



Universidade de Brasília

Instituto de Química

Letícia Lopes Ferreira

Análise colorimétrica de alumínio presente em desodorantes e antitranspirantes utilizando dispositivos microfluídicos de papel

Orientador: Prof. Dr. Cyro Lucas Silva Chagas

Brasília-DF

2º/2023



Universidade de Brasília

Instituto de Química

Letícia Lopes Ferreira

Análise colorimétrica de alumínio presente em desodorantes e antitranspirantes utilizando dispositivos microfluídicos de papel

Trabalho de conclusão do curso de Bacharelado em Química apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília como requisito parcial de obtenção do título de bacharel em Química

Orientador: Prof. Dr. Cyro Lucas Silva Chagas

Brasília-DF

2º/2023

Agradecimentos

Agradeço a minha família por me apoiar nessa jornada e em especial a minha mãe, Silvane por sempre me incentivar a alcançar os meus sonhos e me fornecer o suporte necessário para fazer isso.

Ao meu namorado por estar ao meu lado ao longo de toda a graduação me dando o apoio emocional que muitas vezes foi necessário.

A todos os meus professores pois cada um à sua forma contribuiu para que eu chegasse aqui, em especial a professora Ana Cristi por ter sido a primeira a me apresentar a química analítica, me levando a escolher essa área já no terceiro semestre.

Aos meus psicólogos Kezia, Marlín e Caio por estarem comigo ao longo dessa jornada me ajudando a me manter firme apesar de tudo. Agradeço também a UnB por me proporcionar o ensino e a terapia, bem como ao CNPQ pela bolsa de iniciação científica no desenvolvimento desse projeto.

As minhas amigas Izabel e Maria Eduarda por todo o apoio. Aos meus novos amigos advindos da pesquisa, Maria Vitória, Almir, Marcela, Ester e Juliana, obrigada por todos os cafés, dicas e companheirismo.

Sou muito grata também ao meu orientador Cyro Lucas, por toda as oportunidades que me apresentou, toda a disponibilidade e paciência que teve e orientação que me deu.

E esse trabalho eu dedico aos meus avós Izidora e Cloves, bem como ao meu cachorro Roy que são e sempre serão a parte que falta do meu coração, sem o amor de vocês eu jamais seria quem sou.

Resumo

Estudos indicam que o alumínio pode ser tóxico para o sistema nervoso, esquelético, hematopoiético, rins e pulmões. O uso de compostos de alumínio em cosméticos é regulamentado devido a preocupações com sua segurança e métodos de quantificação são necessários para fiscalização. O foco central deste trabalho é o desenvolvimento de plataformas microfluídicas de papel capazes de servir de suporte para análise colorimétrica de alumínio em desodorantes corporais. Os dispositivos foram fabricados unindo-se uma camada de papel a uma ou duas camadas de pouch film a depender do dispositivo, e após terem suas geometrias definidas com o auxílio do software lightburn, foram cortados por uma cortadora a laser NX-01. Em seguida foram otimizados os parâmetros analíticos captando-se as respostas colorimétricas da reação entre o alumínio (III) e a Eriocromo cianina R, nas proporções de 3 μL de Eriocromo cianina R para 7 μL de solução de alumínio no dispositivo analítico baseado em papel (PAD) e 4 μL de Eriocromo Cianina R para 32 μL de solução contendo alumínio no dispositivo microfluídico baseado em papel (μPAD), e com o auxílio de um smartphone e um aplicativo capaz de fazer a análise da cor gerada por meio de fotos. A curva analítica foi estabelecida no aplicativo Origin, com intervalo entre 2 mg/L e 6 mg/L e em seguida foram realizadas as análises dos níveis de alumínio presentes em diferentes marcas de desodorantes. Os resultados obtidos foram comparados com um método de. Dentre as inovações trazidas pelo presente trabalho estão a possibilidade de se realizar análises químicas em ambientes sem muita infraestrutura e dispondo de poucos recursos já que o papel é uma plataforma de baixo custo, bem como a abertura de possibilidades de análises bioanalíticas, ambientais e forenses.

SUMÁRIO

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Índice de tabelas	vi
Índice de figuras	vii
1. Introdução.....	8
2. Objetivos.....	11
3. Fundamentação teórica	12
3.1 Regulação acerca de alumínio em desodorantes e antitranspirantes	12
3.2 Microsistemas de análises totais e dispositivos microfluídicos baseados em papel	13
3.3 Colorimetria na detecção de alumínio.....	14
3.4 Imagens digitais e sistema RGB	16
4. Materiais e métodos.....	18
4.1 Reagentes e materiais.....	18
4.2 Fabricação dos PADs e μ PADs.....	18
4.3 Impregnação do papel com nanopartículas.....	19
4.4 Reação colorimétrica e detecção	19
4.5 Amostras	20
4.6 Análise no MP-AES.....	22
4.7 Cálculos de validação	22
5. Resultados e discussão	24
5.1 Otimização da resposta colorimétrica com nanopartículas.....	24
5.2 Otimização do preparo de amostra	25
5.3 Validação analítica	28
6. Conclusões.....	36
7. Bibliografia.....	37

Índice de tabelas

Tabela 1. Substâncias ativas antitranspirantes de uso restrito e recomendações.....	12
Tabela 2. Preparo de amostra.....	21
Tabela 3. Teste t student para avaliação de efeitos de matriz sobre coeficientes angulares obtidos na análise das três amostras.....	29
Tabela 4. Limites de detecção e quantificação.	31
Tabela 6. Desvios padrões relativos.....	33
Tabela 7. Comparação entre a porcentagem de sesquicloridróxido de alumínio encontrada nas amostras de desodorante em cada método.....	34

Índice de figuras

Figura 1. Sal trisódico de Eriocromo Cianina R (1) Forma desprotonada (2) e valores de pKa 1, 2, 3 e 4. Fonte: Fagan; Kiernan, 2020.....	15
Figura 2. Distribuição do sistema de Al ³⁺ ECR. Fonte: Shokrollahi et al., 2008.	16
Figura 3. Distribuição de cores no sistema RGB.	17
Figura 4. (a) Plastificadora A4-2401 (b) Gravadora a laser NX-01 (c) PAD (d) μPAD.	19
Figura 5. Relação entre a intensidade de cor e a porcentagem de nanopartículas, sendo elas nanopartícula de prata (Ag); Nanotubo de carbono (NC) e Óxido de grafeno (OG).	24
Figura 6. Porcentagem de sesquicloridróxido de alumínio extraída por quantidade de extrações.....	26
Figura 7. Comparação entre preparos de amostra com etanol, ácido nítrico e peróxido, etanol e ácido nítrico para três amostras diferentes a, b e c.	27
Figura 8. Melhores e piores curvas dos dois métodos. (a) Curva de adição de padrão PAD amostra A lim 10x (b) Curva de adição de padrão μPAD amostra B HNO ₃ +H ₂ O ₂ (c) Curva de adição de padrão PAD amostra C etOH (d) Curva de adição de padrão μPAD amostra C hex.....	30

1. Introdução

O alumínio é o metal predominante e o terceiro elemento químico mais abundante na crosta terrestre, depois do oxigênio e do silício. Sendo liberado no meio ambiente por processos naturais de erosão do solo, erupções vulcânicas e ações antropogênicas, o que leva o ser humano a estar exposto constantemente a este elemento, seja na forma de pó ou de partículas dispersas. Estima-se que o corpo humano contenha em média 35 mg de alumínio, dos quais aproximadamente 50% estão nos pulmões, e a maior parte restante, nos ossos (International Aluminium Institute).

Foi demonstrado que o alumínio em animais bem como em humanos tem potencial de ser tóxico para os sistemas nervoso central, esquelético e hematopoiético, sendo esse último o responsável pela produção de células sanguíneas. Também existe a sugestão de nefrotoxicidade e fibrose pulmonar induzidas por alumínio (Yokel; McNamara, 2008)

O uso de alumínio em cosméticos remonta a várias décadas. O alumínio e seus compostos têm sido utilizados em uma variedade de produtos cosméticos devido a suas propriedades adstringentes, antitranspirantes e estabilizadoras. No caso dos antitranspirantes, compostos solúveis de alumínio têm sido empregados há muitos anos. O cloreto de alumínio foi o primeiro composto utilizado, sendo que atualmente o cloridróxido de alumínio é o componente majoritário destes produtos, devido à sua menor acidez (International Aluminium Institute).

O cérebro é vulnerável a muitas substâncias, incluindo o alumínio, mas a existência da barreira hematoencefálica evita que o alumínio presente no sangue entre facilmente neste órgão (International Aluminium Institute). Porém, existem evidências de que soluções contendo alumínio possam alcançar o cérebro, e que alguns antitranspirantes contendo-o são associados a danos neurológicos (Forbes; Agwani, 1994). Acredita-se que o alumínio possa entrar diretamente no cérebro, por meio dos neurônios olfatórios, que percorrem o teto da cavidade nasal até o bulbo olfativo (Yokel; McNamara, 2008).

A doença de Alzheimer (DA), é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso, que acarreta perda da memória e diversos distúrbios cognitivos. Há estudos que mostram que uma baixa exposição ao alumínio, por um longo período, possa ser um fator contribuinte na DA além de outras desordens relacionadas. De acordo com eles, os resultados de alguns estudos epidemiológicos, associando o consumo de alumínio na água e a DA, são consistentes com esta hipótese (HARMAN, 1996).

Existe ainda, a possibilidade do alumínio contido em desodorantes e antitranspirantes quando absorvido, causar dermatites de contato, alergias e urticária no usuário (Ribeiro, 2015).

Diante dessa situação, agências regulatórias como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), têm estabelecido regulamentações mais rígidas para a utilização de compostos de alumínio em cosméticos. Essas regulamentações definem limites máximos permitidos, bem como exigências de rotulagem e advertências para garantir a segurança dos produtos, que serão citados posteriormente nesse trabalho. Porém para a fiscalização dos mesmos são necessários métodos de quantificação de alumínio.

Os métodos utilizados usualmente para análise de alumínio são espectroscopia de emissão ou absorção atômica (Freitas; Brilhante; Almeida, 2001). Essa metodologia exige equipamentos sofisticados e de alto custo, pessoal treinado, uso de altas temperaturas e soluções ácidas nem sempre seguras o que pode dificultar o acesso a essa informação, além de sofrerem fortemente com efeitos de matriz (Shokrollahi et al., 2008). Tendo em vista a importância já citada do alumínio como fator de risco para doenças, o desenvolvimento de métodos mais simples e rápidos pode democratizar o acesso a esse tipo de análise.

A miniaturização de sistemas analíticos é uma tendência que vem ampliando seus campos de atuação, estando hoje já presente em ciências básicas, medicina clínica, dentre outros. Os chamados microssistemas para análises totais – μ TAS podem ser feitos de diversos materiais e vem ganhando espaço na miniaturização de métodos consolidados e novos com aumento na produtividade e miniaturização (Kovarik et al., 2012).

Os μ PADs, como são conhecidos os dispositivos microfluídicos baseados em papel, são uma forma inovadora e barata de se realizar análises, pois apresentam diversas vantagens em relação aos métodos tradicionais como por exemplo facilidade de fabricação e transporte, baixo volume de amostra e baixo custo. Outro ponto importante, é a capacidade do papel de transportar a solução por capilaridade, dispensando o uso de sistemas de bombeamento externo (Martinez et al., 2007). Diversas formas de estampagem são utilizadas atualmente, e o papel vem servindo como plataforma para ensaios biológicos de maneira satisfatória (Martinez, A. W. et al., 2010).

Dessa forma, do ponto de vista humano, econômico e ambiental, o desenvolvimento de μ PADs para uma análise simplificada de alumínio em amostras de desodorante é algo desejável e o foco do presente trabalho.

2. Objetivos

Este trabalho tem por objetivos o desenvolvimento de dispositivos de papel para quantificação de alumínio presente em desodorantes e antitranspirantes, avaliação de, métodos de preparo de amostra, efeito de nanopartículas na análise, e comparação entre os dispositivos aqui propostos com um método de referência.

3. Fundamentação teórica

3.1 Regulação acerca de alumínio em desodorantes e antitranspirantes

Segundo a Resolução RDC nº 79, de 28 de agosto de 2000 da ANVISA, Cosméticos, Produtos de Higiene e Perfumes, são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado.

De acordo com essa resolução, desodorantes e antitranspirantes são considerados produtos de higiene com grau de risco 2, que significa que apresentam risco potencial.

Devido ao risco potencial, existem regulações acerca das quantidades permitidas dos compostos presentes nos desodorantes e antitranspirantes. Desse modo, a resolução DC/ANVISA nº 16, de 12.04.2011, estabeleceu os limites máximos permitidos de compostos de alumínio em antitranspirantes (Tabela) estabelecendo a necessidade de se informar no rótulo a necessidade da suspensão do uso em caso de irritação, bem como a não aplicação sobre a pele irritada ou lesionada.

Tabela 1. Substâncias ativas antitranspirantes de uso restrito e recomendações.

Substância	Campo de aplicação	Concentração máxima autorizada no produto final
Complexos de hidroxicloretos de alumínio e zircônio $Al_xZr(OH)_yCl_z$ e seus complexos com glicina	Antitranspirantes	20% hidroxicloreto de alumínio e de zircônio anidro 5,4% como zircônio.
Cloridróxido de alumínio, seus sais e complexos.	Antitranspirantes	25% base anidra.
Dicloridróxido de alumínio, seus sais e complexos.	Antitranspirantes	25% base anidra.
Sesquicloridróxido de alumínio, seus sais e complexos.	Antitranspirantes	25% base anidra.
Cloreto de alumínio	Antitranspirantes	15% base anidra
Sulfato de alumínio tamponado	Antitranspirantes	8% como sulfato de alumínio tamponado com 8% de lactato de alumínio

3.2 Microssistemas de análises totais e dispositivos microfluídicos baseados em papel

Os microssistemas de análises totais (μ TAS) surgiram numa tentativa de miniaturizar os já conhecidos sistemas de análises totais (TAS), que tem o objetivo de integrar diversas técnicas analíticas em um só dispositivo, diminuindo o gasto de tempo e a necessidade de laboratórios tão equipados. Os resultados obtidos mostraram que a miniaturização leva a análises mais rápidas e com menor consumo de reagentes (Manz; Graber; Widmer, 1990). Com o tempo a tendência de miniaturização se expandiu e atualmente existem diversas aplicações para esses sistemas e tanto técnicas consolidadas quanto novas se beneficiam do aumento no rendimento e integração gerados pelos μ TAS, dentre as aplicações estão as ambientais, na biomedicina, agricultura entre outras (Guijt; Manz, 2018).

Um grande impacto gerado por essa nova tecnologia está no desenvolvimento de dispositivos que operam com mínimo equipamento externo, e com poucos erros ou leituras equivocadas, mesmo quando operados por pessoal não treinado. A tecnologia dos μ TAS se desenvolveu ao ponto de permitir a geração de microestruturas a partir de uma ampla gama de materiais como por exemplo vidro, plásticos, termofixos, papel dentre outros (Kovarik et al., 2012).

O papel tem se mostrado uma plataforma conveniente devido ao seu baixo custo, simplicidade e facilidade de gerenciamento. Dentre as inúmeras vantagens dos dispositivos microfluídicos baseados em papel (μ PADs) podemos citar sua ação capilar, alta relação superfície/volume, biodegradabilidade, descartabilidade e inércia química e biológica (Akyazi; Basabe-Desmonts; Benito-Lopez, 2018).

Atualmente existem diversas técnicas de fabricação de μ PADs, como corte, fotolitografia, impressão em cera, gravação a jato de tinta, etc. A impressão à base de cera é um método de baixo custo que se baseia na hidrofobização seletiva na geometria desejada usando reagentes não tóxicos, e apesar de ser de ter duas etapas, incluindo impressão no papel e aquecimento, esse método é adequado para produção em massa, uma vez que as impressoras de cera estão disponíveis comercialmente e são simples de operar (Akyazi; Basabe-Desmonts; Benito-Lopez, 2018).

O corte a laser, apesar de pouco relatado na literatura apresenta vantagens como a imposição de uma barreira física ao transporte de soluções e a manutenção dos parâmetros desejados para o dispositivo, uma vez que em técnicas como impressão a cera ou gravação a jato de tinta, nem sempre a deposição das barreiras ocorre apenas nos espaços desejados, podendo diminuir as larguras dos canais (Anushka; Bandopadhyay; Das, 2022).

3.3 Colorimetria na detecção de alumínio

A técnica de detecção utilizado nesse trabalho é o colorimétrico, que consiste no desenvolvimento de cor a partir da reação química entre o analito e

o reagente colorimétrico previamente depositado sobre a zona de detecção no dispositivo de papel (Tomazelli Coltro et al., 2014). O desenvolvimento de cor se dá devido a formação de uma nova molécula com uma parte cromófora, que absorve uma parte da radiação fornecida pela luz branca, refletindo o resto de forma que a cor desenvolvida é a complementar a que foi absorvida. Para soluções diluídas, a lei de Beer estabelece uma proporção entre a quantidade de luz absorvida e a concentração da molécula com uma parte cromófora, desse modo é possível quantificar determinado analito a partir da intensidade de cor emitida por ele após a incidência de luz branca (Harris, 2010).

A Eriocromo Cianina R (ECR) é um reagente com alta sensibilidade na detecção de Al(III) porém ela tem dependência direta do pH da solução, como mostrado na Figura 1, sendo o ideal para essa reação entre 4,5 e 6, e portanto o complexo formado muda de acordo com o pH em que a reação ocorre, conforme mostrado na Figura 2 (Shokrollahi et al., 2008).

Estudos sobre o efeito da concentração de ECR mostram que para uma melhor complexação, uma concentração pelo menos 200 vezes maior de ECR em relação ao metal, é desejada (Shokrollahi et al., 2008). A coloração apresentada pelo complexo tende a ir de vermelho a azul conforme o aumento na concentração do metal (Kiernan, 1984).

Figura 1. Sal trisódico de Eriocromo Cianina R (1) Forma desprotonada (2) e valores de pKa 1, 2, 3 e 4. Fonte: Fagan; Kiernan, 2020.

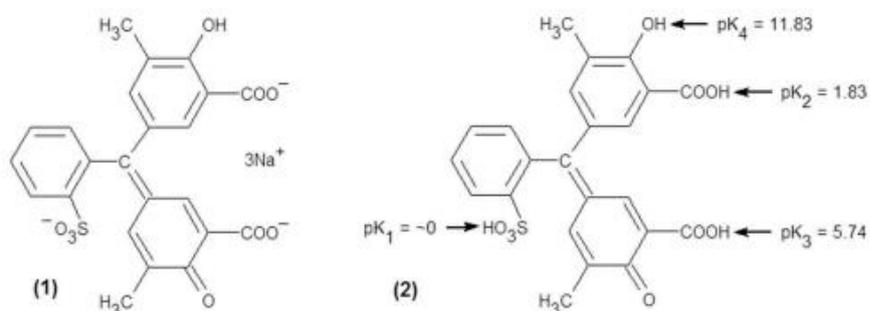
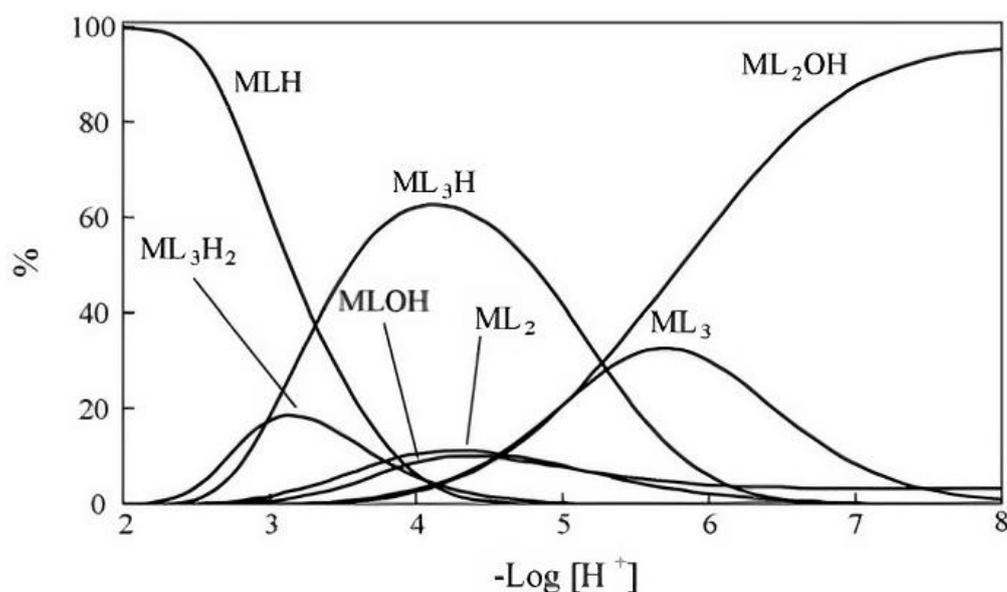


Figura 2. Distribuição do sistema de Al^{3+} ECR. Fonte: Shokrollahi et al., 2008.



3.4 Imagens digitais e sistema RGB

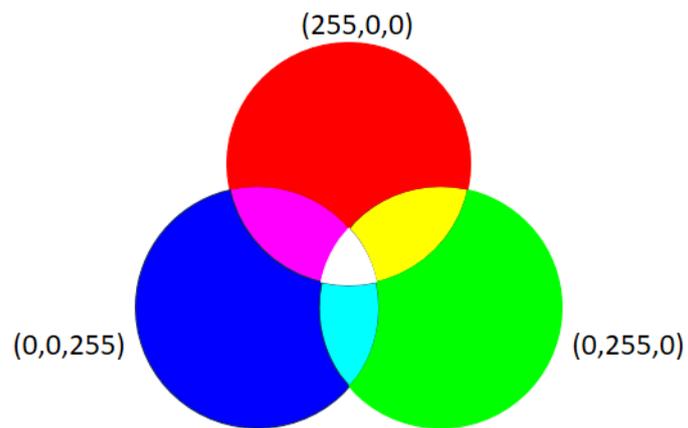
Imagens digitais possuem um número definido de pixel, os pixels por sua vez são pontos no espaço com características visuais específicas daquele local, como por exemplo cor (Gonzalez, 2008).

Informações analíticas podem ser extraídas de imagens digitais com base em um sistema de cores, como o CMYK, HSV ou mesmo o RGB que é um sistema baseado nas cores vermelha, verde e azul que cobrem o espectro eletromagnético do comprimento de onda de 400 nm a 750 nm, sendo o mais usado para aplicações analíticas. Os valores obtidos nos vetores (*red*, *green* ou *blue*) podem variar entre 0 e 255 e as cores nesses sistemas são representadas pela combinação desses três vetores como demonstrado na Figura 3, mas para realizar uma análise é possível se selecionar apenas um deles ou fazer diferentes combinações dos mesmos (Soares; Fernandes; Rocha, 2023).

A colorimetria de imagem digital baseada no uso de smartphones (SDI), vem sendo cada vez mais utilizada em uma ampla gama de aplicações analíticas, havendo relatos de seu uso em ensaios clínicos, farmacêuticos, análises ambientais, de alimentos dentre outros. Para garantir uma boa

performance dessa técnica alguns parâmetros como abertura da câmera, foco e iluminação adequada devem ser otimizados afim de se obter uma boa faixa linear para a análise desejada, outro fator importante é a correta escolha do canal mais adequado no sistema de cores (Soares; Fernandes; Rocha, 2023).

Figura 3. Distribuição de cores no sistema RGB.



4. Materiais e métodos

4.1 Reagentes e materiais

Eriocromo cianina R 1,51 g/L (Sigma-Aldrich), nanotubos de carbono, nanopartículas de prata 0,4 g/L, óxido de grafeno 1 g/L, nitrato de alumínio P.A. Nonahidratado 2, 3, 4, 5 e 6 mg/L (Vetec), todas as soluções foram preparadas em água ultrapura Arium[®], para a análise foram utilizadas diferentes marcas de desodorante e foi utilizado etanol (Honeywell), ácido nítrico 70% (Proquímios), Hexano (Tedia) e D'Limoneno (QuimiculSC), papel cromatográfico (Whatman n^o1), pouch film (spiral), plastificadora (A4-2401), gravadora a laser (NX-01), MP-AES (Agilent).

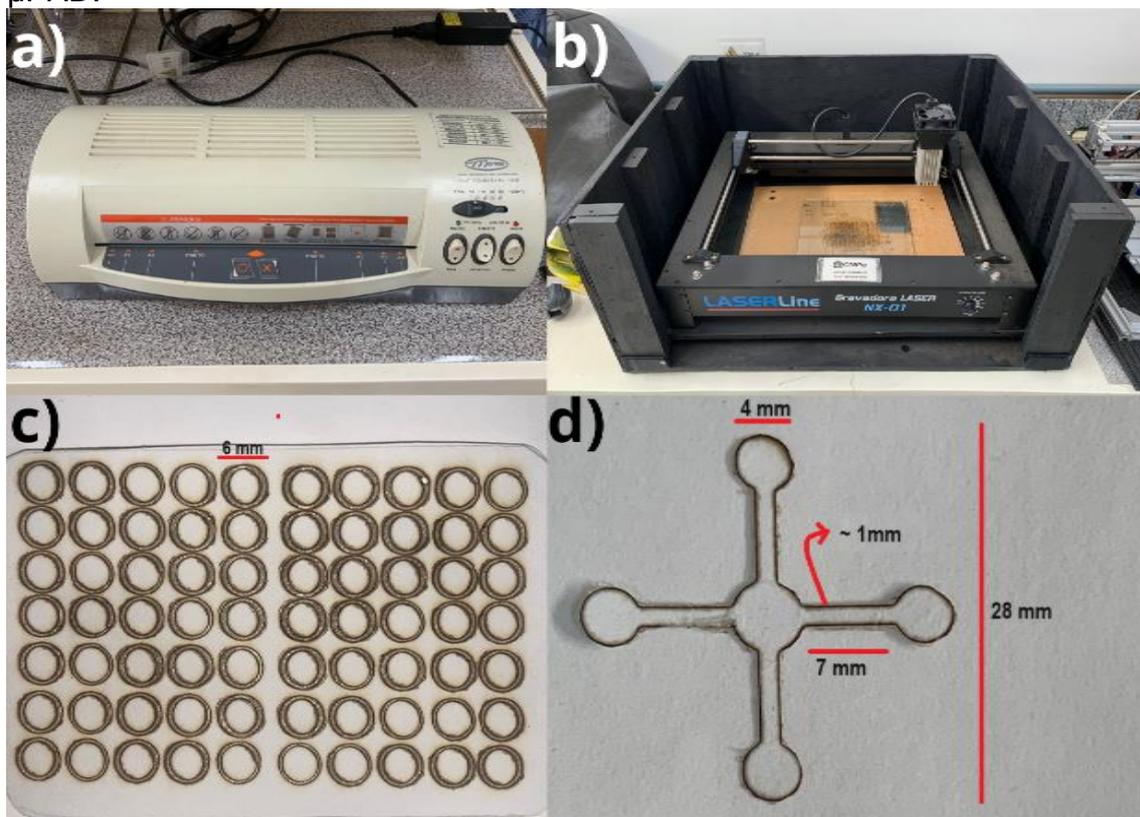
4.2 Fabricação dos PADs e μ PADs

Os dispositivos analíticos baseados em papel (PADs) são plataformas de análise microfluídicas nas quais não há problemas relacionadas ao controle de fluxo, enquanto os μ PADs enfrentam essa dificuldade uma vez que ainda há uma escassez de estudos sobre controle de fluxo em meios porosos (Anushka; Bandopadhyay; Das, 2022).

No desenvolvimento do dispositivo PAD o papel cromatográfico foi lavado com água ultrapura em banho ultrassônico e após secar, foi unido a duas camadas sobrepostas de pouch film com a ajuda de uma plastificadora A4-2401 e as zonas, de 6 mm de diâmetro, tiveram sua geometria definida com o auxílio do aplicativo lightburn e foram cortadas com uma gravadora a laser modelo NX-01. O dispositivo foi construído de modo a ter 7 colunas com 5 zonas cada.

Enquanto no μ PAD o papel cromatográfico e uma camada de pouch film, foram unidos por uma plastificadora A4-2401 e as zonas de 4 mm de diâmetro, unidas a uma zona central por canais de aproximadamente 1mm de largura, tiveram sua geometria definida com o auxílio do aplicativo lightburn e foram cortadas com uma gravadora a laser modelo NX-01, e em seguida foi lavado com água ultrapura em banho ultrassônico. O μ PAD possui quatro zonas de análise e uma zona central onde são depositadas as soluções contendo alumínio.

Figura 4.(a) Plastificadora A4-2401 (b) Gravadora a laser NX-01 (c) PAD (d) μ PAD.



4.3 Impregnação do papel com nanopartículas

As nanopartículas foram fornecidas pelo labpoln (Instituto de Química, Universidade de Brasília) e foram armazenadas entre 2°C e 4°C. Para a impregnação, 15 μ L foram adicionados a cada zona de detecção e seco a temperatura ambiente. Em seguida, a análise colorimétrica de alumínio foi efetuada sobre as zonas modificadas e os resultados comparados com as análises feitas sem impregnação, bem como com zonas impregnadas com outras nanopartículas.

4.4 Reação colorimétrica e detecção

Para a reação no μ PAD 1 μ L de solução de ECR a uma concentração de 1,51 g/L foi adicionado a cada uma das zonas de detecção, e após a secagem 32 μ L de solução de alumínio é adicionado a zona central. Após a completa secagem foi coletada uma imagem do dispositivo que foi convertido no aplicativo

RGB Colordetector, e foram analisados os valores referentes ao canal vermelho, que foram decrescentes devido a ECR apresentar a cor vermelha e conforme ocorre a complexação, se torna roxa e, portanto, se utilizou o valor de 255-sinal obtido.

Para o PAD, 3 μL de ECR são adicionados a cada zona e após a secagem a temperatura ambiente, 7 μL de solução contendo alumínio são adicionados e é esperado pela completa secagem de todas as zonas antes de se coletar a imagem que segue os mesmos passos do μPAD .

As imagens são coletadas com um smartphone tendo o auxílio de um mini ring light para celular, e a distância entre o celular e o dispositivo PAD ou μPAD não foi fixa, mas ajustada de modo a manter uma uniformidade de luz sobre todo o dispositivo de acordo com a percepção do analista.

4.5 Amostras

Foram utilizadas amostras do tipo aerossol, cujo procedimento de coleta consistiu em recolher a amostra, que sai como gotículas líquidas, em um béquero e aguardar que ela se torne sólida para pesar cerca de 1 grama em outro béquero para prosseguir com o preparo, que se dá por diferentes modos, sendo um deles extração líquido-líquido descontínua (Vogel,1981) com ácido nítrico 2% e Hexano destilado, testou-se uma alternativa com ácido nítrico 2% e Limoneno.

Uma vez que as amostras de aerossóis possuem uma matriz predominantemente apolar, elas foram diluídas em 15 mL de solvente apolar (Hexano ou Limoneno) e em seguida usou-se alíquotas de 6 mL de ácido nítrico 2% para fazer a extração do sesquicloridróxido de alumínio que é o composto de interesse. Outra abordagem foi a simples diluição com etanol, conforme descrito por Costa (2018).

Uma terceira metodologia envolveu a digestão ácida em chapa de aquecimento, na qual 10 mL de ácido nítrico a 70% foram adicionados a cerca de 1 g de amostra, aquecendo-se até aproximadamente 100°C por 4 horas. Após o resfriamento, peróxido de hidrogênio foi adicionado.

Um quarto método de preparo consistiu na diluição da amostra com etanol, seguida pela adição de ácido nítrico até atingir a concentração de 5% (v/v). A Tabela 2 resume os preparos de amostra utilizados no trabalho.

Tabela 2. Preparo de amostra.

Método de preparo de amostra	Condições
Extração líquido-líquido	Adição de 15 mL de solvente orgânico (hexano ou limoneno) para cerca de 1 g de amostra, seguida de agitação até a completa solubilização da amostra e posterior adição de alíquotas de 6 mL de ácido nítrico 2% para extração da fase aquosa. Após as extrações a fase aquosa coletada é transferida para uma balão volumétrico de 100 mL e avolumada com água ultrapura.
Etanol	Adição de etanol suficiente para solubilizar toda a amostra. Após a solubilização, a solução é transferida para uma balão volumétrico de 50 mL e avolumada com água ultrapura.
Etanol + Ácido nítrico	Adição de volumes conhecidos de etanol até a completa solubilização da amostra, seguida de adição lenta de ácido nítrico até a concentração de 5%(v/v). Em seguida, a solução é transferida para uma balão volumétrico de 50 mL e avolumada com água ultrapura.
Ácido nítrico + Peróxido	Adição de ácido nítrico em uma proporção de 10 mL por grama de amostra, seguida de aquecimento por volta de 100°C por 4 horas e adição de peróxido ao final do processo na proporção de 4 mL para cada 10 mL de ácido nítrico. Em seguida, a solução é transferida para uma balão volumétrico de 50 mL e avolumada com água ultrapura.

4.6 Análise no MP-AES

O método de referência utilizado foi o espectrômetro de emissão atômica com plasma induzido por micro-ondas (MP-AES). Para a análise nesse equipamento foram preparadas soluções nas concentrações de 20, 30, 40, 50 e 60 mg/L a partir da diluição de uma solução padrão de alumínio. Essas soluções funcionaram como curva de calibração para o equipamento.

Para as amostras foram coletados 2,5 mL das soluções estoques descritas na seção 3.5, filtradas e diluídas a 25 mL para a análise.

4.7 Cálculos de validação

Os resultados obtidos foram calculados conforme algumas fórmulas que serão mencionadas a seguir para o melhor entendimento do leitor.

Os valores mencionados na Tabela 3 foram calculados de acordo com um teste T student para comparação de coeficientes angulares, dado por:

$$t = \frac{(\beta_1 - \beta_2)}{\sqrt{SE_1(\beta_1)^2 + SE_2(\beta_2)^2}}$$

Onde:

β_1 e β_2 são os coeficientes angulares das retas comparadas, no caso sem adição de padrão ou com adição de padrão, e SE_1 e SE_2 são os erros padrões desses coeficientes.

Para o limite de detecção foi utilizado o método simplificado a partir da curva analítica, que calcula como $LD = 3,3s/b$, onde s é o desvio padrão dos brancos e b a inclinação da reta e $LQ = 10s/b$.

A comparação com o método de referência mostrada na Tabela 5 foi feita por meio de um teste conhecido como t de Welch pois após a aplicação de um teste f para comparação das variâncias, foi constatado que elas diferem entre si e além disso os tamanhos amostrais são diferentes, uma vez que as análises no método de referência foram feitas em quintuplicata enquanto nos métodos propostos em triplicata, e por isso, para esse caso o teste t de Welch se mostra mais robusto. O teste t de Welch é dado pela seguinte fórmula:

$$t = \frac{(X_1 - X_2)}{\sqrt{\left(\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}\right)}}$$

Onde X_1 e X_2 são as médias, s_1^2 e s_2^2 as variâncias e n_1 e n_2 os tamanhos amostrais.

Para essa fórmula os graus de liberdade (GL) também são calculados de uma maneira diferente, dada por:

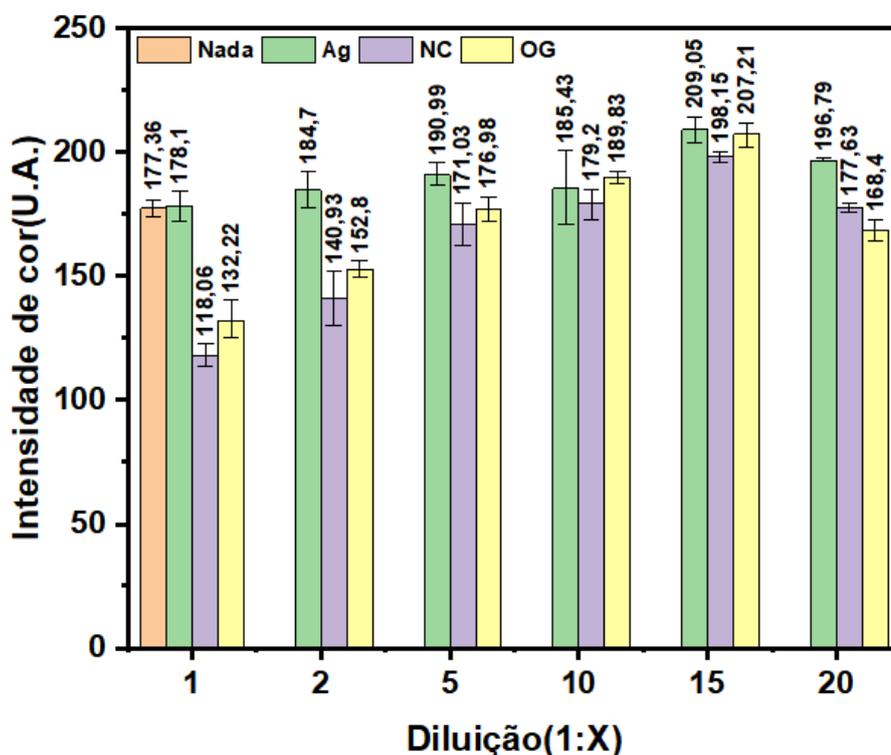
$$GL = \frac{\left(\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}\right)^2}{\frac{\left(\frac{S_1^2}{n_1}\right)^2}{n_1 - 1} + \frac{\left(\frac{S_2^2}{n_2}\right)^2}{n_2 - 1}}$$

5. Resultados e discussão

5.1 Otimização da resposta colorimétrica com nanopartículas

Alguns artigos já descreveram o uso de nanopartículas como modificadoras da superfície do papel para uma melhor detecção em reações colorimétricas com dispositivos microfluídicos de papel (Gabriel et al., 2016), melhorando a uniformidade da cor aumentando a sua intensidade. Com base nessas informações, foram testadas algumas nanopartículas para avaliar seus efeitos na intensidade e na uniformidade da cor desenvolvida pela reação colorimétrica entre a Eriocromo Cianina R e o alumínio. Na Figura 5 é mostrado um gráfico que relaciona a intensidade de cor obtida no canal R, para uma mesma concentração de alumínio com a diluição das nanopartículas avaliadas.

Figura 5. Relação entre a intensidade de cor e a porcentagem de nanopartículas, sendo elas nanopartícula de prata (Ag); Nanotubo de carbono (NC) e Óxido de grafeno (OG).



É possível observar na Figura 5 que há um aumento na intensidade de cor desenvolvida pela reação relacionado com o aumento na diluição das

nanopartículas e que na diluição de 1:15 há um ponto de inflexão nesse aumento. Esse resultado, não é desejado pois está relacionado com a diminuição na sensibilidade da reação.

O decréscimo do sinal nas duas primeiras diluições com o Nanotubo de carbono e o Óxido de grafeno, estão relacionados a cor das próprias nanopartículas, sendo o primeiro preto e o segundo marrom, ambos causam interferência na análise estando tão concentrados.

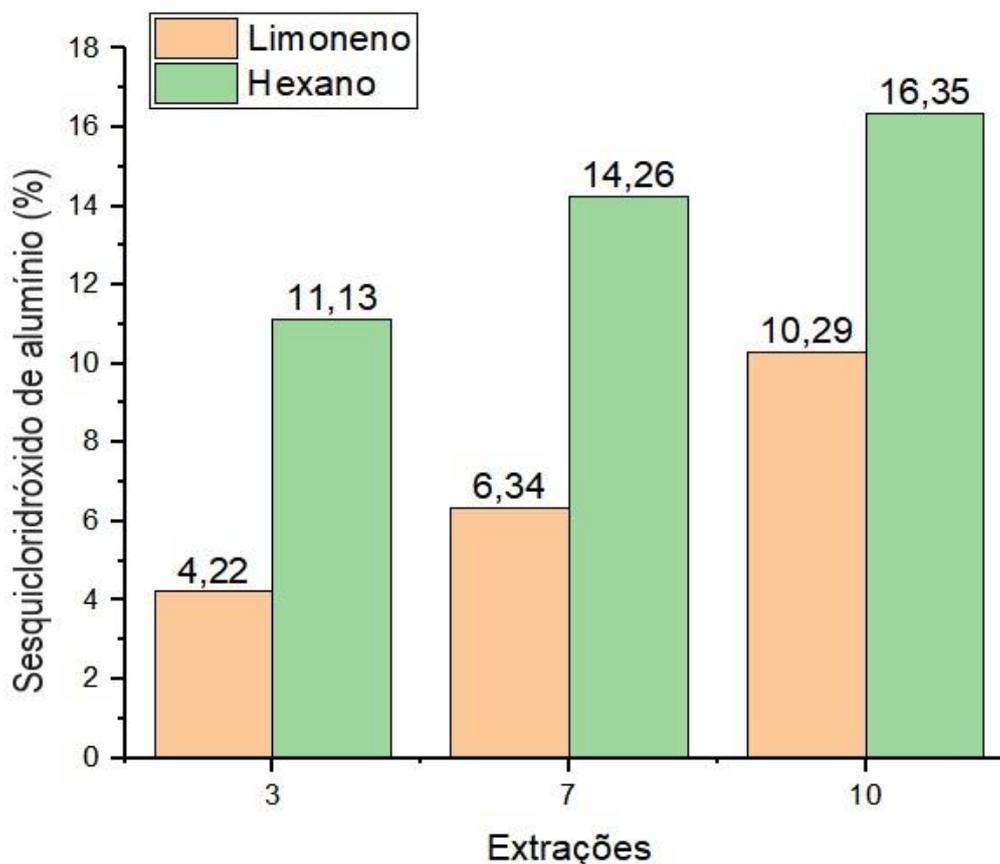
5.2 Otimização do preparo de amostra

As amostras foram preparadas de maneiras diferentes, das quais duas foram encontradas na literatura e três propostas nesse trabalho, a primeira aqui proposta foi extração líquido-líquido com Hexano, que foi pensada a partir da observação da presença majoritária de componentes apolares na matriz de desodorantes aerossóis bem como na solubilidade alta que o sesquicloridróxido de alumínio apresenta em água.

Como o coeficiente de distribuição desse tipo de matriz não é relatado na literatura, foram testadas diferentes quantidades de extrações em uma das amostras e esse resultado foi considerado como o melhor para todas.

A segunda proposta seguiu o mesmo raciocínio da primeira, porém foi substituído o Hexano por Limoneno afim de se corroborar com uma química mais verde. Na Figura 6 estão apresentados os dados obtidos no μ PAD para três quantidades diferentes de extração para uma mesma amostra nos dois solventes propostos.

Figura 6. Porcentagem de sesquicloridróxido de alumínio extraída por quantidade de extrações.

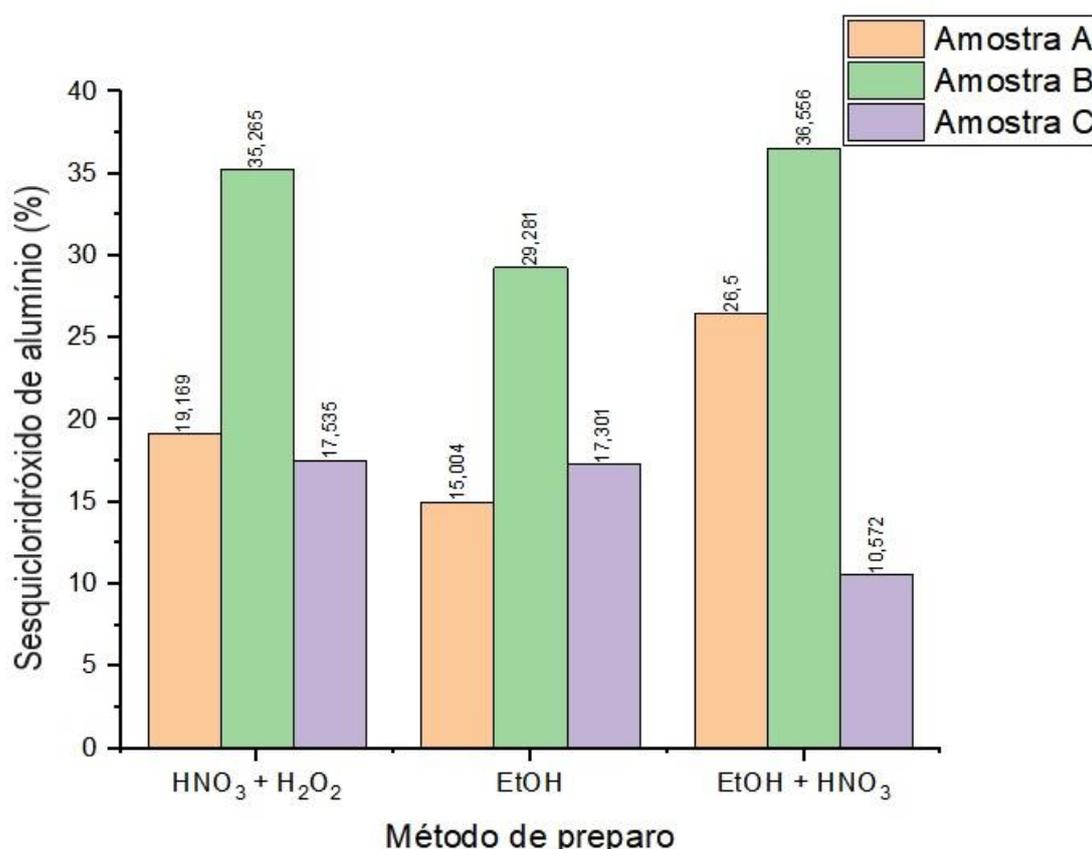


Com o gráfico da Figura 6 foi possível observar que mais extrações seriam mais eficientes e que o hexano é mais eficiente nessa extração. Ainda assim para as outras amostras, continuou-se comparando hexano e limoneno, mas fazendo apenas as 10 extrações, uma vez que foi demonstrado que ambos aumentam a quantidade extraída com o aumento no número de extrações.

A terceira proposta de preparo de amostra foi pensada ao se unir as duas encontradas na literatura. Uma vez que a matriz de desodorantes aerossóis é majoritariamente apolar como já foi mencionado, foi observado que a abertura com ácido nítrico e peróxido proposta na literatura deixava parte da amostra ainda em estado sólido, levando a desconfiança de que poderia haver sesquicloridróxido de alumínio que ainda permanece preso à matriz. Por outro lado, o preparo por simples diluição em etanol deixa a solução com todos os componentes orgânicos em solução, o que dificulta a análise.

Pensando nessas duas situações foi proposto realizar uma diluição da amostra com etanol, seguida da adição de ácido nítrico para digerir a matéria orgânica presente em solução. Na Figura 7 foi comparada a resposta obtida no PAD da combinação dos dois métodos com os dois individualmente.

Figura 7. Comparação entre preparos de amostra com etanol, ácido nítrico e peróxido, etanol e ácido nítrico para três amostras diferentes a, b e c.



Foi possível observar que tanto a amostra A quanto a B obtiveram resultados melhores na mistura de ácido nítrico e etanol, do que apenas em etanol e que para a amostra C, o método de abertura com ácido nítrico e peróxido obteve o melhor resultado. Uma característica das amostras que pode ter contribuído para esse resultado é que apesar dos três componentes majoritários delas serem os mesmos o quarto difere, sendo o da amostra C um hidratante com características polares, o da amostra A um silicone com polaridade muito baixa e o da amostra B o sesquicloridrato de alumínio, dessa forma faz sentido que a amostra C tenha se comportado melhor com a abertura com ácido nítrico e peróxido uma vez que ela é consideravelmente menos apolar do que a amostra

A, na amostra B os componentes que se seguem são muito apolares o que explicaria ela se comportar de forma parecida tanto na mistura entre etanol e ácido nítrico quanto na de ácido nítrico e peróxido.

5.3 Validação analítica

A validação analítica foi feita de acordo com os critérios estabelecidos pela coordenação geral de acreditação do Inmetro com orientações estabelecidas no documento DOC-CGCRE-008, que estabelece os parâmetros a serem calculados para ensaios quantitativos como sendo a seletividade, linearidade, limite de detecção, limite de quantificação, tendência e precisão, sendo a robustez um parâmetro opcional.

Para a avaliação da seletividade do método são sugeridas três avaliações, a primeira consiste em comparar o método em estudo com um método de referência, a segunda, analisar a amostra na presença de possíveis interferentes, o que não foi feito devido a não descrição de possíveis interferentes no rótulo, e a terceira avaliação é acerca do efeito de matriz, onde se sugere a preparação de uma curva com a presença da matriz (adição de padrão) e outra sem, utilizando um teste t para a avaliação dos coeficientes angulares das curvas.

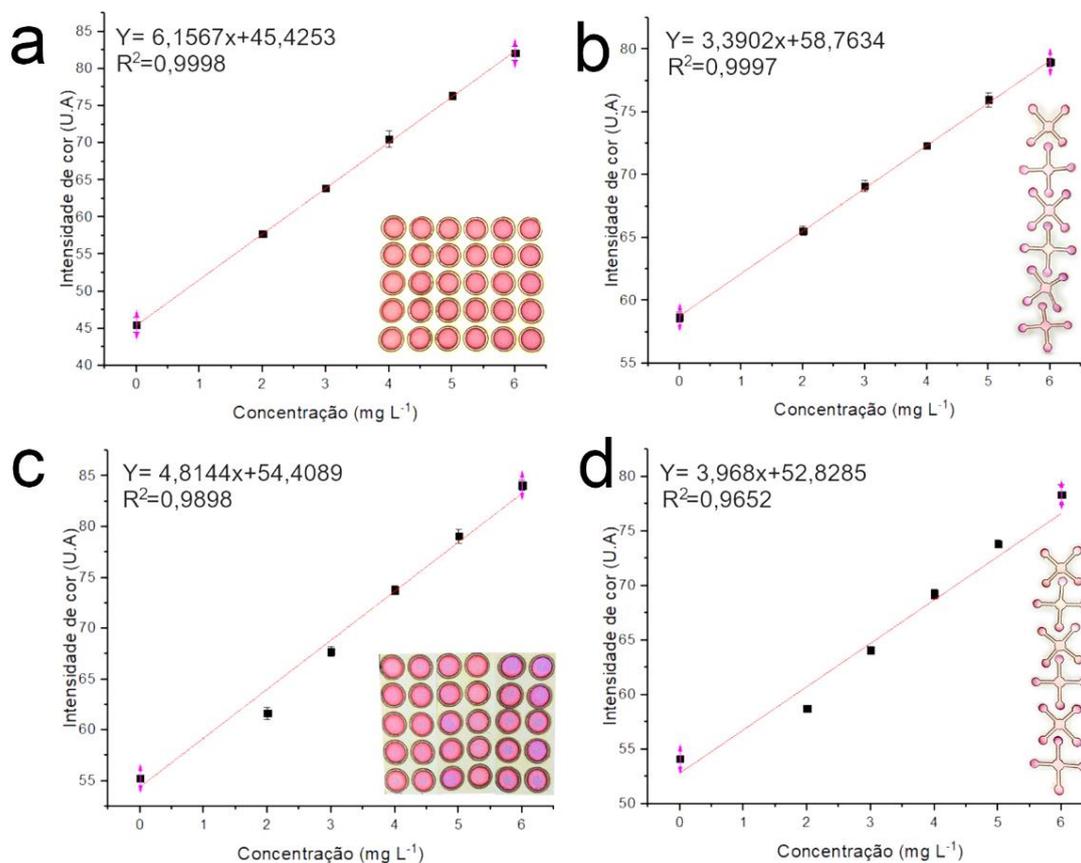
Conforme mostrado na Tabela 3, a algumas das aberturas de amostra apresentaram efeitos de matriz para um teste t com nível de confiança de 95%, demonstrando a necessidade de curvas de adição de padrão. É possível observar também a diferença entre os resultados obtidos no PAD e no μ PAD, onde no μ PAD menos amostras sofreram o efeito de matriz, uma explicação possível se dá devido à natureza do papel (cromatográfico) e a distância entre a zona de aplicação e a de detecção, pois existe a possibilidade de haver uma separação de alguns dos compostos ao longo do caminho, diminuindo sua interferência.

Tabela 3. Teste t student para avaliação de efeitos de matriz sobre coeficientes angulares obtidos na análise das três amostras.

Amostra	t tabelado	t calculado (PAD)	t calculado (μPAD)
A lim 10x	4,303	1,947	10,950
A hex 10x	4,303	11,173	2,800
A etOH+HNO ₃	4,303	6,349	8,831
A HNO ₃ H ₂ O ₂	4,303	4,038	1,757
A etOH	4,303	21,668	0,909
B hex 10x	4,303	1,869	1,685
B lim 10x	4,303	4,985	6,958
B etOH+HNO ₃	4,303	10,038	0,654
B HNO ₃ H ₂ O ₂	4,303	15,319	6,183
B etOH	4,303	0,676	7,747
C hex 10x	4,303	8,934	1,486
C lim 10x	4,303	9,806	0,564
C etOH+HNO ₃	4,303	5,422	2,226
C HNO ₃ H ₂ O ₂	4,303	7,989	6,303
C etOH	4,303	6,066	2,828

Para a linearidade recomenda-se a realização de um teste F em uma análise de variância da regressão. No software utilizado, os gráficos tem essa análise realizada automaticamente e todos apresentaram resultados satisfatoriamente lineares a um nível de confiança de 95%. Como foram plotadas muitas curvas, na Figura 8, estão representadas as com maior e menor R² para cada método, a título de demonstração.

Figura 8. Melhores e piores curvas dos dois métodos. (a) Curva de adição de parão PAD amostra A lim 10x (b) Curva de adição de padrão μ PAD amostra B $\text{HNO}_3+\text{H}_2\text{O}_2$ (c) Curva de adição de padrão PAD amostra C etOH (d) Curva de adição de padrão μ PAD amostra C hex.



Os resultados obtidos estão na Tabela 4, e demonstram que para a maioria das amostras os resultados são satisfatórios para a aplicação aqui proposta, uma vez que o método já trabalha com amostras cerca de 100 vezes diluídas.

Tabela 4. Limites de detecção e quantificação.

Amostra	PAD		μPAD	
	LD mg/L	LQ mg/L	LD mg/L	LQ mg/L
A lim 10x	0,08	0,24	0,42	1,27
A hex 10x	0,21	0,64	0,36	1,08
A EtOH+HNO ₃	0,21	0,64	0,85	2,58
A HNO ₃ +H ₂ O ₂	0,13	0,38	0,49	1,48
A etOH	0,22	0,67	0,30	0,91
B hex 10x	0,27	0,83	0,57	1,74
B lim 10x	0,66	2,01	0,32	0,97
B EtOH+HNO ₃	0,22	0,67	0,45	1,37
B HNO ₃ +H ₂ O ₂	0,14	0,43	0,12	0,35
B etOH	0,17	0,50	0,40	1,22
C hex 10x	0,29	0,87	0,95	2,87
C lim 10x	0,27	0,82	0,21	0,63
C EtOH+HNO ₃	0,70	2,13	0,13	0,39
C HNO ₃ +H ₂ O ₂	0,30	0,91	0,25	0,74
C etOH	0,60	1,82	0,13	0,39

Para se obter os resultados sobre a tendência de um método é permitido a utilização da comparação com um método de referência e se sugere a realização de um teste F e um teste T para verificar se os resultados são estatisticamente iguais. Os testes mostraram que não há diferenças significativas entre o método referência e os aqui propostos a um nível de

significância de 95%, apenas uma amostra no PAD apresentou diferença. Na Tabela 5 estão demonstrados os resultados.

Tabela 5. Comparação com método de referência.

Amostra	tcal PAD	GL	H₀	tcal µpad	GL	H₀
A lim 10x	-0,869	5	Aceita	1,334	3	Aceita
A hex 10x	0,205	4	Aceita	1,317	6	Aceita
A etOH+HNO ₃	-2,365	5	Aceita	1,931	3	Aceita
A HNO ₃ H ₂ O ₂	1,102	4	Aceita	0,401	3	Aceita
A etOH	-1,04	4	Aceita	0,968	6	Aceita
B hex 10x	-0,441	5	Aceita	0,286	4	Aceita
B lim 10x	-4,037	4	Rejeitada	1,056	4	Aceita
B etOH+HNO ₃	-0,99	6	Aceita	1,170	5	Aceita
B HNO ₃ H ₂ O ₂	-1,311	5	Aceita	-0,667	6	Aceita
B etOH	-0,138	4	Aceita	1,453	4	Aceita
C hex 10x	-1,336	5	Aceita	0,868	5	Aceita
C lim 10x	-1,515	5	Aceita	0,172	4	Aceita
C etOH+HNO ₃	0,268	4	Aceita	-0,205	4	Aceita
C HNO ₃ H ₂ O ₂	-0,348	5	Aceita	1,508	3	Aceita
C etOH	-0,843	6	Aceita	0,408	5	Aceita

*GL – Graus de liberdade

A repetibilidade é expressa por meio do desvio padrão relativo, e é sugerido o seguimento de critérios de aceitação para repetibilidade, os critérios estabelecidos pela AOAC (2016) definem como DPR máximo aceitável de 11% para a faixa de trabalho aqui estabelecida. O cálculo é feito por meio da fórmula: $DPR = (DP/CMD) \times 100$, onde DP é o desvio padrão e CMD é a concentração média determinada. Na Tabela 6 estão retratados os valores de DPR para o PAD

e para o μ PAD e nela é possível observar que a maioria das amostras atendem aos critérios estabelecidos pela AOAC para a faixa trabalhada que está entre 1 ppm e 10 ppm. É possível observar no PAD apenas um valor está fora do estabelecido enquanto no μ PAD, três não se encaixam, revelando que o PAD atende melhor aos critérios de repetibilidade.

Tabela 6. Desvios padrões relativos.

Amostra	DPR (PAD)	DPR (μPAD)
A lim 10x	1,047	13,198
A hex 10x	2,510	7,469
A etOH+HNO ₃	2,713	7,345
A HNO ₃ H ₂ O ₂	2,732	6,995
A etOH	5,071	9,509
B hex 10x	3,311	14,675
B lim 10x	1,088	0,986
B etOH+HNO ₃	1,907	8,170
B HNO ₃ H ₂ O ₂	3,045	8,797
B etOH	2,461	1,551
C hex 10x	17,063	8,634
C lim 10x	5,552	4,994
C etOH+HNO ₃	5,103	1,486
C HNO ₃ H ₂ O ₂	1,047	13,198
C etOH	3,308	8,912

Foram calculadas também a porcentagem de alumínio presente nas embalagens de desodorante de acordo com cada resultado e esses dados se encontram na Tabela 7.

Tabela 7. Comparação entre a porcentagem de sesquicloridróxido de alumínio encontrada nas amostras de desodorante em cada método.

Amostra	MPAES (%)	μPAD (%)	Erro relativo (%)	PAD (%)	Erro relativo (%)
A lim 10x	12,1 ± 0,6	10,3 ± 1,4	14,8	14,0 ± 1,4	16
A hex 10x	24,5 ± 3,9	16,4 ± 5,1	33,3	18,0 ± 0,6	26,8
A ^A etOH+HNO ₃	24,2 ± 2,3	22,3 ± 1,5	7,8	26,5 ± 0,4	9,4
A ^A HNO ₃ +H ₂ O ₂	21,3 ± 3,1	20,2 ± 1,5	5,4	19,2 ± 0,5	10,0
A etOH	17,9 ± 2,6	12,2 ± 3,0	32,2	15,0 ± 1,4	16,4
B hex 10x	33,7 ± 1,1	34,8 ± 2,4	3,4	33,8 ± 0,9	0,4
B lim 10x	32,4 ± 3,8	26,3 ± 2,5	18,9	55,5 ± 2,8	71,5
B ^B etOH+HNO ₃	35,5 ± 2,9	20,8 ± 3,4	41,3	36,6 ± 1,2	3,1
B ^B HNO ₃ +H ₂ O ₂	36,6 ± 2,5	31,7 ± 2,5	13,4	35,3 ± 0,4	3,6
B etOH	29,3 ± 4,8	24,4 ± 2,0	16,5	29,3 ± 0,6	0,1
C hex 10x	8,8 ± 1,4	5,5 ± 1,8	37,5	9,7 ± 0,3	10,2
C lim 10x	5,4 ± 0,8	4,9 ± 0,1	7,8	5,9 ± 0,1	9,5
C ^C etOH+HNO ₃	14,7 ± 1,8	17,4 ± 1,0	18,2	10,5 ± 2,0	28,1
C ^C HNO ₃ +H ₂ O ₂	19,5 ± 3,6	11,1 ± 2,3	43,0	17,5 ± 1,0	10,1
C etOH	18,9 ± 1,7	15,2 ± 2,2	19,6	17,3 ± 0,9	8,2

É comparar os resultados com o valor fornecido pela Anvisa para o limite superior permitido, que é de 25%, e compararmos quais aberturas mais se aproximaram desse resultado. Na amostra A, nos dois métodos propostos o preparo de amostra pela mistura de etanol e ácido nítrico foi o que mais se aproximou, sendo que, no método de referência foi concordante com o valor obtido pelo preparo por extração líquido-líquido com Hexano. Na amostra B,

todos os valores superaram o permitido pela Anvisa, mas se considerarmos que nessa amostra o sal de alumínio é o terceiro componente majoritário, enquanto nas outras duas amostras ele é o quarto, esse resultado faz sentido. Nessa amostra cada método apresentou um máximo com um preparo diferente, sendo a diluição com etanol o que mais se aproximou do valor estabelecido pela Anvisa. Na amostra C, o preparo com etanol foi o melhor nos métodos aqui propostos e o com ácido nítrico e peróxido o melhor no método de referência.

6. Conclusões

Os resultados do presente trabalho demonstram que, tanto o PAD quanto o μ PAD são alternativas viáveis para a determinação de Alumínio em desodorantes. Ambos apresentaram resultados comparáveis com o método padrão sendo mais acessíveis devido ao menor uso de reagentes, baixo custo e portabilidade.

Quanto aos preparos de amostra, tanto os resultados obtidos pelo preparo com etanol e ácido nítrico, quanto os obtidos pelo preparo com ácido nítrico e peróxido apresentaram resultados dentro dos parâmetros aceitos para a validação do PAD, enquanto os preparos com extração líquido-líquido com Hexano e o preparo com ácido nítrico e peróxido se mostram adequados para a validação do μ PAD.

Dessa forma, o preparo com ácido nítrico e peróxido é o mais adequado para análise de desodorantes em papel, visto que além de ser compatível com ambos os métodos, esse preparo representa um risco menor para o meio ambiente e para o analista. Como perspectiva futura, tem-se o aprimoramento dos preparos de amostra aqui propostos, bem como na diminuição de limites de detecção e quantificação para a ampliação das aplicações desses dispositivos.

7. Bibliografia

AKYAZI, Tugce; BASABE-DESMONTS, Lourdes; BENITO-LOPEZ, Fernando. Review on microfluidic paper-based analytical devices towards commercialisation. *Analytica Chimica Acta*, v. 1001, p. 1-17, fev. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.11.010>. Acesso em: 22 jun. 2023.

ANUSHKA; BANDOPADHYAY, Aditya; DAS, Prasanta Kumar. Paper based microfluidic devices: a review of fabrication techniques and applications. *The European Physical Journal Special Topics*, 12 dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-022-00727-y>. Acesso em: 26 dez. 2023.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução nº 16, de 12 de Abril de 2011. Disponível em:< Ministério da Saúde (saude.gov.br)> Acessado em: 28 abril 2023.

ANVISA. Resolução RDC nº79, de 28 de agosto de 2000. Brasília, 2000.

APPENDIX F: Guidelines for Standard Method Performance Requirements. 2016. Localização: Guidelines for Standard Method Performance Requirements AOAC Official Methods of Analysis, Appendix F. Disponível em: https://www.aoac.org/wp-content/uploads/2019/08/app_f.pdf. ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução nº 16, de 12 de Abril de 2011. Disponível em:< Ministério da Saúde (saude.gov.br)> Acessado em: 28 abril 2023.

COSTA, Wiviane Kássia Oliveira Correia da. Determinação de metais por ICP OES: decomposição por micro-ondas e análise direta de farinhas e desodorantes. 2018. Dissertação de doutorado — Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018.

FAGAN, C.; KIERNAN, JA. Certification procedures used by the Biological Stain Commission for eriochrome cyanine R (C.I. 43820, Mordant blue 3). *Biotechnic & Histochemistry*, v. 95, n. 5, p. 396-402, 23 abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10520295.2020.1748229>. Acesso em: 2 jun. 2023.

FORBES, W. F.; AGWANI, N. A Suggested Mechanism for Aluminum Biotoxicity. *Journal of Theoretical Biology*, v. 171, n. 2, p. 207-214, nov. 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/jtbi.1994.1224>. Acesso em: 3 jun. 2023.

FREITAS, Marcelo Bessa de; BRILHANTE, Ogenis Magno; ALMEIDA, Liz Maria de. Importância da análise de água para a saúde pública em duas regiões do Estado do Rio de Janeiro: enfoque para coliformes fecais, nitrato e alumínio. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 17, n. 3, p. 651-660, jun. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2001000300019>. Acesso em: 7 jun. 2023.

GONZALEZ, Rafael C. *Digital image processing*. 3. ed. Upper Saddle River, N.J: Prentice Hall, 2008. 954 p. ISBN 9780131687288.

GUIJT, R. M.; MANZ, A. Miniaturised total chemical-analysis systems (μ TAS) that periodically convert chemical into electronic information. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 273, p. 1334-1345, nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.06.054>. Acesso em: 6 dez. 2023.

HARMAN, DENHAM. A Hypothesis on the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 786, n. 1 Near-Earth Ob, p. 152-168, jun. 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb39059.x>. Acesso em: 1 jun. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL – INMETRO. *Orientações sobre validação de métodos analíticos*.2020.

INTERNATIONAL Aluminium Institute - International Aluminium Institute. Disponível em: <https://international-aluminium.org/>. Acesso em: 28 maio 2023.

KIERNAN, J. A. Chromoxane cyanine R. II. Staining of animal tissues by the dye and its iron complexes. *Journal of Microscopy*, v. 134, n. 1, p. 25-39, abr. 1984. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2818.1984.tb00501.x>. Acesso em: 23 jun. 2023.

KOVARIK, Michelle L. et al. *Micro Total Analysis Systems: Fundamental Advances and Applications in the Laboratory, Clinic, and Field*. *Analytical Chemistry*, v. 85, n. 2, p. 451-472, 4 dez. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ac3031543>. Acesso em: 7 jun. 2023.

MANZ, A.; GRABER, N.; WIDMER, H. M. Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 1, n. 1-6, p. 244-248, jan. 1990. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0925-4005\(90\)80209-i](https://doi.org/10.1016/0925-4005(90)80209-i). Acesso em: 25 out. 2023.

MARTINEZ, Andres W. et al. Diagnostics for the Developing World: Microfluidic Paper-Based Analytical Devices. *Analytical Chemistry*, v. 82, n. 1, p. 3-10, jan. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ac9013989>. Acesso em: 4 jun. 2023.

MARTINEZ, Andres W. et al. Patterned Paper as a Platform for Inexpensive, Low-Volume, Portable Bioassays. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 46, n. 8, p. 1318-1320, 12 fev. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/anie.200603817>. Acesso em: 7 jun. 2023.

RIBEIRO, C. J. *Comestologia aplicada a Dermoestética*. 2. Ed. São Paulo: Editora Pharmabooks, 2015 p.53-73.

SHOKROLLAHI, A. et al. Selective and sensitive spectrophotometric method for determination of sub-micro-molar amounts of aluminium ion. *Journal of Hazardous Materials*, v. 151, n. 2-3, p. 642-648, mar. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.06.037>. Acesso em: 7 jun. 2023.

SOARES, Samara; FERNANDES, Gabriel M.; ROCHA, Fábio R. P. Smartphone-based digital images in analytical chemistry: Why, when, and how to use. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, p. 117284, set. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2023.117284>. Acesso em: 19 out. 2023.

TOMAZELLI COLTRO, Wendell Karlos et al. Recent advances in low-cost microfluidic platforms for diagnostic applications. *ELECTROPHORESIS*, v. 35, n. 16, p. 2309-2324, 19 maio 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/elps.201400006>. Acesso em: 4 jun. 2023.

VOGEL, A. I., *Química orgânica: Análise Orgânica Qualitativa*. 3. ed, Rio de Janeiro, Ao Livro Técnico SA, 1981. v. 1

YOKEL, Robert A.; MCNAMARA, Patrick J. Aluminium Toxicokinetics: An Updated MiniReview. *Pharmacology & Toxicology*, v. 88, n. 4, p. 159-167, 7 jul.

2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.2001.880401.x>.
Acesso em: 3 jun. 2023.