação, válvulas e soluções de reagentes. O uso de multicomutação é fortemente indicado em sistemas FIA que contam com diluição ou reação química para a determinação utilizada (KARLBERG; PACEY, 1989) (PONS et al., 2006). Já que o mecanismo reacional proposto para esse trabalho se baseia na reação de oxidação dos medicamentos escolhidos, para posteriormente serem analisados, ou seja, construir o sistema de análise fazendo uso de multicommutação é fortemente recomendado.

Existem muitos módulos em FIA que baseiam-se em multicomutação, devido a sua maior flexibilidade e fácil aplicação. Em módulos de multicomutação podem ser implementados a análise em fluxo monosegmentado, e aspectos da análise por injeção sequencial, como o fluxo intermitente. Métodos FIA com multicomutação podem ser classificados em dois tipos, dependendo da estratégia envolvida na entrega de fluido. No modo de aspiração, válvulas são utilizadas para selecionar qual solução será carregada para o canal principal, sendo necessária o uso de apenas uma bomba e um controle muito preciso das válvulas. No método de bombeamento, as soluções são bombeadas para válvulas que as enviam para o caminho analítico (canal principal, com o reator e na direção do detector), ou para um *loop* de reciclagem (ZAGATTO et al., 2012). Ambos os métodos podem ser empregados no desenvolvimento dos módulos, para isso, as válvulas do sistema serão controladas pela placa de Arduino, com os comandos enviados pelo usuário através da interface, automatizando o sistema. Um exemplo do sistema por aspiração é apresentado na figura 5.

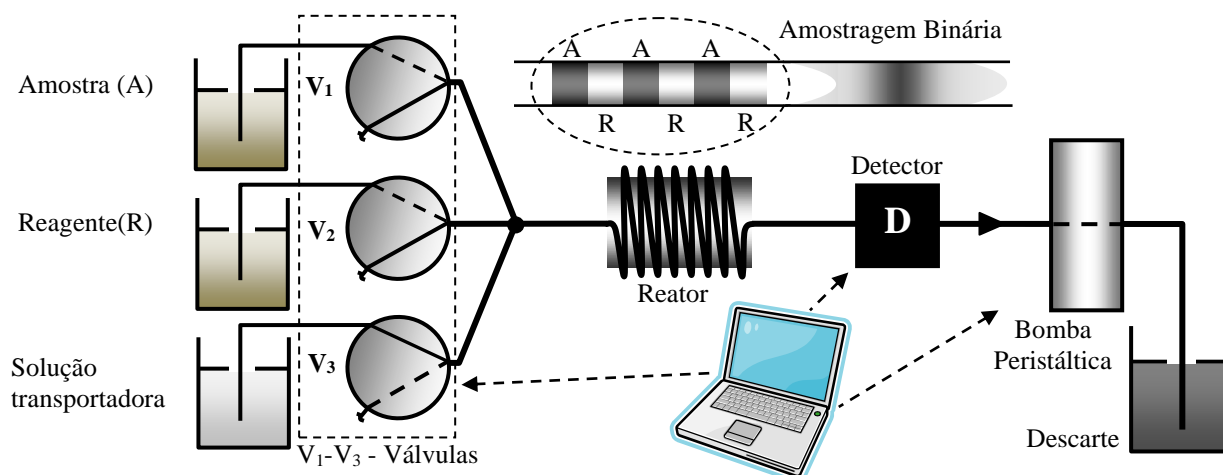


Figura 5. Desenho esquemático de sistemas FIA baseados em multicomutação, elaborado pelos autores.

2.5. Arduino

É um componente de *hardware* e *software open-source* que ganhou muita popularidade devido ao seu fácil uso, baixo custo e reprogramabilidade. Existem diversos tipos de placas Arduino sendo que cada uma possui pequenas alterações em seu design para desempenhar diferentes tarefas. Outra vantagem geral de placas Arduino que vale mencionar é que essas placas podem servir como fonte para o sistema no qual são utilizados, sendo que podem oferecer duas possíveis voltagens, 5,0 ou 3,3 volts, e seus pinos possuem resistores *pull-up* que regulam a corrente que passa por cada saída do Arduino (ARDUINO, 2020).

Nesse projeto, utilizaremos o Arduino Uno Rev3, que é o produto mais simples dessas placas. Sua principal característica é que ela possui o chip ATMega328, que é um microcontrolador com capacidade de 8 bit. Ademais, possui 14 pinos de sinal digital com input/output (I/O), dos quais 6 pinos podem servir com pulso de onda modular (PWM) e outros dois pinos que servem para transmissão e recebimento de dados seriais entre a placa e o computador. Existem também 6 pinos analógicos com resolução de 10 bit que podem ser utilizados para leitura e transdução do sinal recebido a partir de um detector, bem como funcionar como pinos digitais (I/O).

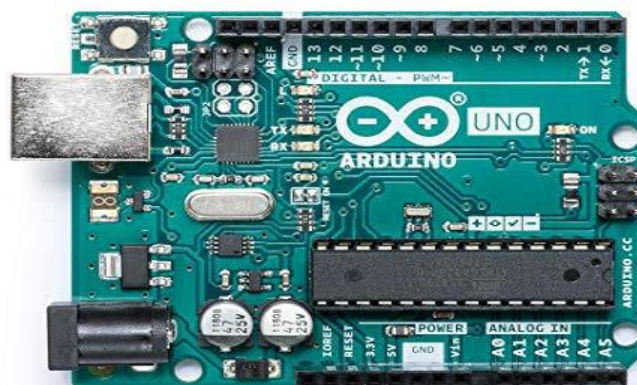


Figura 6. Fotografia de uma placa de Arduino Uno Rev3, adaptada de www.arduino.cc.

A capacidade e as vantagens da utilização de Arduino como microcontrolador são consideráveis. Existem diversos artigos científicos que fazem de placas de Arduino como o “cérebro” do sistema, sendo que ele possui uma forte capacidade para realizar as tarefas necessárias exigidas por um sistema em fluxo, seja este baseado em multicomutação ou não (GONZÁLEZ; PÉREZ; KNOCHEN, 2016). Muitos sistemas ou experimentos poderiam se beneficiar com o uso e aplicação de Arduino e, para muitos desses, a característica que se mostra mais vantajosa é a adaptabilidade, uma vez que grande parte dos microcontroladores comercialmente disponíveis dependem de solda em placas de circuito, tornando sua recuperação e reutilização em um árduo trabalho que muitas vezes não é vantajoso (KAMOGAWA, MARCOS Y; MIRANDA, 2013).

2.6. Referencial bibliográfico

Revisão bibliográfica pode ser considerada como uma compilação de informação a cerca de um dado tema, consultando artigos e fontes importante e, sobretudo, confiáveis (NETO; MARQUES, 2016). Uma boa revisão traz muitas vantagens, tais como, síntese informacional, indicação de possíveis caminhos a serem seguidos, expor aspectos do desenvolvimento acadêmico que já foram realizados, entre outros (BRETTLER; GAMBLING, 2003). Um artigo de revisão compila resultados de dezenas, ou talvez centenas, de artigos científicos numa narrativa coerente sobre um tema científico específico.

Um dos principais propósitos de se realizar uma revisão bibliográfica é tornar a literatura científica mais compreensível, uma vez que, normalmente, quando se pesquisa por determinados temas, são encontrados milhares de artigos correlatos. Então, se faz necessário esse tipo de trabalho, para que possam ser apresentados de forma mais objetiva e direta quais aspectos são fundamentais para o dado tema.

Uma boa revisão não pode ser somente uma exposição tópica de artigos importantes. Caso pudesse, toda revisão poderia se resumir a seção de referências bibliográficas. Para que seja feito um trabalho de qualidade, é necessário que seja exposto um entendimento compreensivo do assunto (CARTER, 2013).

Desse modo, para maior compreensão do papel que placas de Arduino vem desempenhando no contexto geral da pesquisa acadêmica relacionada a Química, é fundamental efetuar uma revisão bibliográfica.

2.7. Interface de interação com usuário

A interface de interação com o usuário é uma das partes mais importantes desse projeto. Com ela, o analista conseguirá ativar diversos componentes do sistema, acompanhar em tempo real seus experimentos, podendo de antemão tirar conclusões iniciais a respeito do seu experimento e, mais além, detectar possíveis erros que possam ter ocorrido na manipulação das amostras e dos reagentes. E, através dessa interface, o usuário pode realizar mudanças no código fonte e, assim, modificar os principais parâmetros de análise sem grande dificuldade (NIELSEN, 1994) (FERREIRA; LEITE, 2003).

Para esse projeto, selecionamos como linguagem de programação para o desenvolvimento da interface o *Visual Basic* (VB) da Microsoft baseada no *Visual Studio*, disponível gratuitamente no site da Microsoft. São muitas as vantagens dessa linguagem frente a outras possíveis (Java, linguagem C, C+, entre outras), tais como a simples estrutura de programação baseada em objetos, principalmente em códigos executáveis, e o ambiente de desenvolvimento interativo (IDE) que oferece integração rápida entre o programa, o código e algumas ferramentas de suporte para o programador (HASSAN; ABOLARIN; JIMOH, 2006).

Desse modo, por fim, visamos através dessa linguagem e da placa Arduino Uno construir uma interface de fácil uso que possibilite tanto o acompanhamento quanto a modificação dos parâmetros do sistema com considerável simplicidade.

2.8. Paracetamol

O PAR (*N*-4-hidroxifenil-etanamida ou acetaminofeno) ($C_8H_9NO_2$) é um antitérmico ou analgésico vastamente disponível.

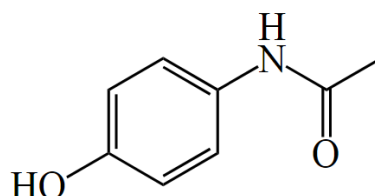


Figura 7. Estrutura molecular do paracetamol ($C_8H_9NO_2$), adaptada da Farmacopeia Brasileira (2019).

Seu primeiro uso clínico aconteceu em 1893, porém só começou a ser vendido em farmácias na década de 50, nos Estados Unidos. Seu uso ganhou muita força durante as décadas de 60 e 70 devido a crescente preocupação envolvendo a toxicidade do uso prolongado de analgésicos que não precisam de prescrição médica, porque, normalmente, o PAR sempre apresentou-se razoavelmente seguro, sem indicativos de doenças correlacionadas, apresentando, somente em casos de superdose, hepatotoxicidade elevada. Na década de 80, ganhou ainda mais mercado quando descobriu-se a correlação entre a aspirina e a Síndrome de Reye, encefalopatia de rápida progressão, fazendo do PAR o mais indicado para uso em crianças (PRESCOTT, 2000).

Nos dias de hoje, o PAR continua sendo amplamente usado como analgésico tanto para crianças quanto adultos. Devido a seu elevado uso e conseqüente produção, o desenvolvimento de métodos analíticos que visem sua determinação e controle desse fármaco é muito importante.

2.8.1. Métodos analíticos

Existem, na literatura científica, diversos métodos para sua identificação e determinação, sendo que podem fundamentar-se em variadas formas de determinação, como, por exemplo, fluorimetria (VILCHEZ et al., 1995) e espectrofotometria UV-Vis (GLAVANOVIĆ; GLAVANOVIĆ; TOMIŠIĆ, 2016) ou nas formas físicas da amostra, como, por exemplo, pó (MOREIRA et al., 2005).

Há também um método que baseia-se da supressão da quimiluminescência do luminol-hipoclorito de sódio, onde o PAR atua como um “sequestrante” de hipoclorito de sódio

reduzindo a concentração deste no meio e, portanto, diminuindo as reações efetivas entre o luminol e hipoclorito (OLIVEIRA et al., 2009).

Um dos métodos que constam na Farmacopeia Brasileira (2019) para determinação de PAR baseia-se em CLAE e determinação espectrofotométrica UV-Vis, onde a fase móvel consiste em uma mistura de soluções de fosfato monobásico e dibásico, álcool metílico e tetrabutilamônio, e o comprimento de onda da determinação é igual a 245 nm, usando coluna cromatográfica com 250mm, diâmetro interno de 4,6mm, empacotada de sílica quimicamente ligada ao grupo octilsilano (5µm), a 35°C com vazão de 1,5mL/min (ANVISA, 2019)

Por fim, existe um método (ANICETO; FATIBELLO-FILHO, 2002) que usa de duas etapas reacionais para chegar a etapa de determinação espectrofotométrica. A primeira consiste em uma oxidação do PAR por hipoclorito de sódio, formando N-acetil-p-benzoquinonaimina. A segunda ocorre a reação entre o composto resultante da primeira etapa e salicilato de sódio, em condições de pH básico, onde tal composto final absorve radiação eletromagnética na região que um LED vermelho emite, possibilitando que este método seja utilizado para determinação de PAR por fotometria de LED, portanto, baseamos nossa proposta de sistema reacional nesse método.

3. OBJETIVOS

3.1. Gerais

Desenvolver métodos analíticos baseados em FIA, rápidos, com alta sensibilidade e seletividade, boa exatidão e precisão, baixo custo e concordantes com a química verde, para aplicações diversas, especialmente para a determinação de PAR em medicamentos.

3.2. Específicos

Propor módulo de análise em fluxo.

Propor um detector de fotometria com uso de LED`s

Propor a análise de medicamentos avaliando a aplicação no controle de qualidade de medicamentos de referência, similares ou genéricos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Materiais, reagentes, padrões e equipamentos

Para o desenvolvimento do projeto é necessária uma placa Arduino Uno Rev3, um sensor de luminosidade (para desenvolvimento de um luminômetro, para as medidas dos fármacos), bomba peristáltica, *model 3*, Gilson, Hombrechtikor, Suíça, válvulas, tubos e conexões, feitas inteiramente com Teflon e Tygon, do tipo parede não-colapsável.

Padrões do fármaco escolhido foram adquiridos em empresas acreditadas, reagentes e solventes, se disponíveis, serão solicitados a laboratórios parceiros ou adquiridos.

Amostras do medicamento foram adquiridas no comércio local, foram estocadas adequadamente até a análise que será efetuada no menor intervalo de tempo possível após a coleta. As amostras serão utilizadas na avaliação das metodologias propostas e na comparação com métodos de referência.

4.2. Procedimentos para a revisão bibliográfica

A amostragem de artigos de artigos foi não probabilística, por conveniência, tipo de abordagem útil para a pesquisa de estudos de cunho experimental (CRESWELL, 2010), inicialmente foi restringida para os últimos cinco anos, mas para ter uma ideia melhor da abrangência do tema em alguns casos foi ampliada de acordo com as informações encontradas.

Para a coleta de dados foram utilizadas diversas bases de dados, *ScienceDirect*, *Web of Science* e *SciFinder-CAS*, mas especial interesse foi oferecido ao *Web of Science* disponível no portal CAPES (CAPES, 2020) e disponibilizada pela UnB, um *printscreen* da tela inicial do *Web of Science* é apresentado na figura 8.

A escolha desta base de dados obedece ao fato que são oferecidos diversos recursos úteis para a pesquisa, em função a vários parâmetros geralmente utilizados e aceitos, organizando os dados com sistemas disponíveis no próprio sítio. A funcionalidade do site permite a visualização dos dados de forma simples e rápida, embora a obtenção dos dados brutos não seja tão simples.

A UnB disponibiliza o acesso a diversas bases de dados e ao texto completo de artigos, da mesma forma existem as iniciativas de acesso à informação pelo portal da capes, possibilitando o acesso a base de dados e texto completo de artigos, por tanto a procura de referências bibliográficas esteve sempre assegurada.

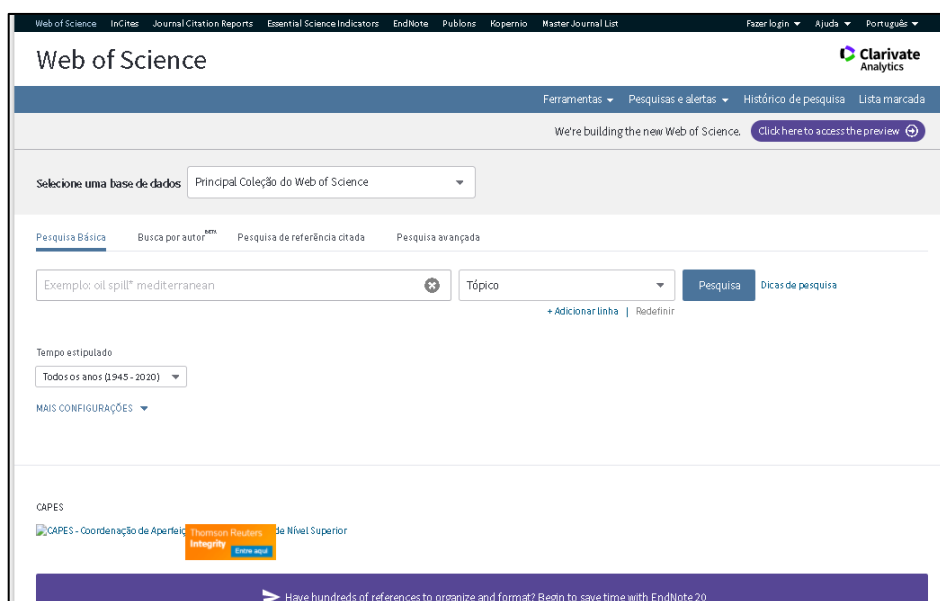


Figura 8. Captura da tela inicial do sítio da base de dados de artigos científicos *Web of Science*, adaptado pelos autores, acessado em dezembro de 2020.

Como critérios de inclusão foram considerados, principalmente que o artigo esteja em concordância com os termos pesquisados, e que contenha todas as informações necessárias para uma adequada caracterização. Como critérios de exclusão foram considerados a insuficiência de dados e a qualidade geral do artigo.

4.3. Procedimentos para o desenvolvimento de métodos analíticos

Embora existam medicamentos contendo somente um fármaco, são comuns associações medicamentosas. Dado ajustes e calibrações, a resposta para detectores de luminescência será adequada para o fármaco estudado. As análises serão realizadas fazendo uso de sistema FIA por multicomutação, desenvolvido pelos autores, que será controlado, em *hardware*, por placa Arduino Uno e, em *software*, por interface construída em linguagem Visual Basic. Os parâmetros analíticos, tais como limite de detecção e quantificação, velocidade de fluxo, volume de amostra injetado, entre outros, deverão ser determinados e otimizados em estudos futuros para conclusão do produto final.

Além disso, técnicas como condutometria e espectrofotometria serão testadas para verificar a aplicabilidade principalmente para medicamentos com um único princípio ativo ou quando a associação não represente interferência. Para a validação serão consideradas as recomendações da comunidade científica e da Agência de Vigilância Sanitária do Brasil (ANVISA), propondo quando for necessário novos procedimentos e unificação de critérios.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Arduino em Química

Foi feita uma análise da frequência com que trabalhos, envolvendo a aplicação de Arduino em Química, são publicados e, também, foi realizada uma revisão bibliográfica de diversas aplicações recentes de Arduino em química analítica.

Ao pesquisar em plataformas de bases de dados de registros científicos, pelos termos “arduino”, “arduino and chemistry”, e “arduino and “analytical chemistry””, são encontrados: 6.296, 58 e 13 registros, respectivamente. Observa-se uma crescente aplicação de microcontroladores baseados em Arduino nos últimos anos, essa tendência está ilustrada na figura 9, onde foram pesquisados os termos acima na base *Web of Science*, evidenciando como o uso de Arduino em pesquisas acadêmicas vem crescendo anualmente. Entretanto, percebe-se que houve, no ano de 2020, uma diminuição dessa tendência, especialmente na base *Web of Science*, porém, isso pode ser compreensivelmente explicado devido ao difícil momento presente, ocasionado pela pandemia da COVID-19.

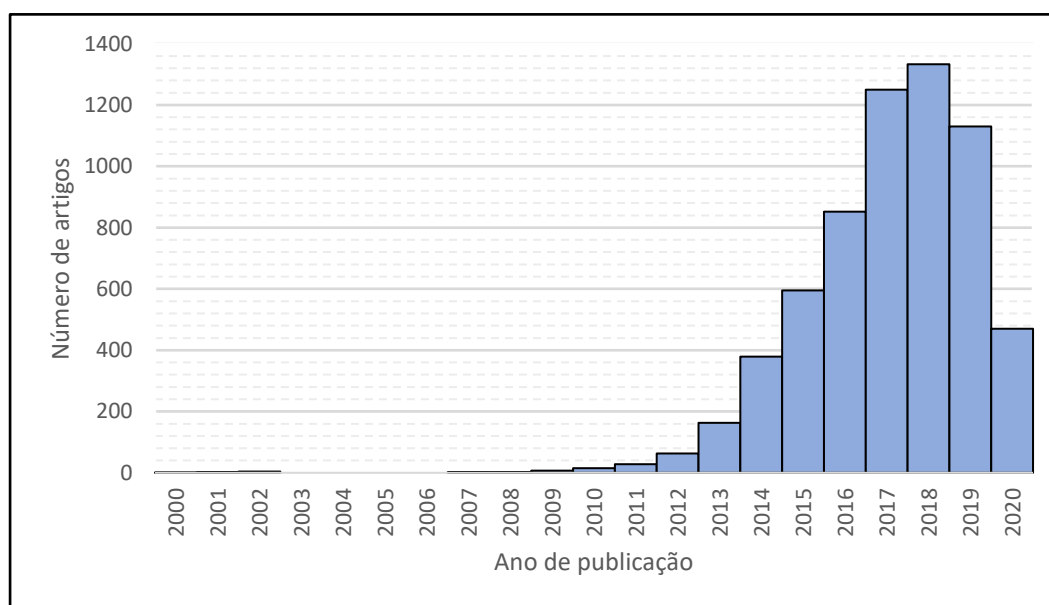


Figura 9. Gráfico demonstrando número de artigos publicados anualmente, envolvendo o termo Arduino, de 2000 a 2020, na base de dados de artigos científicos, *Web of Science*, elaborado pelos autores.

Para os 58 artigos encontrados na interface “arduino e química”, é fundamental ter uma noção da fonte na qual estes trabalhos foram apresentados, sendo para isto possível utilizar a ferramenta “análise de resultados” do *Web of Science*, que permite realizar esta discriminação de forma bastante simples, os dados são apresentados na tabela 1.

Título da Fonte	Número de Publicações
<i>Journal of Chemical Education</i>	18
<i>Heliyon</i>	2
Procedimentos ICERI	2
<i>Microchemical Journal</i>	2
<i>Talanta</i>	2
11 ^a ICERI 2018	1
12 ^a ICERI 2019	1
13 ^a INTED 2019	1
13 ^a CCE 2016	1
32 ^a SBEC 2016	1
15 ^a LTC 2018	1
<i>Abstracts of papers of the ACS</i>	1
<i>ACS Nano</i>	1
<i>ACS Sustainable Chemistry Engineering</i>	1
<i>Analyst</i>	1
<i>Analytica Chimica Acta</i>	1
<i>Analytical Chemistry</i>	1
<i>Beilstein Journal of Organic Chemistry</i>	1
<i>Chiang Mai Journal of Science</i>	1
<i>Clean Soil Air Water</i>	1
<i>Electrophoresis</i>	1
<i>Holos</i>	1
<i>PLOS One</i>	1
Procedimentos da 14 ^a ICVL 2019	1
Procedimentos da ASME 2014	1
Procedimentos da ICVL	1
Procedimentos da IFMBE	1
Procedimentos da INTED	1
MEDITECH 2016	1
<i>International Journal for Ion Mobility Spectrometry</i>	1
<i>Journal of Engineering Science and Technology</i>	1
Procedimentos da SBEC	1
Química Nova	1
<i>Romanian Reports in Physics</i>	1
<i>Sensors and Actuators BioChemical</i>	1
<i>SLAS Technology</i>	1
<i>Voprosy Obrazovaniya Educational Studies</i>	1
Total	58

Tabela 1. Compilação das fontes onde os artigos levantados para a revisão bibliográfica foram apresentados, com nome da fonte a esquerda, a sigla da fonte centralizada e a quantidade de artigos apresentados.

Observa-se uma grande diversidade de publicações científicas e eventos científicos, mas o maior destaque é do *Journal of Chemical Education*, com 31% das aplicações de microcontroladores baseados em Arduino, provavelmente pelas características de baixo custo, programação facilitada e grande versatilidade. É importante observar que a busca pode ser incrementada modificando os termos utilizados, mas, nesta primeira abordagem, a preferência se deu para a procura mais simplificada.

5.1.1. Aplicações recentes de Arduino em métodos analíticos

Considerando o que elucidado no item 5.1, foi realizada uma breve revisão bibliográfica de recentes aplicações de Arduino no desenvolvimento de métodos analíticos para determinação de diversos analitos e, mais ainda, algumas outras aplicações envolvendo sistemas em fluxo, temas que são consideravelmente pertinentes para o desenvolvimento do presente trabalho.

Foram analisados 25 artigos recentes, publicados entre 2017 e 2020, todos envolvendo temas acima citados. Logo nos primórdios da revisão, ficou evidente que o uso do Arduino se dá se maneira plural, tendo aplicações no controle dos detectores ou na aquisição de dados (ROSA; BETIM; FERREIRA, 2017), bem como em aplicações no controle de atuadores (YANG; DUTKIEWICZ; URBAN, 2018).

Além disso, seu uso se deu em diversas áreas do conhecimento, como síntese de nanopartículas (SPRINGER et al., 2019), construção de detectores de moléculas com elevada toxicidade (SINGH et al., 2020), controle de novos e altamente versáteis equipamentos (CARVALHO; EICKHOFF; DREXL, 2020) (MUCCIARONE; DUNBAR, 2020), análise cinética da atividade biológica de enzimas (BZURA; FIEDORUK-POGREBNIAK; KONCKI, 2018) (SKOCZEK et al., 2019). Tal vasta aplicabilidade reforça o que foi dito anteriormente, a respeito da grande aplicabilidade desse tipo de microcontrolador.

Mais além, evidenciou-se que o uso de Arduino para o sistema proposto, bem como para o detector fotométrico, não só é possível, como, considerando o objetivo de utilizar futuramente esse sistema para o controle de qualidade industrial e em laboratórios de ensino, onde custo e robustez são aspectos fundamentais, é altamente indicado, por possibilitar o desenvolvimento de um sistema com baixo custo e fácil adaptação para diferentes métodos de análises para diferentes analitos.

Por fim, foi percebido que existem variados trabalhos que as placas de Arduino podem desempenhar. Graças a seus diversos modelos e a ser *open-source*, essas placas são utilizadas em aplicação mais simples (GRAZIOLI et al., 2020) e altamente complexas (MICHALEC; TYMECKI, 2018) (YANG; CHANG; URBAN, 2019), atuando desde um simples controlador de bombas para sistemas em fluxos (SAGANDIRA; SIYAWAMWAYA; WATTS, 2020) ou

como o cérebro por trás de toda a análise, controlando atuadores do sistema, os detectores e a aquisição de dados (STRAGLIOTTO et al., 2018). E, também, evidenciou-se que placas Arduino podem ser aplicadas em sistemas com variados métodos de detecção, desde mais clássicos, como, por exemplo, amperômetria (AGUSTINI et al., 2020), espectrofotometria (ZINCHENKO et al., 2020), microscopia (GUYER et al., 2019), colorimetria (VALLEJO; DIAZ-URIBE; FAJARDO, 2020) e fotometria (MARINHO; LIMA; REIS, 2020) (LIMA; KAMOGAWA; REIS, 2019), até metodologias mais recentes, como, por exemplo, análises de tecnologia ótica de silicone (SOT, do inglês *silicone optical technology*) (STRZELAK et al., 2020), sistemas abertos milifluídos de inquérito (OMIS, do inglês *open milifluidic inquiry system*) (LESUER et al., 2018) e espectrometria de massas (MS, do inglês *mass spectrometry*) (ELPA et al., 2019). Atestando, mais ainda, a respeito da versatilidade e das vantagens do uso de Arduino em sistemas em fluxo, visando automação, baixo custo, adaptabilidade, entre outros aspectos, que são os objetivos do sistema aqui proposto. Considerando toda a revisão bibliográfica realizada, podemos concluir, portanto, que o uso de Arduino, como microcontrolador, para desenvolvimento de sistemas em fluxo para métodos analíticos é altamente vantajoso.

5.2. Sistemas de estudo e avaliação: Sistema FIA para determinação de cloreto de sódio.

Para desenvolvimento de estudos iniciais envolvendo FIA e, também, de automação de sistemas de análise química, durante esse semestre, utilizou-se um sistema FIA clássico, implementando para a aquisição de dados com um microcontrolador mais rudimentar que o Arduino Uno, saída RS-232 do computador, condicionada a um conversor analógico-digital baseado em PIC microcontrolador (FONSECA et al., 2010), com a interface de interação com o usuário desenvolvida em *Visual Basic*. Tal sistema foi otimizado e calibrado para determinação de cloreto de sódio em amostras de soro fisiológico, empregando detector de condutividade, sendo que posteriormente os dados obtidos com este sistema foram comparados com fotometria de chama.

O diagrama de fluxo do sistema desenvolvido é apresentado na figura 10. O sinal do equipamento era coletado em um computador após conversor do sinal analógico em digital.

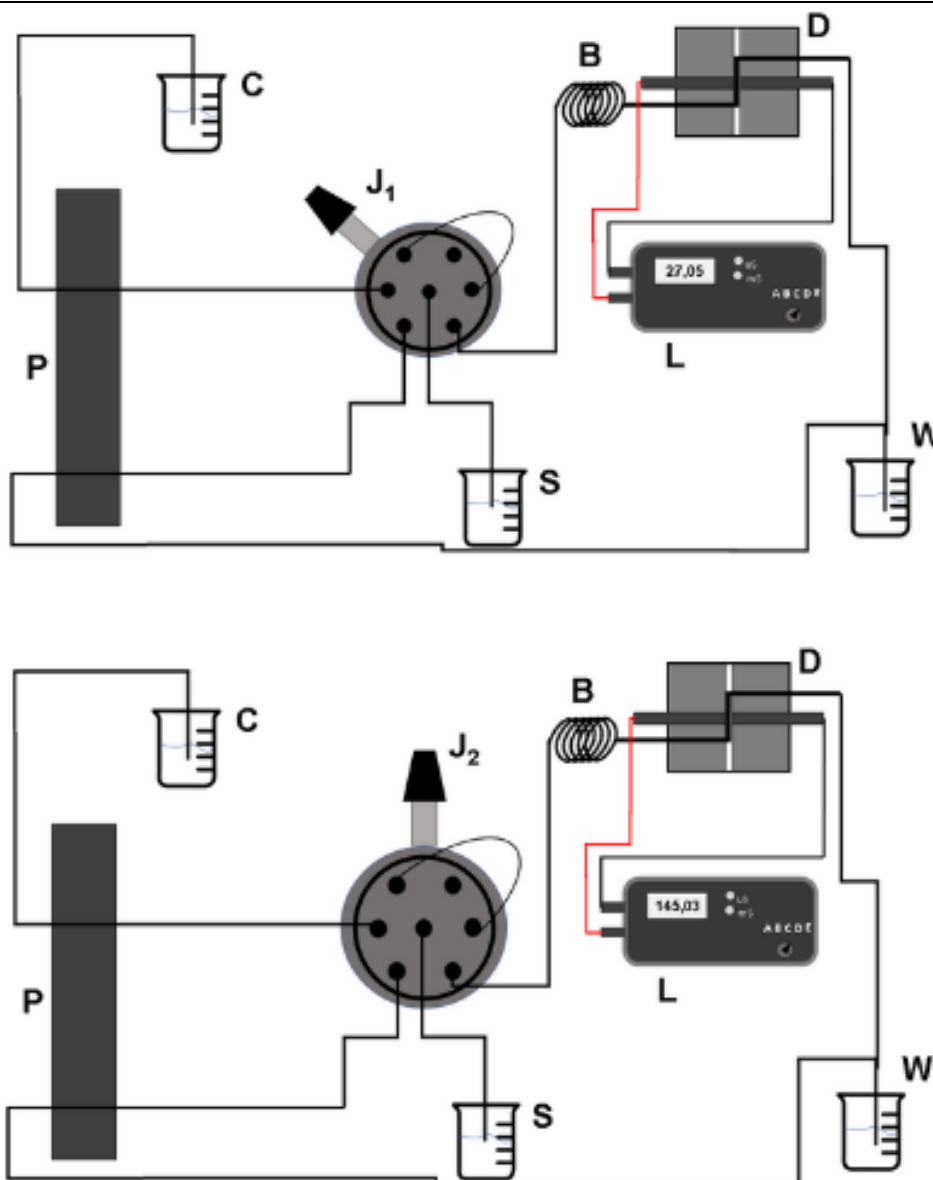


Figura 10. Diagrama de um sistema FIA para a determinação de NaCl. S: amostra; C: carreador (H_2O); B: bobina de reação com 10 cm; P: Bomba peristáltica (velocidade de fluxo = $1,59 \text{ mL min}^{-1}$); D: condutivímetro; J_n : injetor proporcional, onde n é a posição; L: leitura; W: descarte.

Os parâmetros hidrodinâmicos principais do sistema, vazão, volume de amostra e comprimento do reator, foram otimizados, lembrando que o sistema proposto não apresenta reação química, e os dados são apresentados nas figuras 11, 12, e 13.

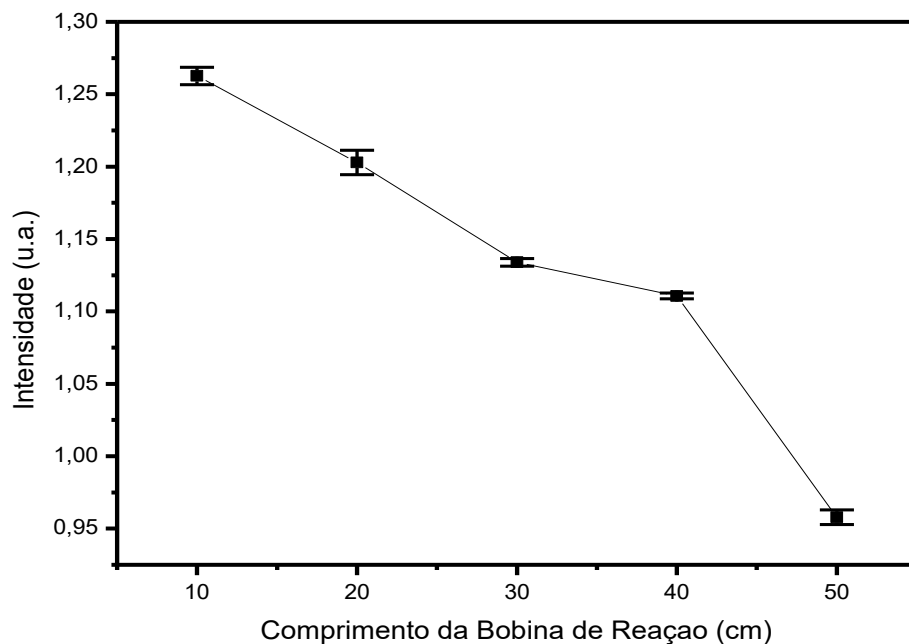


Figura 11. Gráfico da intensidade de sinal versus o comprimento da bobina de reação (10, 20, 30 40 e 50 cm).

Ao minimizar o comprimento da bobina de reação o sinal é incrementado, para o caso do sistema montado o mínimo comprimento é igual a 10 cm (pelo tamanho do sistema como um todo), obtendo-se a menor dispersão possível.

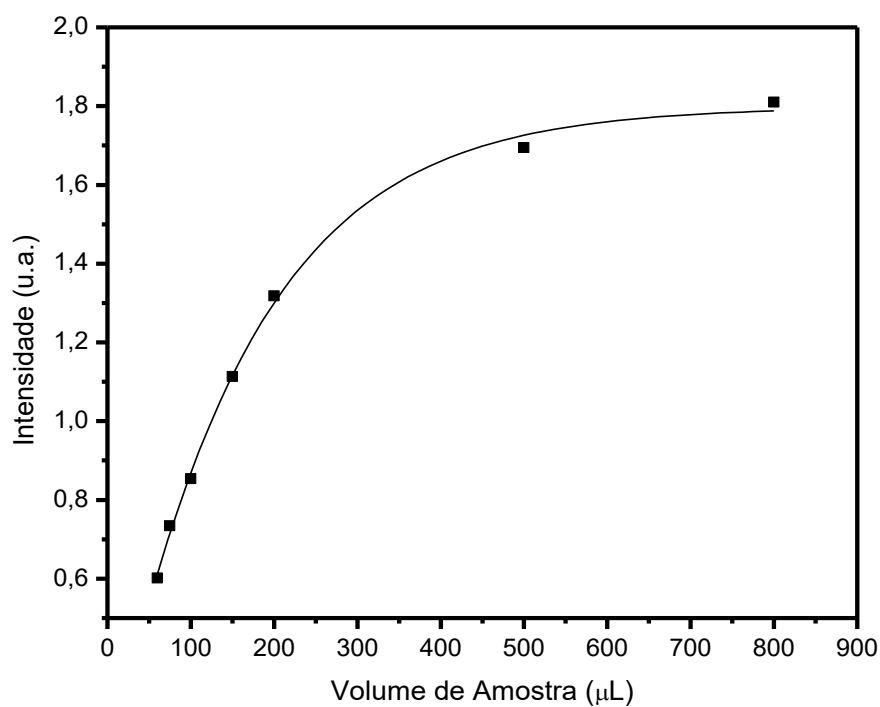


Figura 12. Gráfico da intensidade de sinal versus o volume de amostra injetado (60, 75, 125, 150, 200, 500 e 800 μL).

Observa-se um aumento da intensidade do sinal quando aumenta o volume de amostra injetado, com diminuição do coeficiente de dispersão. Acima de 200 μL o aumento da intensidade foi menos acentuado, bem como a diminuição do coeficiente de dispersão. Então, foi escolhido o volume de amostra como 200 μL , a fim de minimizar o consumo de amostra e otimizar o sinal de resposta. Outro fator que foi considerado foi o tempo de limpeza do sistema, onde que, para a injeção de 800 μL de amostra, esse tempo foi consideravelmente maior.

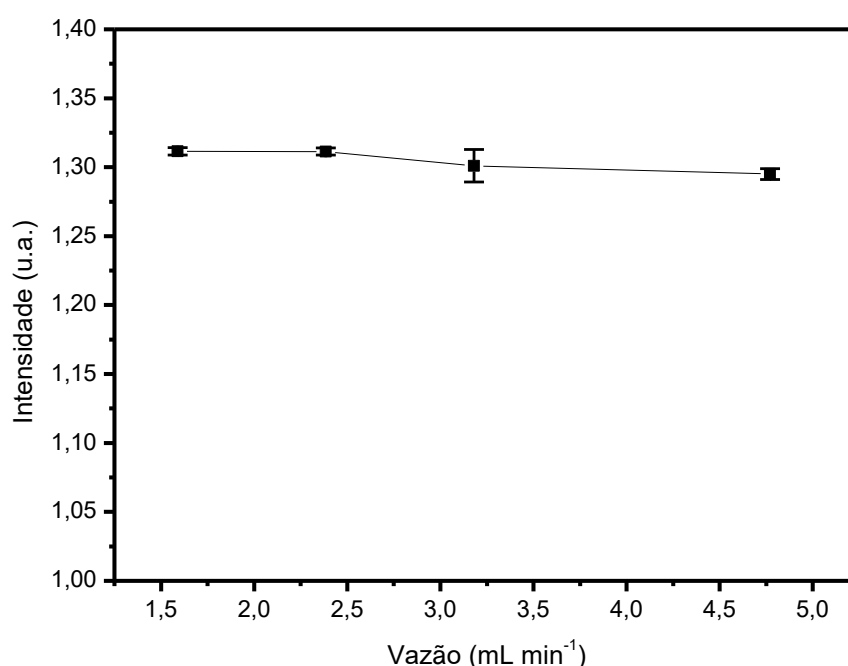


Figura 13. Gráfico da intensidade de sinal versus a velocidade de fluxo (1,59 (10%), 2,39 (15%), 3,18 (20%) e 4,77 (30%) mL min^{-1}).

Em princípio a variação na faixa estudada é pequena, mas foi escolhida a vazão de 2,39 (15%) para os estudos posteriores considerando manter uma boa frequência de amostragem.

Agora com o sistema otimizado, uma curva de calibração foi construída, o fiograma é apresentado na figura 14, com a inserção da curva de calibração do sinal versus a concentração do analito.

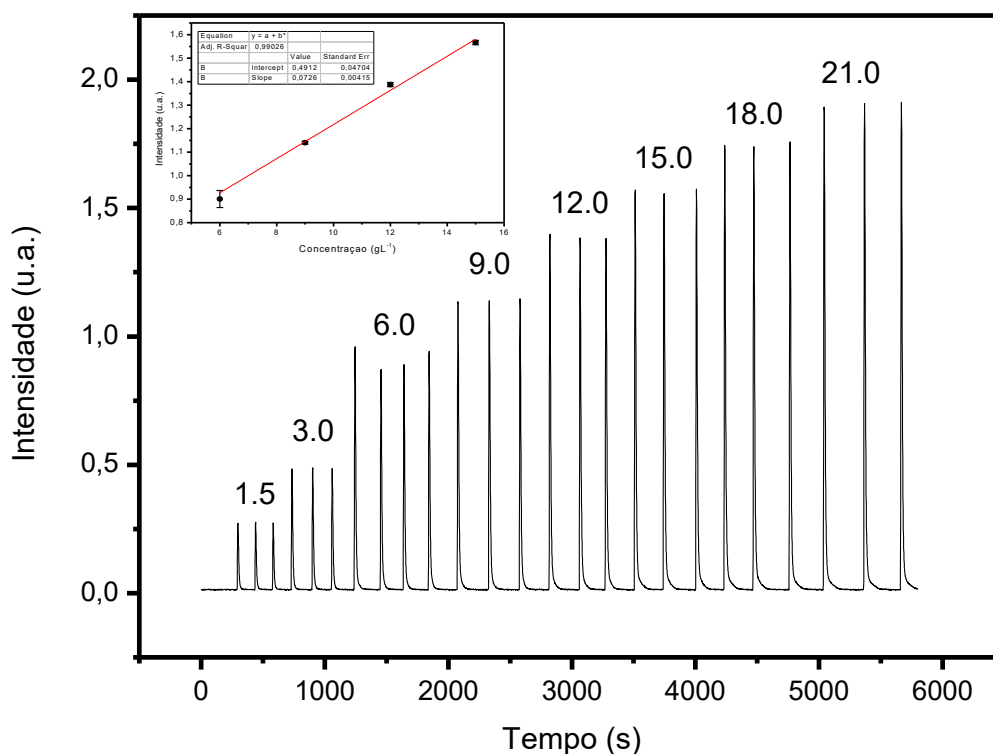


Figura 14. Fiograma das soluções padrões (1,5; 3,0; 6,0; 9,0; 12,0; 15,0; 18,0; 21,0 gL⁻¹), com a inserção da respectiva curva de calibração usada para as análises das amostras obtidas.

É possível observar que o fiograma tem uma linha de base estável e boa reprodutibilidade de picos. A relação entre condutividade e concentração, visivelmente, não é linear, mas é possível considerá-la com comportamento linear para concentrações entre 6,0 e 15,0 gL⁻¹, nestas condições a resposta linear do sistema foi: $L = (0,4912 \pm 0,04704) + (0,0726 \pm 0,00415)C$, onde L é a condutividade, com $r^2 = 0,99026$, os outros estudos e análises amostrais subsequentes foram feitos nessa faixa. O Limite de Detecção (LOD) e o Limite de Quantificação (LOQ) foram 1,9 e 6,5 g L⁻¹, calculados como: $3 \times (\text{desvio do coeficiente linear}) / (\text{inclinação da curva de calibração})$, e $10 \times (\text{desvio do coeficiente linear}) / (\text{inclinação da curva de calibração})$ respetivamente.

Amostra	NaCl % (m/v)	
	Procedimento Proposto	Fotometria por chama
1	0,865 ± 0,005	0,883 ± 0,012
2	0,914 ± 0,004	0,904 ± 0,012
3	0,923 ± 0,001	0,904 ± 0,012

Tabela 2. Dados obtidos, para os valores médios e estimados (n=3) para três marcas de soro fisiológico disponíveis em farmácias locais, utilizando tanto o método proposto, quanto por fotometria de chama.

O teste t de Student foi aplicado ao conjunto de dados e de acordo com os resultados obtidos, não houve, estatisticamente falando, diferenças significativas, entre os métodos, observados, com nível de confiança de 95%. Os desvios padrões das análises realizadas, em triplicata, não excederam 0,6% para o método FIA proposto, enquanto, para a fotometria de chama, esses desvios excederam 1,3%.

5.3. Sistema teórico proposto

É possível perceber na figura 15 que em cada atividade que será desempenhada pelo sistema, cada válvula apresenta dois possíveis caminhos para as soluções, um referente ao ciclo de reciclagem e o outro referente a inserção no sistema (sistema por bombeamento). Observa-se, também, que os caminhos ilustrados em linha pontilhada são utilizados quando o valor da variável correspondente àquela válvula, no código, tem valor igual a um ($V_x = 1$). Já no caso dos caminhos em linhas sólidas, o valor da variável tem valor igual a zero ($V_x = 0$). Com a exceção da válvula da solução carreadora, todas as soluções serão injetadas no sistema quando as variáveis que controlam suas válvulas serem iguais a um ($V_2-V_4 = 1$), é importante ressaltar que o sistema proposto pode, com pequenas alterações, ser utilizado para analisar o PAR de diversas maneira, como, por exemplo, através de quimiluminescência (OLIVEIRA et al., 2009), sendo necessário alterar somente o código da placa de Arduino, desligar o LED e adequação dos parâmetros analíticos, lembrando que tal sistema é teórico, sendo necessário estudos futuros acerca de sua usabilidade prática.

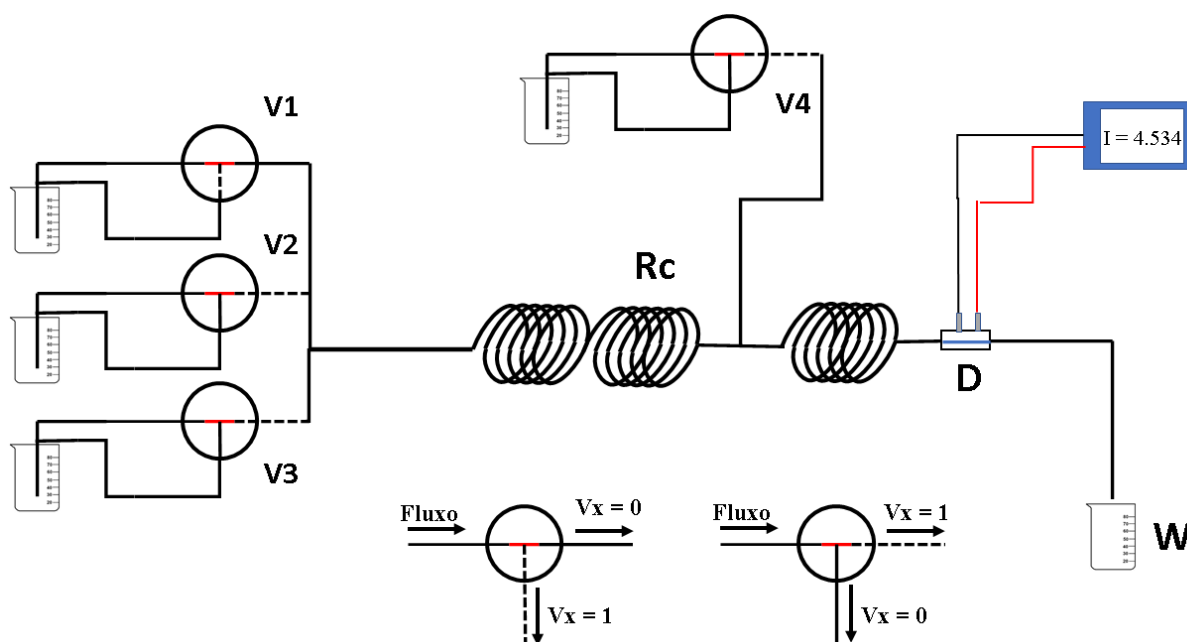


Figura 15. Sistema de multicomutação proposto. V1, V2, V3 e V4 válvulas com solução de carreadora (HCl $0,05 \text{ mol L}^{-1}$), PAR, hipoclorito de sódio ($0,30\%$ (v/v)), e salicilato de sódio (8% (m/v) em NaOH $0,5 \text{ mol L}^{-1}$, respectivamente. Rc bobina de reação, D fotômetro de LED, W descarte e L computador (readout). Elaborado pelos autores

Na figura 16, é possível observarmos as partes do sistema aqui proposto, para determinação de PAR, em fluxo. São identificáveis as válvulas (canto inferior direito), parte do circuito eletrônico (parte central, no interior da caixa protetora), a placa de Arduino Uno (lateral direita, acima das válvulas), a fonte que será utilizada (canto superior direito) e, por fim o computador (lateral esquerda).

Em relação ao sistema finalizado, nessa fotografia, faltam os tubos e conexões em teflon ou tygon, bem como as soluções necessárias para a parte experimental (carreador, amostra, padrões e reagentes), conforme demonstrado na figura 5, e a bomba peristáltica.

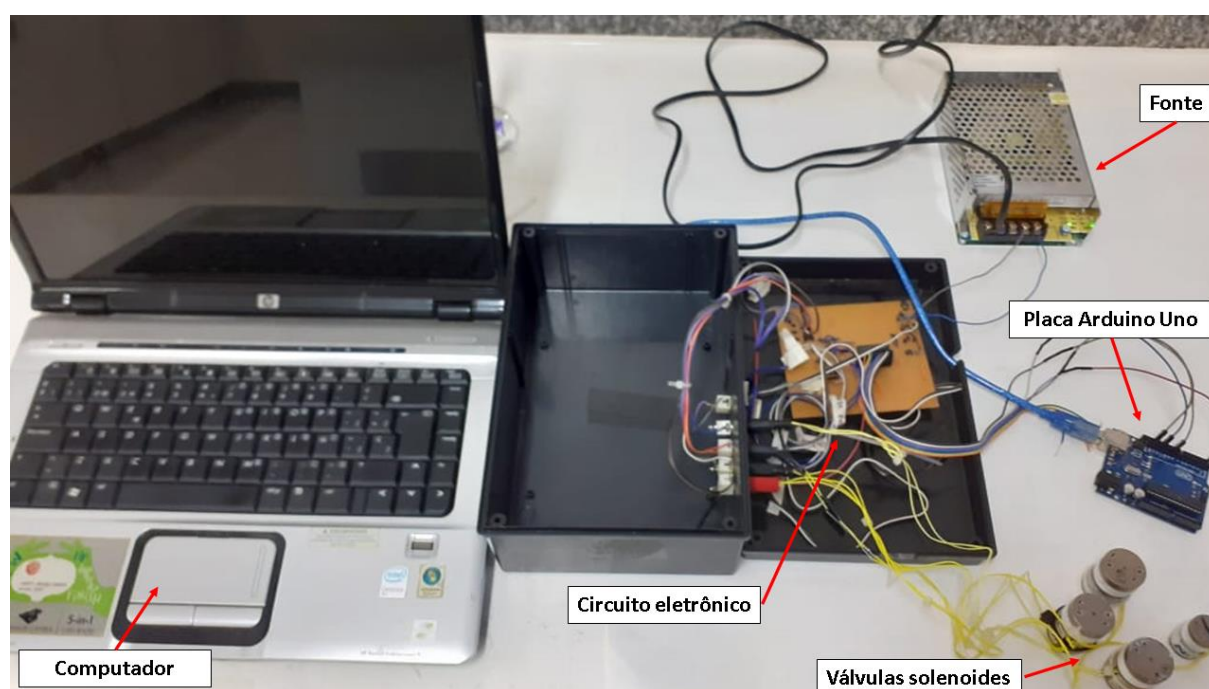


Figura 16. Fotografia do sistema em fluxo, em desenvolvimento pelos autores, para o projeto.

5.4. Rotinas de Controle das Válvulas

5.4.1. Limpeza

Para a limpeza do sistema, o diagrama de tempo de ativação das válvulas deverá manter os seguintes valores nas variáveis:

V_1	V_2	V_3	V_4	V_5	Tempo (s)
0	0	0	0	0	60*

* Intervalo de tempo estimado.

Tabela 3. Rotina de controle das válvulas para a limpeza do sistema.

5.4.2. Análise e Detecção de PAR

Para a injeção e posterior análise de PAR, o diagrama de tempo de ativação das válvulas seguirá as etapas abaixo:

V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	Tempo (s)
1	1	0	0	0	1*

* Intervalo de tempo estimado.

Tabela 4. Rotina de controle das válvulas para a injeção de paracetamol.

V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	Tempo (s)
1	0	1	0	0	1*

* Intervalo de tempo estimado.

Tabela 5. Rotina de controle das válvulas para a injeção de hipoclorito de sódio.

Esse conjunto de etapas, injeção de amostra e hipoclorito de sódio, se repetirá, alternadamente, em torno de cinco vezes para geração de uma região contendo somente soluções de hipoclorito de sódio e PAR, minimizando efeitos de dispersão e diluição, devido a introdução subsequente de líquido carreador.

V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	Tempo (s)
0	0	0	0	0	15*

* Intervalo de tempo estimado.

Tabela 6. Rotina de controle das válvulas para a injeção de líquido carreador, direcionando o analito e o reagente para o caminho analítico.

Nessa etapa, a inserção de líquido carreador para que as soluções inseridas nas etapas anteriores possam percorrer o caminho analítico, ocorrendo a oxidação do PAR pelo hipoclorito de sódio na bobina de reação e, subsequentemente, a reação com salicilato de sódio.

V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	Tempo (s)
0	0	0	0	5	5*

* Intervalo de tempo estimado.

Tabela 7. Rotina de controle das válvulas para a injeção de salicilato de sódio.

Injeção de salicilato de sódio, seguindo a mesma proporção em volume das três soluções injetadas. Após esse passo, a solução seguirá para o fotômetro, conectado à porta

analógica do Arduino, que enviará o sinal recebido para a interface construída, plotando os dados recebidos em tempo real, continuamente.

5.5. Algoritmo

Para o controle do sistema como um todo, considerando ativação das válvulas e aquisição de dados o algoritmo geral está apresentado na figura 17.

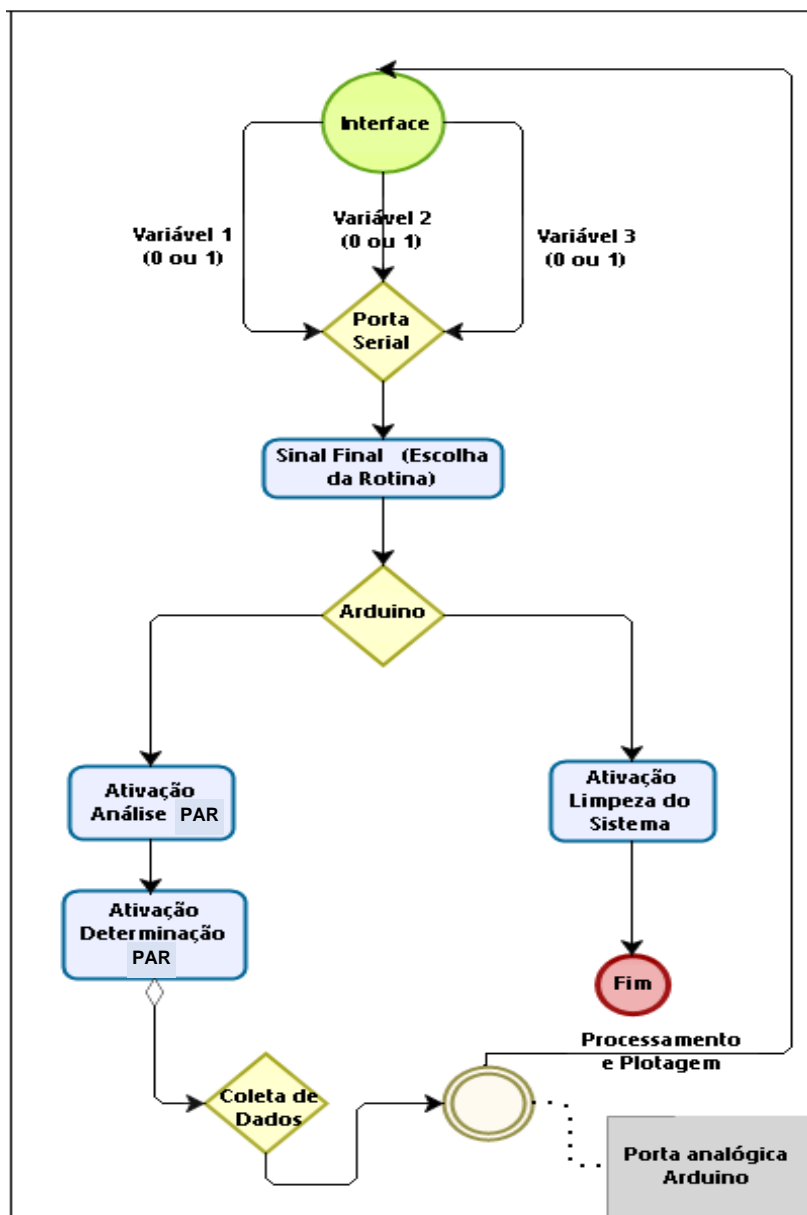


Figura 17. Fluxograma esquemático do *software* do sistema proposto, elaborado pelos autores.

5.6. Estudo das reações

5.6.1. Análise Reacional Paracetamol em Batelada

Visando realizar estudos de teste para verificar que de fato o PAR é oxidado por hipoclorito de sódio, fizemos um ensaio em batelada da reação entre PAR e hipoclorito de

sódio, analisando a supressão da quimiluminescência da reação entre o hipoclorito de sódio e o luminol (OLIVEIRA et al., 2009).

Para isso, selecionamos um fluorímetro como equipamento analítico, devido a possibilidade de aquisição de dados em função do tempo (análise cinética) com um intervalo de tempo consideravelmente pequeno entre um dado e outro de aproximadamente 0,2 segundos, os resultados são apresentados na figura 18.

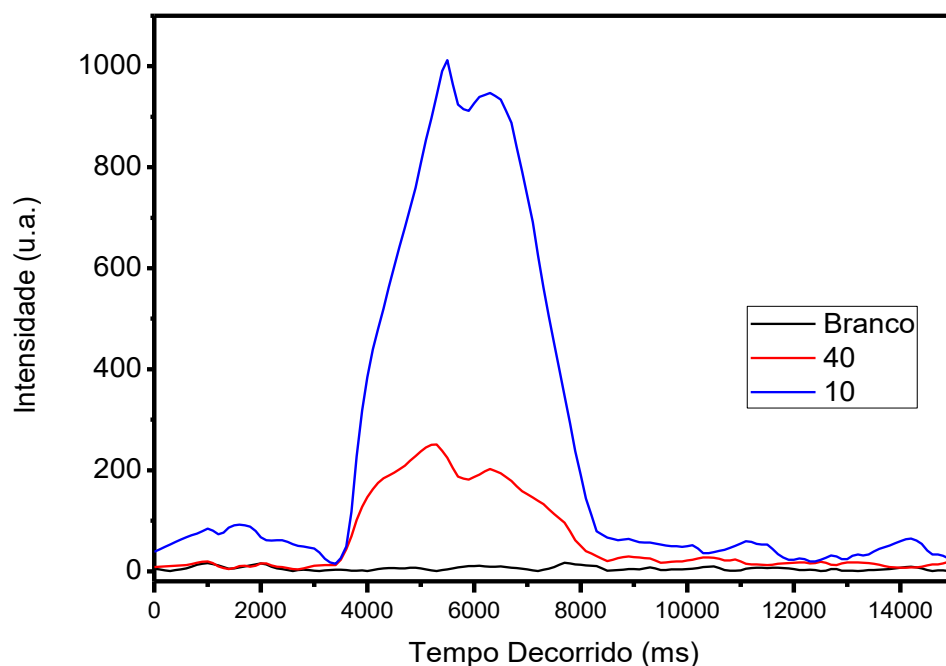


Figura 18. Espectro obtido pela emissão quimiluminescente da reação entre luminol-hipoclorito de sódio. Condições da análise: Comprimento de onda (λ) igual a 330 nm. Concentração de PAR no gráfico vermelho e azul vale, respectivamente, 0,4 mmol L⁻¹ e 0,1 mmol L⁻¹. Tempo de análise = 15 segundos.

Entretanto, logo nas primeiras tentativas, observamos diversas dificuldades, todas elas associadas ao fato de o ensaio estar sendo realizado em batelada. Vale citar, por exemplo, a taxa de amostragem onde, para realizarmos uma triplicata de uma solução padrão de paracetamol, levávamos de dez a quinze minutos, haja vista que era necessária a adição manual do hipoclorito de sódio e o analito e esperar que a reação acontecesse, sem que fosse possível fazer mais de uma adição por vez, devido a disponibilidade de apenas uma cubeta de quartzo.

Embora isso não tenha comprometido a análise, essa dificuldade poderia aumentar os valores de LOD e LOQ, diminuindo a faixa de resposta linear e, provavelmente diminuindo a sensibilidade do método. Mais além, a baixa taxa de amostragem inviabilizaria o uso dessa análise no contexto de controle de qualidade, já que o tempo é um dos fatores determinantes para o uso de métodos analíticos na indústria.

Embora a análise tenha sido realizada apenas para testar a funcionalidade da reação proposta, observamos também outras vantagens para o método em fluxo. Uma vez que, por automatizar a injeção das amostras e reagentes, supõe-se que tal método terá uma taxa analítica maior que o método em batelada e uma repetibilidade muito superior, considerando que a análise em função do tempo para esse mecanismo é fundamental.

Também foi realizado um levantamento bibliográfico breve da segunda etapa reacional, que trata da reação do produto da oxidação do PAR com hipoclorito de sódio (*N*-acetil *p*-benzoquinonaimina) com salicilato de sódio em meio básico, gerando um composto indofenólico (*N*-[*p*-hidroxifenil]-*p*-benzoquinonaimina) (MURFIN, 1972), este tendo forte absorção molecular em 640 nm, em pH's básicos (9,5-10,0), apresentando coloração azul. O possível esquema reacional em duas etapas, bem como as condições reacionais, está apresentado na figura 19.

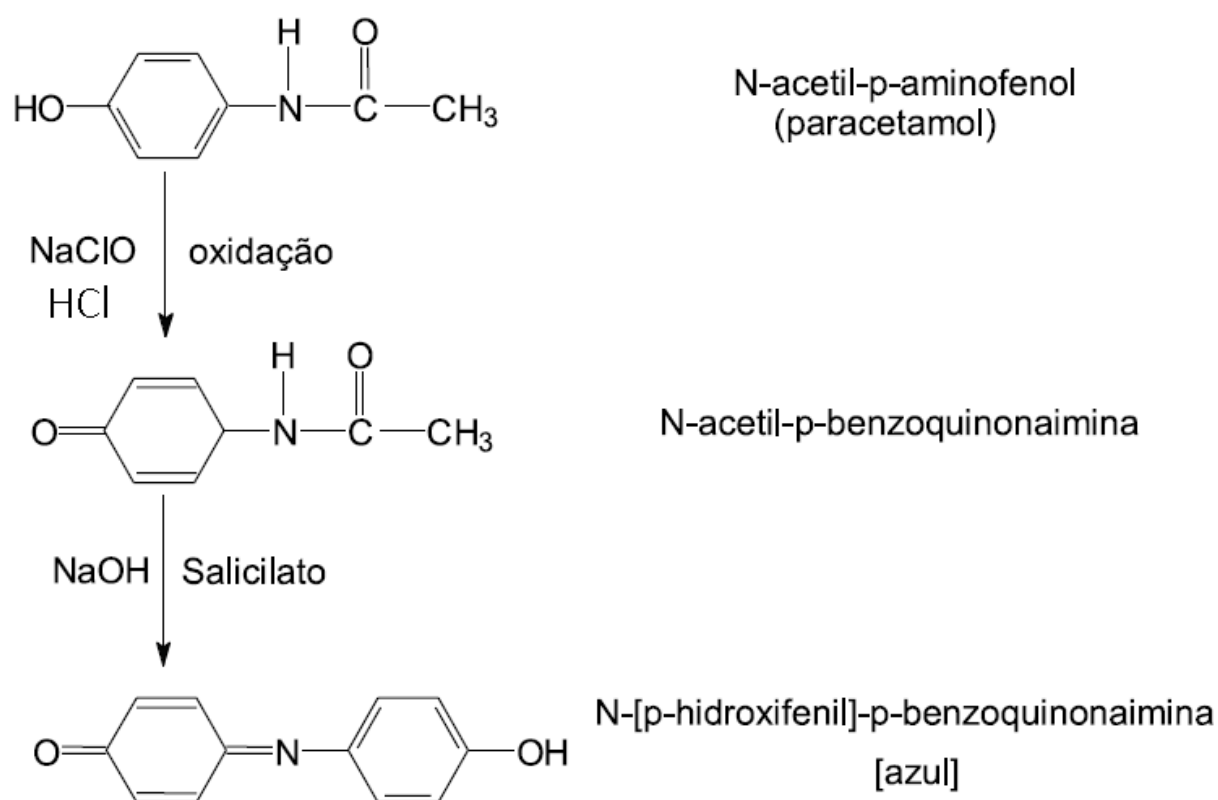


Figura 19. Esquema reacional das etapas para determinação fotométrica do acetaminofeno, retirado de Aniceto, 2012, adaptado pelos autores.

5.7. Detector

Para o sistema proposto, empregando espectrofotometria de absorção molecular, também se faz necessário que seja desenvolvido o detector, nosso caso optamos por um fotômetro de LED, implementado com o Arduino, existem na literatura alguns trabalhos com essa abordagem (MCCLAIN, 2014). Pensando nisso, propomos um detector simples baseado

em impressão 3D, fotodiodos e um LED vermelho (emissão em 640 nm), anteriormente utilizado no tratamento fototerápico (CHEN et al., 2020).

Tal detector apresenta diversas vantagens, sendo as principais o baixo custo, a compatibilidade com Arduino e fácil adaptação para outras análises. Podemos observar, na figura 20, um desenho esquemático da proposta de detector.

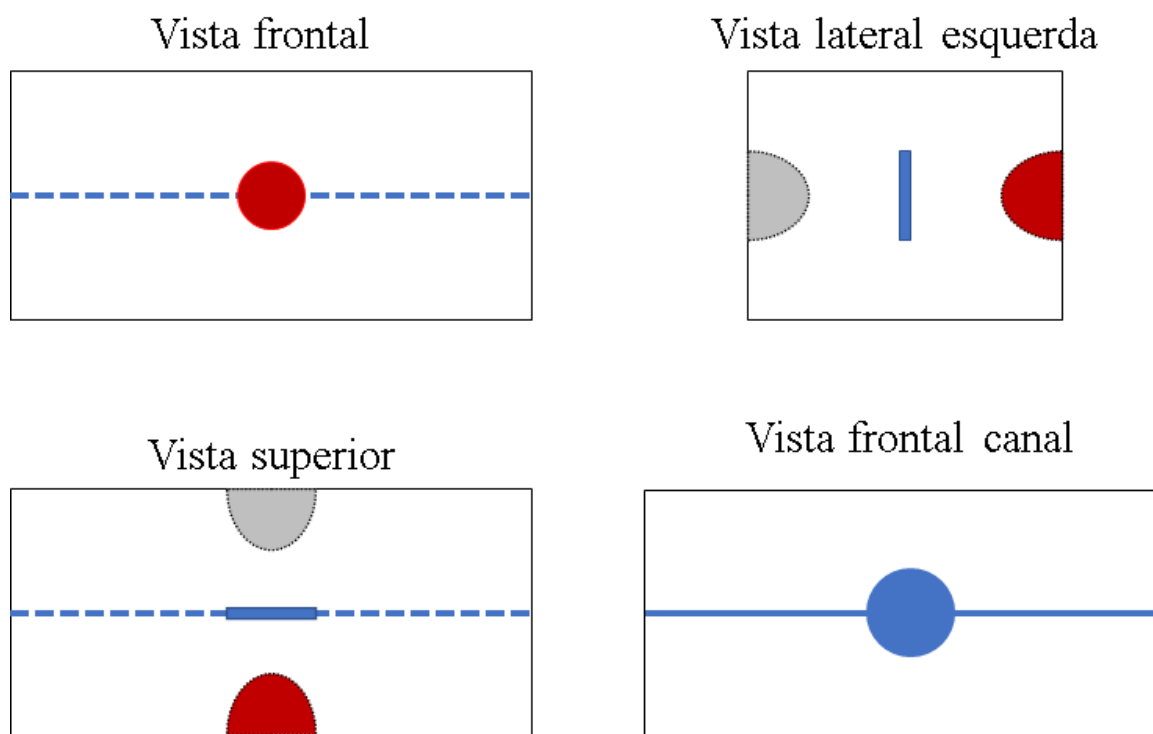


Figura 20. Desenho esquemático do detector proposto, LED vermelho (semicírculo vermelho), fotodiodo (semicírculo cinza), cela de detecção (retângulo e círculo azul), elaborado pelos autores

A proposta pode ser incrementada substituindo o LED vermelho por um LED RGB, e implementando a proposta de detector duplo feixe, com a ideia de poder realizar a medida do branco e da amostra de forma mais eficiente (GONG et al., 2009), um desenho esquemático pode ser observado na figura 21.

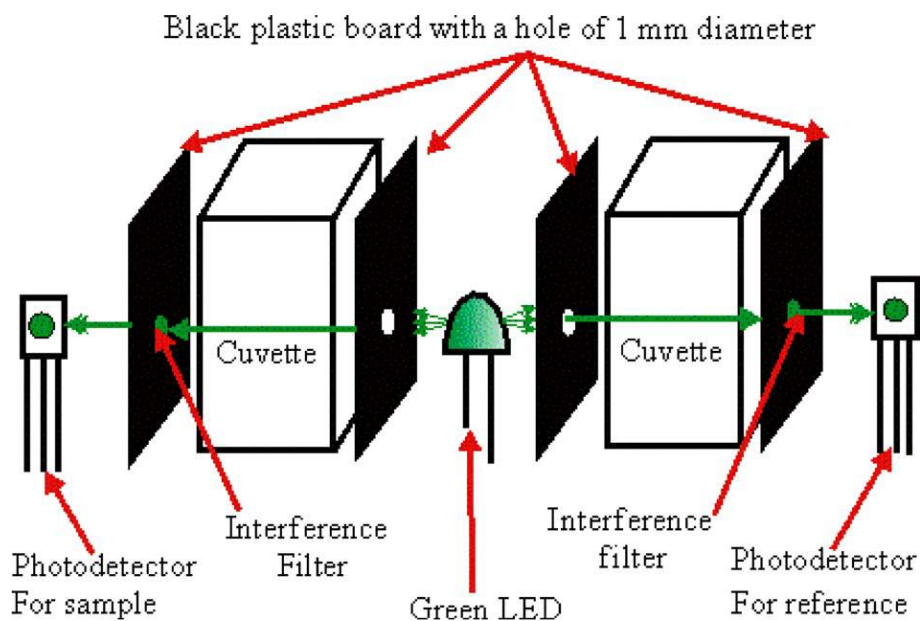


Figura 21. Desenho esquemático do detector duplo feixe, contendo LED (Green LED), filtros de interferência (Interference filter), duas cubetas (Cuvette) e dois fotodetectores, um para a amostra e outro para o branco (Photodetector for reference, for sample), adaptado de Gong, 2009.

Neste caso, o fotômetro de LED seria controlado pelo arduino, tanto para modificar a mudança da cor de emissão do LED necessária para a análise, e, no referido, a aquisição de dados de ambos os fotodetectores. Existe a possibilidade de adquirir as medidas in batch, para um determinado comprimento de onda cada vez que a solução da amostra seja colocada no detector, mas seria necessário implementar as medidas de sinal em função do tempo, para as medidas realizadas quando o detector for utilizado em um sistema em fluxo.

Outro aspecto importante a ser considerado é a cubeta a ser utilizada. Existem comercialmente disponíveis diversas cubetas tanto para medidas in batch como em fluxo, mas usualmente o custo é elevado. Uma abordagem interessante é realizar a impressão 3D da parte da cubeta com as tubulações e encaixar esta parte impressa em uma cubeta comercial (MICHALEC; TYMECKI, 2018), como apresentado na figura 22, para sistemas aquosos.

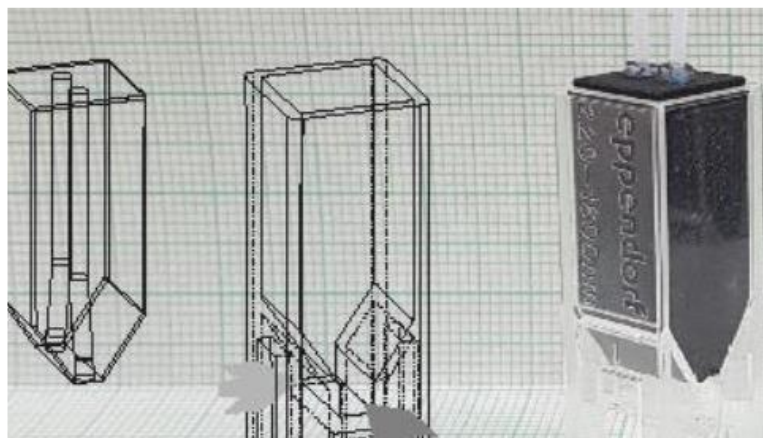


Figura 22. Representação esquemática de uma cubeta para análises em fluxo, fazendo uso de impressão 3D, adaptado de Michalec, 2018.

6. CONCLUSÕES

No presente trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre o arduino e aplicações desta placa controladora, observando-se uma grande quantidade de aplicações na área técnica científica, bastante menor em química, área na qual as aplicações estão voltadas para o ensino.

Um sistema de análise em fluxo foi desenvolvido e aplicado na determinação de cloreto de sódio, empregando detecção condutométrica, obtendo-se um método de fácil aplicação e baixo custo, possibilitando o entendimento dos princípios da análise em fluxo.

Foi realizado o desenvolvimento do projeto do sistema de análise em fluxo para a determinação de paracetamol, a aplicação e desenvolvimento do método não foram possíveis pela dificuldade de realizar atividades experimentais em razão da pandemia gerada pelo covid-19.

7. PERSPETIVAS FUTURAS

A pesquisa bibliográfica deve ser complementada com o uso de diferentes bases de dados, especialmente o *SciFinder-CAS*, e aplicação de estratégias diferenciadas que devem permitir melhorar o retorno de registros e ampliar as possíveis conclusões com a informação coletada.

O sistema de análise fluxo proposto para determinação de cloreto de sódio precisa de estudos adicionais, em especial no que refere ao uso de Arduino na aquisição de dados, já contando com dados da otimização do sistema e a aplicação em amostras reais, a próxima etapa é a confecção do manuscrito e envio para publicação em uma revista científica adequada.

O sistema de análise fluxo proposto para determinação de um dos fármacos mais comumente utilizados no mundo precisa de estudos adicionais para a otimização do sistema e a aplicação em amostras reais, com o qual será possível avaliar o potencial comercial de aplicação no controle de qualidade. Tais estudos incluem, mas não se limitam, a montagem final do sistema, aos testes de resposta do *software*, ajustes do algoritmo para situações reais de análise, determinação dos parâmetros analíticos do sistema (LOD, LOQ, entre outros), otimização do sistema (vazão, tamanho das bobinas de reação e volume de amostra injetado) e, por fim, estudo de viabilidade econômica.

O projeto do fotômetro de LED para medidas em batch e em fluxo, empregando impressão 3D, e Arduino para o controle da fonte de radiação (LED RGB) e da aquisição de dados deve ser desenvolvido e aplicado na determinação para poder oferecer uma visão da utilidade prática do sistema de detecção idealizado.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] AGUSTINI, D. et al. A low cost, versatile and chromatographic device for microfluidic amperometric analyses. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 304, n. September 2019, p. 127117, 2020.
- [2] ANICETO, C.; FATIBELLO-FILHO, O. Determinação Espectrofotométrica por Injeção em Fluxo de Paracetamol (Acetaminofeno) em Formulações Farmacêuticas. **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 387–391, 2002.
- [3] ANVISA. RDC 17/ 2010. **Diário Oficial da União**, 2010a.
- [4] ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Brasília: Brasil, 2010b. v. 2
- [5] ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Brasília: Brasil, 2019. v. 1
- [6] ARDUINO. **arduino.cc**. Disponível em: <<https://www.arduino.cc/>>. Acesso em: 18 dez. 2020.
- [7] BATT, A. L. et al. The importance of quality control in validating concentrations of contaminants of emerging concern in source and treated drinking water samples. **Science of the Total Environment**, v. 579, p. 1618–1628, 2017.
- [8] BRETTLE, A.; GAMBLING, T. Needle in a haystack? Effective literature searching for research. **Radiography**, v. 9, n. 3, p. 229–236, 2003.
- [9] BZURA, J.; FIEDORUK-POGREBNIAK, M.; KONCKI, R. Photometric and fluorometric alkaline phosphatase assays using the simplest enzyme substrates. **Talanta**, v. 190, n. July, p. 193–198, 2018.
- [10] CAPES. **www.periodicos.capes.gov.br**. Disponível em: <<https://www-periodicos-capes-gov-br.ez1.periodicos.capes.gov.br/index.php?>>. Acesso em: 12 dez. 2020.
- [11] CARTER, M. **Designing Science Presentations: A Visual Guide to Figures, Papers, Slides, Posters, and More**. 1. ed. [s.l.] Academic Press, 2013. v. 62
- [12] CARVALHO, M. C.; EICKHOFF, W.; DREXL, M. Open-source autosampler for elemental and isotopic analyses of solids. **HardwareX**, v. 8, p. e00123, 2020.
- [13] CHEN, L. LI et al. Effects of different LEDs light spectrum on the growth, leaf anatomy, and chloroplast ultrastructure of potato plantlets in vitro and minituber production after transplanting in the greenhouse. **Journal of Integrative Agriculture**, v. 19, n. 1, p. 108–119, 2020.
- [14] CPDS; ONU. Agenda 21. **Eco-92**, v. 1, p. 1–94, 1992.
- [15] CRESWELL, J. W. **Projeto de pesquisa: métodos qualitativo, quantitativo e misto**. 3. ed. Porto Alegre: Penso, 2010.
- [16] DE MARCO, B. A. et al. Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 27, n. 1, p. 1–8, 2019.

- [17] ELPA, D. P. et al. Automation of mass spectrometric detection of analytes and related workflows: A review. **Talanta**, v. 208, n. June 2019, 2019.
- [18] FERREIRA, S. B. L.; LEITE, J. C. S. DO P. Avaliação da usabilidade em sistemas de informação: o caso do Sistema Submarino. **Revista de Administração Contemporânea**, v. 7, n. 2, p. 115–136, 2003.
- [19] FONSECA, A. et al. A microfluidic device with integrated fluorimetric detection for flow injection analysis. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 396, n. 2, p. 715–723, 2010.
- [20] GAMA, M. R. et al. **An overview of the brazilian contributions to green analytical chemistry**. [s.l.] Academia Brasileira de Ciências, 2019.
- [21] GAO, R. et al. Sensors and Actuators B: Chemical Development of a portable and sensitive blood serum test system using LED- based absorption photometry and pump-free micro fluidic technology. **Sensors & Actuators: B. Chemical**, v. 286, n. October 2018, p. 86–93, 2019.
- [22] GLAVANOVIĆ, S.; GLAVANOVIĆ, M.; TOMIŠIĆ, V. Simultaneous quantitative determination of paracetamol and tramadol in tablet formulation using UV spectrophotometry and chemometric methods. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 157, p. 258–264, 2016.
- [23] GONG, W. et al. A Simple, Low-Cost Double Beam Spectrophotometer for Colorimetric Detection of Nitrite in Seawater. **IEEE Sensors Journal**, v. 9, n. 7, p. 862–869, 2009.
- [24] GONZÁLEZ, P.; PÉREZ, N.; KNOCHEN, M. Low cost analyzer for the determination of phosphorus based on open-source hardware and pulsed flows. **Química Nova**, v. 39, n. 3, p. 305–309, 2016.
- [25] GRAZIOLI, C. et al. 3D printed portable instruments based on affordable electronics, smartphones and open-source microcontrollers suitable for monitoring food quality. **Microchemical Journal**, v. 159, n. September, p. 3–9, 2020.
- [26] GUYER, A. et al. A low-cost and high-precision scanning electrochemical microscope built with open source tools. **HardwareX**, v. 6, p. e00082, 2019.
- [27] HANSEN, E. H.; MIRÓ, M. How flow-injection analysis (FIA) over the past 25 years has changed our way of performing chemical analyses. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 26, n. 1, p. 18–26, 2007.
- [28] HASSAN, A. B.; ABOLARIN, M. S.; JIMOH, O. H. The Application of Visual Basic Computer Programming Language to Simulate Numerical Iterations. **Leonardo Journal of Sciences**, v. 5, n. 9, p. 125–136, 2006.
- [29] KAMOGAWA, MARCOS Y; MIRANDA, J. C. *Quim. Nova*, v. 36, n. 8, p. 1232–

- 1235, 2013.
- [30] KARLBERG, B.; PACEY, G. E. **Flow Injection Analysis: A Practical Guide**. 1. ed. Amsterdam, Holanda: Elsevier, 1989.
- [31] LENARDÃO, E. J. et al. “Green chemistry” - Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 123–129, 2003.
- [32] LESUER, R. J. et al. OMIS: The Open Millifluidic Inquiry System for small scale chemical synthesis and analysis. **HardwareX**, v. 4, p. e00038, 2018.
- [33] LIMA, M. J. A.; KAMOGAWA, M. Y.; REIS, B. F. A new sensitive photometric procedure for the determination of sulfate in fuel ethanol without sample preparation exploiting a flow-batch strategy. **Microchemical Journal**, v. 145, n. November 2018, p. 921–926, 2019.
- [34] MARINHO, O. R.; LIMA, M. J. A.; REIS, B. F. Automatic multicommuted flow-batch setup for photometric determination of mercury in drinking water at ppb level. **Talanta**, v. 206, n. May 2019, p. 120207, 2020.
- [35] MCCLAIN, R. L. Construction of a photometer as an instructional tool for electronics and instrumentation. **Journal of Chemical Education**, v. 91, n. 5, p. 747–750, 2014.
- [36] MELCHERT, W. R.; REIS, B. F.; ROCHA, F. R. P. Green chemistry and the evolution of flow analysis. A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 714, p. 8–19, 2012.
- [37] MICHALEC, M.; TYMECKI, Ł. 3D printed flow-through cuvette insert for UV–Vis spectrophotometric and fluorescence measurements. **Talanta**, v. 190, p. 423–428, 2018.
- [38] MIRANDA, C. E. S. et al. Sistemas interfaceados de análise por injeção em fluxo e eletroforese capilar (FIA-CE): Desafios, aplicações e perspectivas. **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 412–419, 2002.
- [39] MOREIRA, A. B. et al. Direct determination of paracetamol in powdered pharmaceutical samples by fluorescence spectroscopy. **Analytica Chimica Acta**, v. 539, n. 1–2, p. 257–261, 2005.
- [40] MUCCIARONE, D. A.; DUNBAR, R. B. Automated multiport flow-through water pumping and sampling system. **HardwareX**, v. 8, p. e00147, 2020.
- [41] MURFIN, J. W. A colorimetric method for the determination of phenacetin and paracetamol. **Analyst**, v. 97, p. 663–669, 1972.
- [42] NETO, M. P.; MARQUES, R. N. MANUAL PARA PRODUÇÃO DE TEXTOS ACADÊMICOS. In: **Evolução das Ciências**. 1a. ed. São Paulo: USP/Univesp, 2016. p. 1–10.
- [43] NIELSEN, J. **Enhancing the explanatory power of usability heuristics**. Conference

- on Human Factors in Computing Systems. **Anais...**Chicago, Illinois, USA: ACM Press, 1994
- [44] NOVAES, W. Eco-92: avanços e interrogações. **Estudos Avançados**, v. 6, n. 15, p. 79–93, 1992.
- [45] OLIVEIRA, G. G. et al. Determinação de paracetamol pela inibição da reação quimiluminescente do luminolhipoclorito de sódio em um sistema de análise em fluxo empregando o conceito de multicomutação. **Química Nova**, v. 32, n. 7, p. 1755–1759, 2009.
- [46] PINHO, A. R. et al. Comparison of ELISA and HPLC-MS methods for the determination of exenatide in biological and biotechnology-based formulation matrices. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 9, n. 3, p. 143–155, 2019.
- [47] PONS, C. et al. The application of multicommutated flow techniques to the determination of iron. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 25, n. 6, p. 583–588, 2006.
- [48] PRESCOTT, L. F. Paracetamol: Past, Present, and Future. **American Journal of Therapeutics**, v. 7, p. 143–147, 2000.
- [49] REMISZEWSKA, E. et al. Sensors and Actuators B : Chemical Enzymatic method of urea determination in LTCC microfluidic system based on absorption photometry. **Sensors & Actuators: B. Chemical**, v. 285, n. January, p. 375–384, 2019.
- [50] ROSA, T. R.; BETIM, F. S.; FERREIRA, R. DE Q. Development and application of a labmade apparatus using open-source “arduino” hardware for the electrochemical pretreatment of boron-doped diamond electrodes. **Electrochimica Acta**, v. 231, p. 185–189, 2017.
- [51] RUZICKA, J.; HANSEN, E. H. **Flow Injection Analysis**. 2. ed. [s.l.] John Wiley & Sons, 1988. v. 62
- [52] SABOURIAN, R. et al. HPLC methods for quantifying anticancer drugs in human samples: A systematic review. **Analytical Biochemistry**, v. 610, n. July, p. 113891, 2020.
- [53] SAGANDIRA, C. R.; SIYAWAMWAYA, M.; WATTS, P. 3D printing and continuous flow chemistry technology to advance pharmaceutical manufacturing in developing countries. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 13, n. 11, p. 7886–7908, 2020.
- [54] SIMP, I. I. I.; NACIONAL, S. I. O.; POL, D. E. G. Iii simpósio nacional de geografia política. p. 1047–1062, 2013.
- [55] SINGH, H. et al. A low-cost device for rapid ‘color to concentration’ quantification of cyanide in real samples using paper-based sensing chip. **Sensors and Actuators, B:**

- Chemical**, v. 322, n. April, p. 128622, 2020.
- [56] SKOCZEK, J. et al. A multi-pumping flow analysis system for β -galactosidase activity assays. **Food Chemistry**, v. 294, n. November 2018, p. 231–237, 2019.
- [57] SPRINGER, V. et al. Fully-programmable synthesis of sucrose-mediated gold nanoparticles for detection of ciprofloxacin. **Materials Chemistry and Physics**, v. 238, n. April, 2019.
- [58] STRAGLIOTTO, M. F. et al. UV sensor based on polyurethane foam. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 277, n. September, p. 78–85, 2018.
- [59] STROBEL, H. A.; HEINEMAN, W. R. **Chemical Instrumentation: a Systematic Approach**. 3. ed. Nova York, USA: John Wiley & Sons, Inc., 1989.
- [60] STRZELAK, K. et al. 3D printed silicone platforms with laser-scattering protein detection under flow analysis conditions as a development of Silicone Optical Technology (SOT). **Microchemical Journal**, v. 157, n. April, p. 104936, 2020.
- [61] TIMOFEEVA, I. I. et al. Flow analysis with chemiluminescence detection: Recent advances and applications. **Talanta**, v. 179, n. March, p. 246–270, 2018.
- [62] TROJANOWICZ, M.; KOŁACIŃSKA, K. Recent advances in flow injection analysis. **Analyst**, v. 141, n. 7, p. 2085–2139, 2016.
- [63] VALLEJO, W.; DIAZ-URIBE, C.; FAJARDO, C. Do-it-yourself methodology for calorimeter construction based in Arduino data acquisition device for introductory chemical laboratories. **Heliyon**, v. 6, n. 3, p. e03591, 2020.
- [64] VILCHEZ, J. et al. Spectrofluorimetric determination of paracetamol in pharmaceuticals and biological fluids. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 13, n. 9, p. 1119–1125, 1995.
- [65] YANG, H. C.; CHANG, C. M.; URBAN, P. L. Automation of fizzy extraction enabled by inexpensive open-source modules. **Heliyon**, v. 5, n. 5, p. e01639, 2019.
- [66] YANG, H. H.; DUTKIEWICZ, E. P.; URBAN, P. L. Kinetic study of continuous liquid-liquid extraction of wine with real-time detection. **Analytica Chimica Acta**, v. 1034, p. 85–91, 2018.
- [67] YOSHI OHNO. 7. PHOTOMETRY. In: PARR, A. C.; DATLA, R. U.; GARDNER, J. L. (Eds.). . **Experimental Methods in the Physical Sciences**. 1. ed. [s.l.] Elsevier, 2005. v. 41p. 327–366.
- [68] ZAGATTO, E. A. G. et al. **Flow Analysis with Spectrophotometric and Luminometric Detection**. 1. ed. Amsterdam, Holanda: Elsevier, 2012.
- [69] ZINCHENKO, T. et al. Automated Spectrophotometer Control System. **Procedia Computer Science**, v. 167, n. 2019, p. 477–486, 2020.