

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de mestrado

**DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO PARA A DETERMINAÇÃO DE HALOGÊNIOS
E ENXOFRE EM MAQUIAGENS UTILIZADAS NA REGIÃO DOS OLHOS**

Álisson Aline da Silva

Pelotas, 2021

Álisson Aline da Silva

**Desenvolvimento de método para a determinação de halogênios e enxofre em
maquiagens utilizadas na região dos olhos**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Química do Centro de
Ciências Químicas, Farmacêuticas e de
Alimentos da Universidade Federal de
Pelotas, como requisito parcial à obtenção
do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Márcia Foster Mesko

Coorientador: Dr. Diogo La Rosa Novo

Pelotas, 2021

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

S586d Silva, Álisson Aline da

Desenvolvimento de método para a determinação de halogênios e enxofre em maquiagens utilizadas na região dos olhos / Álisson Aline da Silva ; Márcia Foster Mesko, orientadora ; Diogo La Rosa Novo, coorientador. — Pelotas, 2021.

89 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2021.

1. Preparo de amostras. 2. Métodos de combustão. 3. Determinação elementar. 4. Análise de cosméticos. 5. Cromatografia de íons. I. Mesko, Márcia Foster, orient. II. Novo, Diogo La Rosa, coorient. III. Título.

CDD : 540

Álisson Aline da Silva

Desenvolvimento de método para a determinação de halogênios e enxofre em maquiagens utilizadas na região dos olhos

Dissertação aprovada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 30 de agosto de 2021

Banca examinadora:

Documento assinado digitalmente
 MARCIA FOSTER MESKO
Data: 31/10/2021 12:23:35-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profª. Drª. Márcia Foster Mesko (Orientadora)
Doutora em Química pela Universidade Federal de Santa Maria

Documento assinado digitalmente
 Ednei Gilberto Primel
Data: 23/09/2021 14:56:43-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dr. Ednei Gilberto Primel
Doutor em Química pela Universidade Federal de Santa Maria

Documento assinado digitalmente
 VANIZE CALDEIRA DA COSTA
Data: 28/09/2021 13:33:53-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profª. Drª. Vanize Caldeira da Costa
Doutora em Química pela Universidade Federal de Pelotas

Dedico este trabalho aos meus pais, Claudio (*in memoriam*) e Lorinda que, apesar de todas as dificuldades, sempre me mostraram que a educação é o caminho certo a seguir.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Pelotas e ao Programa de Pós-Graduação em Química pelas oportunidades, infraestrutura e recursos humanos concedidos, que foram essenciais para a minha formação. Aos órgãos de fomento, CAPES, CNPq e FAPERGS, pelo suporte financeiro fundamental para minha formação e execução do trabalho.

À minha orientadora, Profª. Drª. Márcia Foster Mesko, pela confiança e oportunidades que me foram dadas, pela compreensão, pelo incentivo e pelo exemplo de profissional e liderança feminina na pesquisa científica.

Ao meu coorientador, Dr. Diogo La Rosa Novo, por todo apoio e suporte para o desenvolvimento do trabalho, pela confiança e por ser um exemplo de profissional e pesquisador.

Aos membros da banca examinadora, Prof. Dr. Ednei G. Primel e Profª. Drª. Vanize C. da Costa, pela disponibilidade em participar da banca examinadora, pelos exemplos profissionais e pelas contribuições a esse trabalho.

Aos integrantes do Laboratório de Controle de Contaminantes em Biomateriais, Catarina, Diogo, Elizandra, Fernanda, Filipe, Gabriela, Juliana, Larissa, Marina, Priscila, Tamires e Thauana pela amizade construída, convivência diária e momentos compartilhados. Aos ex-integrantes Bruna, Cláudio, Cleiton e Romina por terem participado do desenvolvimento desse trabalho, pela amizade construída e por todo o apoio.

À secretaria do PPGQ, Djanira Maciel, por todo auxílio e prestatividade.

Aos integrantes do Laboratório de Análises Químicas Industriais e Ambientais pelas contribuições nas análises de microscopia para o desenvolvimento do trabalho.

Aos meus pais, Claudio (*in memoriam*) e Lorinda, pelo incentivo aos estudos, pelo apoio nas minhas decisões e pelo carinho e amor que nunca faltaram. Especialmente à minha mãe, Lorinda, por todos os esforços realizados para que essa conquista fosse alcançada e por não ter me deixado desistir perante às dificuldades.

Ao meu namorado, Davi, meu melhor amigo e companheiro, pelo incentivo e apoio prestado, por ter ouvido meus desabafos e por confiar no meu potencial.

A todos os amigos e familiares que fizeram parte da minha trajetória e que contribuíram de alguma forma para que eu alcançasse esse objetivo.

*“Que maravilha é ninguém precisar esperar um
único momento para melhorar o mundo.”*

Anne Frank

RESUMO

SILVA, Álisson Aline. **Desenvolvimento de método para a determinação de halogênios e enxofre em maquiagens utilizadas na região dos olhos.** Orientadora: Márcia Foster Mesko. 2021. 89 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2021.

Neste estudo, um método analítico para a determinação de halogênios (Br, Cl, F e I) e enxofre (S) em máscara para cílios e delineador líquido foi desenvolvido. A combustão iniciada por micro-ondas (MIC) foi avaliada como método de preparo de amostra e a cromatografia de íons com detecção condutimétrica acoplada à espectrometria de massas (IC-CD-MS) como técnica de determinação. Utilizando as condições otimizadas (500 mg de amostra, NH₄OH 50 mmol L⁻¹ como solução absorvedora e 5 min de refluxo) as recuperações para halogênios e enxofre nos ensaios de recuperação com soluções de referência variaram de 90 a 109%. Materiais de referência certificados (CRMs) também foram digeridos misturados à amostra, como ensaios de recuperação, e não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os resultados e os valores certificados adicionados - recuperações variaram de 90 a 100%. O método proposto apresenta exatidão, precisão (repetibilidade com desvios padrão relativos – RSDs - inferiores a 10%) e limites de detecção (LODs) considerados adequados: 1 mg kg⁻¹ para Br, 10 mg kg⁻¹ para Cl, 3 mg kg⁻¹ para F, 0,1 mg kg⁻¹ para I e 9 mg kg⁻¹ para S. Vale destacar que este é o primeiro estudo que combina a MIC com a IC-CD-MS para a determinação de halogênios e enxofre em cosméticos semissólidos - máscara para cílios e delineador líquido – em uma única corrida cromatográfica, trazendo vantagens como a baixa geração de resíduos, a minimização do consumo de reagentes e a elevada frequência analítica. A concentração dos elementos Br (91 mg kg⁻¹), Cl (35 a 9764 mg kg⁻¹), F (15 a 1132 mg kg⁻¹), I (0,4 a 40 mg kg⁻¹) e S (30 a 710 mg kg⁻¹) variou em uma ampla faixa quando o método foi aplicado para a análise de máscaras para cílios e delineadores líquidos de diferentes origens, cores e marcas.

Palavras-chave: preparo de amostras; métodos de combustão; determinação elementar; análise de cosméticos; cromatografia de íons; espectrometria de massas.

ABSTRACT

SILVA, Álisson Aline. **Method development for halogens and sulfur determination in eye makeup.** Advisor: Márcia Foster Mesko. 2021. 89 p. Dissertation (Master of Chemistry) – Center of Chemical, Pharmaceutical and Food Sciences, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2021.

In this study, an analytical method for halogens (Br, Cl, F e I) and sulfur (S) determination in eyelash mascara and liquid eyeliner was developed. Microwave-induced combustion (MIC) was evaluated as sample preparation method and ion chromatography with conductivity detection coupled to mass spectrometry (IC-CD-MS) as determination technique. Using the selected conditions (500 mg as sample mass, 50 mmol L⁻¹ of NH₄OH as absorbing solution and 5 min as reflux step), the recoveries for halogens and sulfur using recovery tests with reference solutions ranged from 90 to 109%. Certified reference materials (CRMs) were also digested mixed with the sample as recovery tests and no significant difference was observed between the results obtained and the added certified values - recoveries ranging from 90 to 100%. The proposed analytical method presents adequate accuracy, precision (repeatability with relative standard deviations – RSDs – less 10%) and suitable limits of detection (LODs): 1 mg kg⁻¹ for Br, 10 mg kg⁻¹ for Cl, 3 mg kg⁻¹ for F, 0.1 mg kg⁻¹ for I and 9 mg kg⁻¹ for S. It is important to emphasize this is the first study that combines MIC with IC-CD-MS for halogens and sulfur determination in semi-solid cosmetics - eyelash mascara and liquid eyeliner - in a single chromatographic run, with several advantages such as low residue generation, minimized reagents consumption and high analytical frequency. The concentration of the elements Br (91 mg kg⁻¹), Cl (35 to 9764 mg kg⁻¹), F (15 to 1132 mg kg⁻¹), I (0.4 to 40 mg kg⁻¹) and S (30 to 710 mg kg⁻¹) varied in a wide range when the method was applied for the analysis of eyelash mascaras and liquid eyeliners of different origins, colors and brands.

Keywords: sample preparation; combustion methods; elemental determination; cosmetic; ion chromatography; mass spectrometry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação da morfologia geral do cílio e da pele circundante (adaptado de AUMOND; BITTON, 2018).....	26
Figura 2. Frasco e suporte de quartzo utilizados no sistema da combustão iniciada por micro-ondas (adaptado de Anton Paar, 2019).....	38
Figura 3. (A) Forno micro-ondas e (B) rotor para oito frascos, utilizados no preparo de amostras.....	44
Figura 4. (A) Amostras de máscara para cílios e (B) delineador líquido.....	48
Figura 5. Invólucro de LDPE contendo 500 mg de máscara para cílios (MC1).....	56
Figura 6. Aspecto da solução após a combustão de 500 mg de amostra de (A) máscara para cílios (MC1) e (B) delineador líquido (D4) utilizando água ultrapura como solução absorvedora.	57
Figura 7. Recuperações obtidas após o preparo da amostra de máscara para cílios (MC1, 500 mg) por MIC utilizando água ultrapura ou soluções de NH ₄ OH (25, 50, 100 ou 150 mmol L ⁻¹) como solução absorvedora. Determinação por IC-CD-MS (média ± desvio padrão, n=3). As barras indicam valores de SD.	59
Figura 8. Recuperações obtidas após o preparo da amostra de delineador líquido (D4, 500 mg) por MIC utilizando NH ₄ OH 50 mmol L ⁻¹) como solução absorvedora. Determinação por IC-CD-MS (média ± desvio padrão, n=3). As barras indicam valores de SD.	61
Figura 9. Representação esquemática dos parâmetros otimizados para a determinação de halogênios e enxofre em máscara para cílios e delineador líquido.....	62
Figura 10. Cromatogramas obtidos para (A) branco analítico – diluição: 2 vezes; (B) solução padrão multielementar (Br ⁻ : 0,5 mg L ⁻¹ ; Cl ⁻ : 1 mg L ⁻¹ ; F ⁻ : 0,5 mg L ⁻¹ ; I ⁻ : 0,15 mg L ⁻¹ para SO ₄ ²⁻ : 10 mg L ⁻¹); (C) solução obtida após a combustão de máscara para cílios por MIC (MC1 – diluição: 2 vezes) e (D) solução obtida após a combustão de máscara para cílios com adição de analito por MIC (MC1, diluição: 2 vezes).....	64

Figura 11. Cromatogramas obtidos para (A) branco analítico – diluição: 2 vezes; (B) solução padrão multielementar (Br^- : 0,5 mg L $^{-1}$; Cl^- : 1 mg L $^{-1}$; F^- : 0,5 mg L $^{-1}$; I^- : 0,15 mg L $^{-1}$ para SO_4^{2-} : 10 mg L $^{-1}$); (C) solução obtida após a combustão de delineador líquido por MIC (D4 – diluição: 10 vezes) e (D) solução obtida após a combustão de delineador líquido com adição de analito por MIC (D4, diluição: 10 vezes).....	65
Figura 12. Recuperações obtidas após o preparo da amostra de máscara para cílios (MC1, 500 mg), com adição em três níveis de concentração (duas, cinco e dez vezes o LOQ para Br, Cl, F e I, e 25, 50 e 100% da concentração de S da amostra), por MIC utilizando NH_4OH 50 mmol L $^{-1}$ como solução absorvedora. Determinação por IC-CD-MS (média \pm desvio padrão, n=3). As barras indicam valores de SD.	67
Figura 13. Recuperações obtidas após o preparo da amostra de máscara para cílios (MC1) por MIC (massa de amostra: 500 mg; solução absorvedora: NH_4OH 50 mmol L $^{-1}$) com 5 e 10 minutos de refluxo. Determinação por IC-CD-MS (média \pm desvio padrão, n=3). As barras indicam valores de SD. Letras iguais para o mesmo elemento não apresentam diferença estatística significativa ($p>0,05$) pelo teste de Tukey com significância de 95%.....	69
Figura 14. Esquema da síntese de pigmentos de tetraclorofluoresceína halogenada (adaptado de WEISZ <i>et al.</i> , 2018).	72
Figura 15. Imagens e espectros de energia dispersiva obtidos por SEM-EDS para os resíduos inorgânicos remanescentes após a combustão das amostras de máscara para cílios (A) MC3, (B) MC4, (C) MC6 e (D) MC7, sob as condições do método proposto.....	74
Figura 16. Imagens e espectros de energia dispersiva obtidos por SEM-EDS para os resíduos inorgânicos remanescentes após a combustão das amostras de delineador líquido (A) D1, (B) D2, (C) D3 e (D) D5, sob as condições do método proposto.....	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Métodos reportados na literatura para a determinação de halogênios e enxofre em cosméticos utilizados para maquiagem.....	41
Tabela 2. Identificação, tipo, cor, marca, origem e lote das amostras de máscara para cílios e delineador líquido utilizadas neste estudo.....	47
Tabela 3. Programa de irradiação utilizado para a combustão de amostras de máscara para cílios e delineador líquido por MIC (adaptado de COSTA, 2017).....	50
Tabela 4. Condições operacionais para a determinação de halogênios e enxofre por IC-CD-MS, (adaptado de Mesko <i>et al.</i> , 2019).	51
Tabela 5. Teores de cinzas, umidade e voláteis em máscara para cílios e delineador líquido (média \pm desvio padrão, n = 3).	54
Tabela 6. Faixas de trabalho, curvas analíticas e coeficientes de correlação linear (r).	63
Tabela 7. Limites de detecção e quantificação para halogênios e enxofre em máscara para cílios e delineador líquido após o preparo por MIC e detecção por IC-CD-MS.....	66
Tabela 8. Recuperações obtidas após o preparo da mistura de amostra de máscara para cílios (MC1, 400 mg) e CRM (100 mg) por MIC utilizando NH ₄ OH 50 mmol L ⁻¹ como solução absorvedora. Determinação por IC-CD-MS (média \pm desvio padrão, n=3). Letras iguais para o mesmo elemento não apresentam diferença estatística significativa (p>0,05) pelo teste de Tukey com significância de 95%.	68
Tabela 9. Concentrações de halogênios e enxofre em máscara para cílios e delineadores líquidos de diferentes cores, marcas e origens, obtidas após a decomposição das amostras (500 mg) por MIC utilizando NH ₄ OH 50 mmol L ⁻¹ como solução absorvedora e determinação por IC-CD-MS (média \pm desvio padrão, n=3).....	70

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABIHPEC	Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
API	Ionização por pressão atmosférica, do inglês, <i>atmospheric pressure ionization</i>
ATSDR	Agência de Registro de Substâncias Tóxicas e Doenças, do inglês, <i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry</i>
CRM	Material de referência certificado, do inglês, <i>certified reference material</i>
DOC	Carbono orgânico dissolvido, do inglês, <i>dissolved organic carbon</i>
ESI	Ionização por <i>electrospray</i> , do inglês, <i>electrospray ionization</i>
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos, do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>
HR-CS-AAS	Espectrometria de absorção atômica de fonte contínua com alta resolução, do inglês, <i>high-resolution continuum source atomic absorption spectrometry</i>
IC	Cromatografia de íons, do inglês, <i>ion chromatography</i>
IC-CD	Cromatografia de íons com detecção condutimétrica, do inglês, <i>ion chromatography with conductivity detection</i>
IC-CD-MS	Cromatografia de íons com detecção condutimétrica acoplada à espectrometria de massas, do inglês, <i>ion chromatography with conductivity detection coupled to mass spectrometry</i>
ICP	Plasma indutivamente acoplado, do inglês, <i>inductively coupled plasma</i>
ICP-MS	Espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado, do inglês, <i>inductively coupled plasma mass spectrometry</i>
ICP-OES	Espectrometria de emissão atômica com plasma indutivamente acoplado, do inglês, <i>inductively coupled plasma optical emission spectrometry</i>
INCI	Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos, do inglês, <i>International Nomenclature of Cosmetic Ingredients</i>

ISE	Eletrodo íon-seletivo, do inglês, <i>ion-selective electrode</i>
LDPE	Polietileno de baixa densidade, do inglês, <i>low density polyethylene</i>
LOD	Limite de detecção, do inglês, <i>limit of detection</i>
LOQ	Limite de quantificação, do inglês, <i>limit of quantification</i>
MIC	Combustão iniciada por micro-ondas, do inglês, <i>microwave-induced combustion</i>
MS	Espectrometria de massas, do inglês, <i>mass spectrometry</i>
MW-AD	Digestão ácida assistida por micro-ondas, do inglês, <i>microwave-assisted acid digestion</i>
PE	Polietileno, do inglês, <i>polyethylene</i>
ppb	Parte por bilhão
ppm	Parte por milhão
ppt	Parte por trilhão
PTFE	Politetrafluoretileno
RCC	Teor de carbono residual, do inglês, <i>residual carbon content</i>
RSD	Desvio padrão relativo, do inglês, <i>relative standard deviation</i>
SD	Desvio padrão, do inglês, <i>standard deviation</i>
SEM-EDS	Microscopia eletrônica de varredura com espectrometria de energia dispersiva, do inglês, <i>scanning electron microscopy with energy dispersive spectroscopy</i>
UV	Ultravioleta
UVPD	Digestão por fotólise ultravioleta, do inglês, <i>ultraviolet photolysis digestion</i>
UV-Vis	Ultravioleta visível

SUMÁRIO

1. Introdução.....	17
2. Objetivos.....	20
2.1 Objetivo geral	20
2.2 Objetivos específicos	20
3. Revisão bibliográfica	21
3.1 Cosméticos: aspectos gerais	22
3.1.1 Cosméticos para área dos olhos: composição e riscos à saúde	26
3.2 Técnicas instrumentais para a determinação de halogênios e enxofre em diferentes matrizes	29
3.2.1 Cromatografia de íons (IC)	32
3.3 Preparo de amostras.....	34
3.3.1 Combustão Iniciada por Micro-ondas (MIC)	37
3.4 Métodos existentes para a determinação de não metais em cosméticos utilizados como maquiagem	40
4. Materiais e métodos.....	43
4.1 Instrumentação	44
4.2 Reagentes e materiais diversos	46
4.3 Descontaminação de materiais	46
4.4 Amostras	47
4.5 Caracterização físico-química da amostra	48
4.6 Otimização da MIC para o preparo de amostras de máscara para cílios e delineador líquido	49
4.7 Determinação de halogênios e enxofre por IC-CD-MS	50
4.8 Parâmetros de validação: faixa linear, limites de quantificação e de detecção, exatidão e precisão.....	51
5. Resultados e discussão	53
5.1 Avaliação do teor de cinzas e de umidade e voláteis.....	54

5.2	Otimização da MIC para o preparo das amostras de máscara para cílios e delineador líquido	56
5.3	Parâmetros de validação: faixas de trabalho e linearidade, seletividade, limites de detecção e quantificação, exatidão, precisão e robustez	62
5.4	Aplicação do método.....	70
5.5	Caracterização dos resíduos inorgânicos por microscopia eletrônica de varredura com espectroscopia por energia dispersiva	73
6.	Considerações finais	78
	Referências	79

1. INTRODUÇÃO

O uso de cosméticos na rotina de cuidados diários com o corpo por indivíduos de diferentes classes sociais é comum desde as civilizações antigas (HOSOI; KOYAMA; OZAWA, 2017; MURUBE, 2013; PARISH; CRISSEY, 1988). Entretanto, até a década de 1960, acreditava-se que os cosméticos permaneciam na superfície da pele e seus efeitos eram locais (DRAIZE; WOODARD; CALVERY, 1944). Nas décadas de 1960 e 1970, começaram a ser desenvolvidas técnicas, tais como testes de sensibilização *in vivo* e de segurança clínica, que permitiram avaliar a possível absorção pela pele humana e a exposição sistêmica (KLIGMAN; EPSTEIN, 1975; MARZULLI; MAIBACH, 1974; NOHYNEK *et al.*, 2010). Devido à crescente demanda mundial por produtos cosméticos (ABIHPEC, 2021), diferentes substâncias têm sido adicionadas às formulações para intensificar o desempenho, a qualidade, o valor e a vida útil destes. Contudo, muitos desses aditivos podem apresentar potencial toxicidade, mesmo quando adicionados nas formulações cosméticas em baixas concentrações ou como impurezas e contaminações (BOCCA *et al.*, 2014; LAVILLA; CABALEIRO; BENDICHO, 2018).

Os cosméticos podem ter múltiplos cenários de exposição no corpo, havendo destaque para áreas onde a absorção pode ser mais significativa, como boca e olhos (BOCCA *et al.*, 2014). A região dos cílios, responsáveis por formar uma barreira entre os ambientes interno e externo do olho, é uma área de constante tratamento estético, extremamente sensível e irritável devido às terminações nervosas que possuem (AUMOND; BITTON, 2018). Dentre uma variedade de cosméticos aplicáveis à região dos olhos, pode-se destacar a máscara para cílios e o delineador líquido, rotineiramente utilizados para realçar os olhos e conferir efeitos como alongamento, curvatura e volume dos cílios (COSMETICSINFO, 2021a, 2021b). A aplicação de cosméticos na região dos olhos tem sido associada a reações adversas como irritação, ceratite, inflamação do epitélio da córnea, dermatite palpebral e sintomas de olho seco, o que pode sugerir uma migração dos componentes do cosmético do ambiente externo do olho para a superfície ocular (CHEN *et al.*, 2018; LAGUNA *et al.*, 2009; MALIK; CLAOUÉ, 2012; NAGENDRAN *et al.*, 2021; PARK; ZIPPIN, 2014; ZIRWAS, 2019).

Dentre algumas causas possíveis para os efeitos irritantes, pode-se mencionar a presença de elementos como halogênios (Br, Cl, F e I) e enxofre (S). A exposição a

esses elementos pode provocar irritações, dor e desconforto nos olhos, além de potencial erosão em mucosas (ATSDR, 1999, 2003, 2004, 2007). Portanto, o controle de qualidade de cosméticos deve corroborar com a segurança dos consumidores frente à presença de substâncias/elementos de natureza tóxica em formulações; visto que produtos cosméticos podem ser veículos para substâncias com efeitos adversos/tóxicos à saúde humana (BILAL; IQBAL, 2019; LAVILLA; CABALEIRO; BENDICHO, 2018). Esses fatores ressaltam a necessidade de eliminar ou limitar a concentração de alguns elementos químicos em cosméticos para a região dos olhos.

Diversos trabalhos na literatura relatam a presença de metais tóxicos em cosméticos (ARSHAD *et al.*, 2020; BOCCA *et al.*, 2014; MESKO *et al.*, 2020b); apesar disso, são escassos os trabalhos que relatam a determinação de halogênios e enxofre nessas matrizes (BORGES *et al.*, 2016; COSTA *et al.*, 2019; MESKO *et al.*, 2019). Essa escassez de trabalhos pode estar associada à complexidade da matriz dos cosméticos que necessita, convencionalmente, ser eliminada durante a etapa de preparo de amostras com a utilização de ácidos oxidantes e misturas com ácidos complexantes concentrados. A utilização de ácidos torna o método inadequado para a posterior determinação de alguns elementos que compõem ou estão presentes nos ácidos. Além disso, o uso de ácidos torna um desafio a determinação de elementos que formam espécies voláteis em meio ácido, como os halogênios e o enxofre, e resulta em soluções incompatíveis com a maioria das técnicas de determinação.

Assim, como uma alternativa à utilização de ácidos e sistemas abertos de decomposição, a combustão iniciada por micro-ondas (MIC, do inglês, *microwave-induced combustion*) vem sendo proposta como um método de preparo de amostra que possibilita associar as vantagens da digestão por via úmida com aquecimento por radiação micro-ondas e da combustão em sistemas fechados, proporcionando vantagens como a alta eficiência de digestão e a obtenção de digeridos compatíveis com diferentes técnicas de determinação (FLORES *et al.*, 2004; FLORES; PICOLOTO, 2018; KRUG, 2016). A determinação dos halogênios e enxofre apresenta dificuldades que precisam ser contornadas considerando as características químicas desses elementos (MELLO *et al.*, 2013). Frente a essas dificuldades, uma alternativa que vem sendo proposta é a utilização da cromatografia de íons com detecção condutimétrica acoplada à espectrometria de massas (IC-CD-MS, do inglês, *ion chromatography with conductivity detection coupled to mass spectrometry*). A utilização desta técnica permite a determinação sequencial multielementar de Br, Cl,

F, I e S com seletividade e sensibilidade adequadas, e em uma única análise (MESKO *et al.*, 2019b; TJABADI; MKETO, 2019).

Nesse sentido, ressalta-se a importância do desenvolvimento de métodos analíticos confiáveis e adequados para a determinação de halogênios e enxofre com adequada exatidão e precisão mesmo que em baixas concentrações em cosméticos aplicados na região dos olhos. Sob esse aspecto, nesse trabalho foi avaliada a utilização da MIC combinada com a IC-CD-MS como alternativa para a determinação de halogênios e enxofre em máscaras para cílios e delineadores líquidos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O trabalho teve como objetivo desenvolver um método analítico envolvendo o preparo de amostras de máscara para cílios e delineador líquido para posterior determinação de halogênios e enxofre. A MIC foi avaliada como método de preparo de amostras e a IC-CD-MS como técnica de determinação.

2.2 Objetivos específicos

- Otimizar um método de preparo de amostras utilizando a MIC, com vistas à subsequente determinação de halogênios e enxofre em máscara para cílios e delineador líquido por IC-CD-MS, avaliando parâmetros como a forma de introdução das amostras no sistema, massa máxima de amostra a ser digerida e a solução mais adequada para absorver os analitos;
- Avaliar os principais parâmetros de validação analítica por meio das seguintes figuras de mérito: faixas de trabalho, linearidade, seletividade, limites de detecção e quantificação, exatidão, precisão e robustez;
- Aplicar o método desenvolvido para a determinação de halogênios e enxofre em máscaras para cílios e em delineadores líquidos de variadas origens, marcas e colorações.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Essa revisão bibliográfica está dividida em três partes principais. Na primeira serão abordados os aspectos gerais sobre cosméticos, incluindo sua definição, história, consumo e produção nacional, bem como os possíveis riscos à saúde associados ao uso destes produtos, especialmente quando aplicados na região dos olhos. Além disso, serão apresentados dados sobre a composição química dos cosméticos utilizados na região dos olhos, assim como uma breve discussão acerca dos métodos analíticos que vêm sendo utilizados para a determinação de elementos potencialmente tóxicos neste tipo de amostra. Na segunda parte serão abordados aspectos relacionados à determinação de não metais, principalmente por técnicas cromatográficas. Na terceira e última parte será feita uma descrição sobre os métodos de preparo de amostras comumente utilizados para a subsequente determinação de não metais em amostras orgânicas ou inorgânicas, com maior atenção ao método utilizado na execução desse trabalho.

3.1 Cosméticos: aspectos gerais

Os cosméticos são definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como produtos para uso externo, destinados à proteção ou à alteração da aparência de diferentes partes do corpo (ANVISA, 2015). O uso de cosméticos antecede a invenção da escrita e nas civilizações antigas era associado ao poder e à beleza, amplamente utilizado por reis, soberanos e figuras religiosas para serem vistos à distância pelas grandes multidões (MURUBE, 2013; PARISH; CRISSEY, 1988). No decorrer dos anos, além do embelezamento, os cosméticos passaram a ser utilizados como produtos de cuidados com a pele; com comprovada capacidade direta de ação sob a pele, melhorando ou agravando problemas dermatológicos (CHAUHAN; CHAUHAN, 2021; DRAELOS, 2019; HOSOI; KOYAMA; OZAWA, 2017; PARISH; CRISSEY, 1988).

Uma das civilizações mais conhecidas pelo uso de cosméticos foi o Antigo Egito que, devido à abundância de recursos naturais, produzia maquiagens para embelezamento de homens e mulheres (PARISH; CRISSEY, 1988). Os egípcios utilizavam um pó verde, produzido com o mineral malaquita (carbonato básico de cobre), nas pálpebras superiores e inferiores, acompanhado de um delineador em pasta chamado *kohl*, composto por um pó de trissulfeto de antimônio, amêndoas queimadas, óxido de cobre e ocre de argila marrom (DRAELOS, 2000; MURUBE, 2013; PARISH; CRISSEY, 1988).

Os cosméticos tiveram uma grande importância ao longo da história e, atualmente, representam uma grande parcela do cenário econômico mundial. Segundo o panorama do setor de cosméticos, atualizado em abril de 2021, realizado pela Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC), o Brasil conta com 3148 empresas do ramo regularizadas pela ANVISA. O país possui uma parcela de aproximadamente 5% do mercado consumidor mundial, ocupando a quarta posição, atrás apenas dos Estados Unidos, da China e do Japão (ABIHPEC, 2021). Cabe ressaltar ainda que o mercado consumidor brasileiro gera uma receita de aproximadamente US\$ 24 bilhões por ano. As maquiagens ocupam a sétima posição de maior consumo, sendo que produtos essenciais de higiene e cuidado pessoal ocupam as primeiras posições (ABIHPEC, 2021). O Brasil é o terceiro mercado no *ranking* global de países que mais lançam produtos anualmente, e os Estados Unidos e a China ocupam a primeira e segunda posição, respectivamente (ABIHPEC, 2021).

Órgãos governamentais e indústrias ao redor do mundo estabelecem limites em relação à presença de elementos e substâncias químicas em cosméticos. Entretanto, não há uma padronização quando comparadas às legislações de diferentes países (MESKO *et al.*, 2020b). No Brasil, a ANVISA é o órgão responsável por regulamentar e fiscalizar a produção e comercialização de cosméticos, garantindo a qualidade dos produtos e a segurança ao consumidor. Em relação à padronização da nomenclatura nas formulações, a ANVISA regulamenta, na Portaria nº 296, de 16 de abril de 1998, que os pigmentos devem conter o número de *color index* correspondente; os ingredientes de origem vegetal devem conter a denominação botânica do Sistema de Linné; e as demais substâncias a Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos (INCI, do inglês, *Internacional Nomenclature of Cosmetic Ingredients*), sistema de codificação e padronização de nomenclaturas de substâncias, visto que estima-se que existam mais de 12 mil ingredientes utilizados em produtos cosméticos (ANVISA, 1998, 2020a). A ANVISA publicou a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 432, de 4 de novembro de 2020, que dispõe sobre a obrigatoriedade de descrever a composição química em português na rotulagem de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes a serem comercializados no Brasil. A resolução entrará em vigor em 5 de novembro de 2021 sem prejuízo dos demais requisitos previstos nos regulamentos em vigor (ANVISA, 2020b).

A composição das formulações dos cosméticos depende da finalidade de aplicação do produto. Nesse sentido, a sua composição envolve substâncias com propriedades diferentes e derivadas de suas respectivas estruturas químicas, que atuam como conservantes, excipientes, emolientes, espessantes, neutralizantes, detergentes, emulsionantes, espumantes, antioxidantes, além de fragrâncias e pigmentos (PEREIRA, 2014; SALVADOR; CHISVERT, 2017), o que faz com que os cosméticos apresentem uma matriz bastante complexa. Até a década de 1960, acreditava-se que os cosméticos, após aplicados, permaneciam na superfície da pele e os efeitos tópicos eram a maior preocupação de segurança (DRAIZE; WOODARD; CALVERY, 1944). Entretanto, o desenvolvimento de técnicas para a avaliação da segurança cosmética, como testes de sensibilização *in vivo* e de segurança clínica, possibilitou o estudo de substâncias que, mesmo aplicadas topicalmente, podem penetrar na pele e causar uma exposição sistêmica (KLIGMAN; EPSTEIN, 1975; MARZULLI; MAIBACH, 1974; NOHYNEK *et al.*, 2010).

Assim, o controle de qualidade de cosméticos visa assegurar a ausência de substâncias de natureza tóxica nas formulações, tendo em vista que produtos cosméticos podem ser veículos de substâncias que causam efeitos adversos/tóxicos à saúde humana (BILAL; IQBAL, 2019; LAVILLA; CABALEIRO; BENDICHO, 2018). Cabe ressaltar que estudos sobre a toxicidade de algumas substâncias e a presença de metais em cosméticos são amplamente divulgados na literatura (ARSHAD *et al.*, 2020; BOCCA *et al.*, 2014; MESKO *et al.*, 2020b). Por outro lado, são escassos os estudos a respeito da presença de não metais em formulações de cosméticos e os possíveis efeitos nocivos à saúde humana. Isso reflete diretamente nas diferenças entre as normas estabelecidas por diversos países, dificultando o comércio global de produtos (DORATO, 2018).

A ANVISA realiza a regulamentação de determinados não metais em algumas formulações cosméticas no Brasil. Dentre esses, pode-se destacar os halogênios e o enxofre que, devido aos seus possíveis efeitos tóxicos à saúde humana, precisam ter limites bem estabelecidos para as suas concentrações em cosméticos. Por exemplo, a RDC nº 03 de 18 de janeiro de 2012 (ANVISA) lista algumas substâncias que devem estar ausentes em produtos de higiene pessoal, cosméticos e/ou perfumes, exceto nas condições e restrições estabelecidas. Nessa norma legal, permite-se que o cloro (Cl) esteja presente, na forma de substâncias cloradas, em condições e concentrações máximas especificadas, na formulação de antitranspirantes, cremes dentais, produtos para tratamento com enxágue, produtos de cuidado facial entre outros produtos. O bromo (Br) pode estar presente em produtos para tratamento capilar com enxágue, na forma de brometo de benzalcônio, com concentração máxima permitida no produto final de 3%. O flúor (F) pode estar presente em produtos de higiene pessoal odontológicos, não excedendo a concentração total máxima de F no produto final de 0,15%. O enxofre (S), em sua forma elementar, pode estar presente em produtos de tratamentos para caspa e para acne em concentrações de 5 e 10% no produto final, respectivamente, e como dissulfetos, sulfatos, sulfetos, sulfitos e bissulfitos inorgânicos em produtos para tratamento para caspa, antitranspirantes, produtos depilatórios, corantes e alisantes capilares, autobronzeadores faciais, entre outros produtos, em condições e concentrações máximas especificadas (ANVISA, 2012).

Cabe ressaltar ainda que a ANVISA, na RDC nº 83, de 17 de junho de 2016, lista substâncias que não podem ser utilizadas em produtos de higiene pessoal,

cosméticos e perfumes. Dentre as substâncias proibidas, encontram-se Cl, Br, I em suas formas elementares e na composição de alguns compostos orgânicos, bem como alguns compostos orgânicos fluorados (ANVISA, 2016). Em âmbito internacional, destaca-se que a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA, do inglês, *Food and Drug Administration*), agência responsável pela segurança de produtos de cuidado pessoal e cosméticos dos Estados Unidos, proíbe a adição de salicilanilidas halogenadas em formulações de cosméticos, além de considerar como adulteração a adição dessas substâncias na formulação de cosméticos desde o ano de 1975. As salicilanilidas halogenadas têm aplicação em cosméticos como preservativos antimicrobianos e, por serem fotossensibilizadoras e sensibilizadoras cruzadas, podem causar graves distúrbios de pele (FDA, 1975).

A legislação europeia de segurança de produtos de cuidado pessoal e cosméticos foi introduzida em 1976 pela Diretiva Cosmética da União Europeia 76/768/CE, substancialmente revisada em numerosas ocasiões (EU, 1976). Dentre os ingredientes proibidos em formulações de cosméticos encontram-se Br, Cl e I em suas formas elementares, bem como uma variedade de sais e compostos orgânicos halogenados. Além disso, a adição máxima permitida de F é de 0,15% em produtos de higiene bucal. Semelhantemente à legislação brasileira, a presença do Cl é regulada na formulação de antitranspirantes, cremes dentais e produtos orais, produtos capilares com enxágue, tintas capilares, entre outros produtos, em condições e concentrações máximas especificadas. O S pode ser adicionado, em condições e concentrações especificadas, na formulação de xampus anticaspa, cremes depilatórios, tintas capilares, entre outros produtos (EU, 2009).

Cabe ressaltar que, apesar de possuir o maior mercado consumidor mundial e ser o primeiro mercado no *ranking* global de países que mais lançam produtos anualmente, os Estados Unidos não regulam produtos cosméticos ou suas composições, não sendo necessária a aprovação prévia da FDA para o lançamento de novos produtos (ABIHPEC, 2021; CHEN *et al.*, 2018; LAVILLA; CABALEIRO; BENDICHO, 2018). Dessa forma, percebe-se que não há um consenso nas legislações em relação às substâncias adicionadas em formulações de cosméticos, o que se torna um grande desafio, principalmente para o controle de qualidade dos produtos e para assegurar a segurança do seu uso ao consumidor final, afetando inclusive sua importação e exportação. Desse modo, torna-se evidente a importância do controle de qualidade de produtos cosméticos e da determinação de elementos

potencialmente tóxicos, como os halogênios e o enxofre, a fim de possibilitar a atualização e o alinhamento das legislações existentes. Destaca-se ainda que não existem legislações que estabeleçam limites de concentração para os halogênios e o enxofre em cosméticos utilizados como maquiagens.

3.1.1 Cosméticos para área dos olhos: composição e riscos à saúde

Os cílios são considerados um importante aspecto da estética facial e são objetos de uma variedade de tratamentos estéticos. Os cílios desempenham uma importante função de barreira de defesa entre os ambientes interno e externo do olho, sendo uma região extremamente sensível e irritável devido à presença de terminações nervosas (AUMOND; BITTON, 2018). Os cílios e os cabelos possuem características semelhantes, ambos possuem uma haste capilar que se estende para fora da pele, além de uma raiz e um bulbo que se encontram na região interna da pele, conforme apresentado no esquema da Figura 1 (THIBAUT *et al.*, 2010).

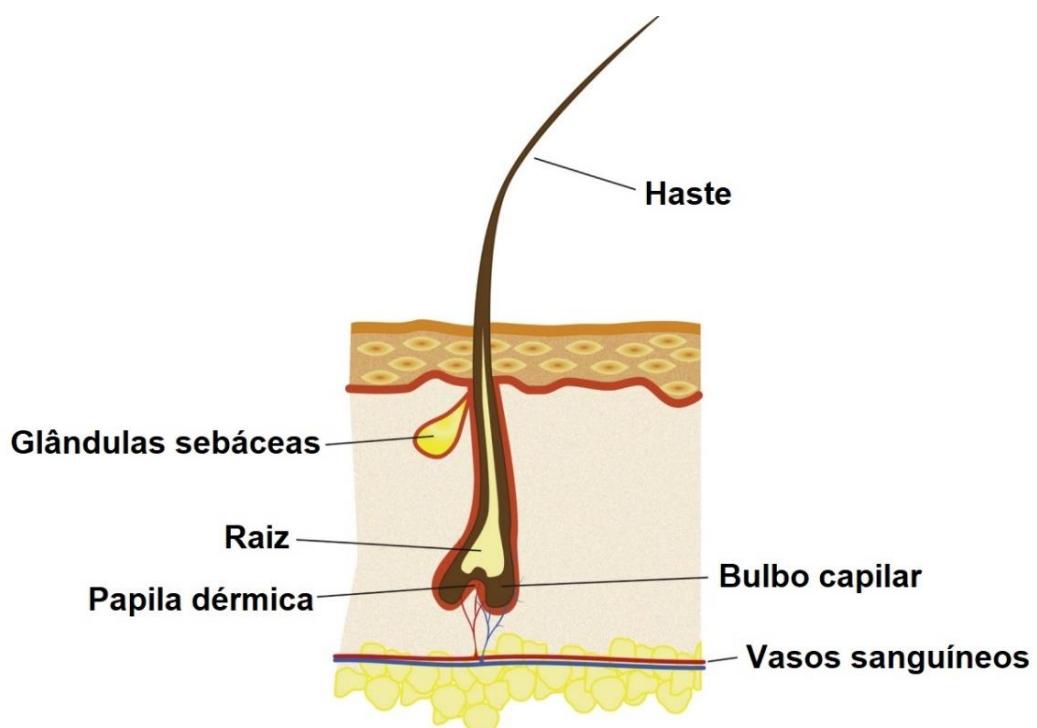


Figura 1. Representação da morfologia geral do cílio e da pele circundante (adaptado de AUMOND; BITTON, 2018).

Existe uma variedade de cosméticos aplicáveis à região dos olhos. Dentre eles, pode-se destacar a máscara para cílios e o delineador líquido, rotineiramente utilizados para realçar os olhos e conferir efeitos como alongamento, curvatura e

volume dos cílios. Em suas primeiras formulações, a máscara para cílios e o delineador líquido eram produzidos a partir da mesma pasta utilizada no *kohl*. Posteriormente, passou-se a formular uma pasta composta de estearato de sódio, negro de fumo (produzido pela queima incompleta do petróleo) e água; entretanto, essa formulação apresentava caráter alergênico, principalmente, devido ao estearato de sódio (DRAELOS, 2000). A máscara para cílios em pasta foi amplamente substituída pela líquida, após o desenvolvimento de embalagens nas quais uma escova redonda é inserida em uma pequena abertura que remove o excesso de produto (DRAELOS, 2001; O'DONOGHUE, 2000). A máscara para cílios líquida pode ser formulada à base de água, solvente ou uma mistura de ambos, tratando-se de uma emulsão de óleo em água, que rapidamente evapora, engrossando e escurecendo os cílios (DRAELOS, 2001).

A máscara para cílios à base de água geralmente é composta por ceras (cera de abelha, de carnaúba, ou sintéticas), pigmentos (óxidos de ferro, óxidos de cromo, azul ultramarino, carmim, dióxido de titânio), umectantes (glicerina e propilenoglicol) e resinas dissolvidas em água e, dependendo das proporções utilizadas pode ou não ser à prova d'água (COSMETICSINFO, 2021a; DRAELOS, 2001). Enquanto que a máscara para cílios à base de solvente é formulada com destilados de petróleo aos quais são adicionados pigmentos e ceras (cera de candelila, cera de carnaúba, ozocerita, óleo de rícino hidrogenado), resultando em um produto com propriedade à prova d'água (DRAELOS, 2001; O'DONOGHUE, 2000). Para proporcionar diferentes efeitos aos cílios após a aplicação, alguns produtos contêm talco ou caulim para melhorar seu espessamento, além de fibras de *nylon* e *rayon*, que alongam os cílios (DRAELOS, 2001; O'DONOGHUE, 2000).

As máscaras para cílios à base de água são mais suscetíveis à contaminação bacteriana, sendo necessário a adição de conservantes às formulações, geralmente compostos orgânicos da classe dos parabenos (DRAELOS, 2001). Os conservantes também são adicionados às máscaras à base de solvente; entretanto, a contaminação bacteriana é menor devido às características antibacterianas dos solventes derivados de petróleo (DRAELOS, 2001).

O delineador é aplicado à margem da pálpebra, na região próxima à base dos cílios e está disponível nas formas de pasta, lápis e líquido, sendo esta última amplamente comercializada (DRAELOS, 2001; O'DONOGHUE, 2000). Os delineadores líquidos são constituídos de pigmentos misturados em uma base de látex

solúvel em água ou um polímero, e costumam apresentar em sua composição água, goma de celulose, espessantes (silicato de magnésio e alumínio) e látex de estireno-butadieno. Além disso, os delineadores podem ser embalados em canetas ou tubos cilíndricos com um pincel aplicador, semelhante à máscara para cílios (COSMETICSINFO, 2021b; DRAELOS, 2001; O'DONOOGHUE, 2000). Assim como as máscaras para cílios, os delineadores são suscetíveis à contaminação bacteriana e fúngica, principalmente quando se trata do produto na forma líquida (DRAELOS, 2001).

A aplicação de cosméticos nos cílios e/ou na região circundante, tem sido associada a reações adversas como irritação, ceratite, inflamação do epitélio da córnea, dermatite palpebral e sintomas de olho seco. Isso pode sugerir que há uma migração dos componentes do cosmético do ambiente externo do olho para a superfície ocular, incluindo o filme lacrimal pré-corneal (MALIK; CLAOUÉ, 2012; PARK; ZIPPIN, 2014). Essa migração pode ocorrer uma vez que as substâncias aplicadas topicalmente alcançam a circulação sistêmica pela via intercelular ou intracelular, ou por absorção via folículos capilares ou glândulas sudoríparas (WHO, 2006). Além disso, alguns estudos indicam que após a absorção no corpo por penetração dérmica ou outras fontes, os componentes dos cosméticos podem atuar como disruptores endócrinos, carcinogênicos, mutagênicos, neurotoxinas e toxinas reprodutivas (BILAL; IQBAL, 2019; RAWLINS, 2009; WANG *et al.*, 2019).

Algumas substâncias ou elementos potencialmente tóxicos podem estar presentes nas formulações cosméticas em baixas concentrações como impurezas ou contaminações oriundas de subprodutos do processo de fabricação, materiais de partida residuais, auxiliares de processamento, condições de armazenamento, entre outros (BOCCA *et al.*, 2014; LAVILLA; CABALEIRO; BENDICHO, 2018). Impurezas são as substâncias oriundas de matérias-primas ou do processo de fabricação, enquanto contaminantes são derivados de fontes externas e de más práticas de fabricação e armazenamento (LAVILLA; CABALEIRO; BENDICHO, 2018). Nessa perspectiva, elementos como os halogênios e o enxofre podem estar presentes como impurezas ou contaminantes em cosméticos a nível traço, podendo estar associados a alguns efeitos adversos na pele e olhos, como irritações e inflamações, de acordo com a Agência de Registro de Substâncias Tóxicas e Doenças (ATSDR, do inglês, *Agency for Toxic Substances and Disease Registry*) (ATSDR, 1999, 2003, 2004, 2007).

Apesar de os efeitos adversos para a pele e aos olhos causados pelos halogênios e enxofre serem relatados, existem poucos trabalhos na literatura que reportam o desenvolvimento de métodos para a determinação desses elementos em cosméticos para a região dos olhos (BORGES *et al.*, 2016; COSTA *et al.*, 2019; MESKO *et al.*, 2019). Tendo em vista a complexidade da matriz dos cosméticos que pode implicar em dificuldades no preparo dessas amostras, a presença de elementos tóxicos ou potencialmente tóxicos em cosméticos em concentrações baixas, e a escassez de estudos na área, salienta-se a relevância de estudos que proponham o desenvolvimento de métodos de preparo de amostras que possibilitem a posterior determinação de elementos como Br, Cl, F, I e S em cosméticos aplicados em regiões sensíveis, como os olhos.

3.2 Técnicas instrumentais para a determinação de halogênios e enxofre em diferentes matrizes

Elementos como os halogênios e o enxofre são encontrados em uma ampla variedade de matrizes e possuem elevada volatilidade e tendência em formar gases ou ácidos voláteis com o hidrogênio (TJABADI; MKETO, 2019). Os gases e os ácidos voláteis formados por hidretos moleculares próticos, também chamados de haletos de hidrogênio, se apresentam na forma de um líquido volátil, como o HF, ou gases à temperatura ambiente, como o HCl, HBr e HI (WELLER *et al.*, 2017). Além disso, em suas formas elementares, Cl₂ e F₂, são gases, enquanto que Br₂ é um líquido com elevada pressão de vapor e I₂ é um sólido vaporizado em baixas temperaturas (FLOWERS *et al.*, 2019). Dependendo da concentração e da forma química em que se encontram, os halogênios e o enxofre podem ser considerados essenciais ou tóxicos à saúde humana (FLORES *et al.*, 2020; TJABADI; MKETO, 2019).

A determinação dos halogênios e enxofre envolve diversas dificuldades que precisam ser contornadas considerando as características químicas desses elementos (MELLO *et al.*, 2013). Na literatura, é possível encontrar diferentes técnicas analíticas capazes de contornar as dificuldades envolvidas na determinação de halogênios e enxofre, e possibilitar a determinação dos níveis totais de concentração desses elementos em diferentes matrizes. Dentre elas, pode-se citar as técnicas espectrométricas, cromatográficas e eletroanalíticas (MELLO *et al.*, 2013; TJABADI; MKETO, 2019).

Com relação às técnicas espectrométricas, a espectrometria de emissão atômica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES, do inglês, *inductively coupled plasma optical emission spectrometry*) e a espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS, do inglês, *inductively coupled plasma mass spectrometry*) merecem destaque. De modo geral, a ICP-OES e a ICP-MS possibilitam a determinação de elementos em concentrações na faixa de ppt (parte por trilhão) à ppm (parte por milhão), dependendo das características dos elementos e das possíveis interferências encontradas (FLORES *et al.*, 2020; TJABADI; MKETO, 2019). Entretanto, com relação à determinação de halogênios e enxofre por ICP-OES e ICP-MS, devem ser considerados diversos fatores na etapa de preparo de amostras e na etapa de determinação. Dentre eles, a ocorrência de interferências espectrais e não espectrais (MESKO *et al.*, 2016).

A análise por ICP-MS está sujeita a dois tipos de interferências espectrais: as interferências isobáricas, quando diferentes elementos ou seus isótopos compartilham a mesma razão massa/carga do analito, e as interferências poliatômicas, combinação de dois ou mais isótopos no plasma provenientes da matriz, de reagentes ou até mesmo do plasma de argônio (LUM; SZE-YIN LEUNG, 2016). As interferências poliatômicas podem dificultar a determinação de elementos como Cl, Br, F e, dependendo da composição da matriz, I por ICP-MS (FLORES *et al.*, 2020). A determinação de F deve ser mencionada dentre as principais dificuldades na determinação de halogênios por técnicas espectrométricas em decorrência da sua elevada energia de ionização (FLORES *et al.*, 2020; MELLO *et al.*, 2013); além do Cl por ICP-MS, devido a sua baixa razão massa/carga e a suscetibilidade a interferências por espécies isobáricas e/ou poliatômicas que possuem razões massa/carga similares às dos dois isótopos de Cl (FLORES *et al.*, 2020; MELLO *et al.*, 2013). Interferências similares, relacionadas à formação de espécies poliatômicas podem também ser observadas na determinação de Br e S por ICP-MS. O uso de células de colisão/reação vem sendo uma alternativa para eliminar esse tipo de interferência (FLORES *et al.*, 2020).

Destaca-se ainda que a determinação de halogênios e enxofre por ICP-OES apresenta problemas em relação às interferências provenientes dos gases da atmosfera em decorrência das linhas de emissão mais sensíveis desses elementos estarem na região do ultravioleta (UV) de baixo vácuo (menores que 200 nm), muito próximas às linhas de emissão dos componentes do ar (O₂, CO₂ e H₂O) (MELLO *et*

al., 2013). Nesse sentido, é necessária a adequação da configuração óptica do espectrômetro com um sistema óptico selado ou purgado com um gás inerte (MELLO et al., 2013; MESKO et al., 2016; TJABADI; MKETO, 2019). Ainda, as técnicas espectrométricas podem sofrer interferências não espectrais, causadas pelo efeito da matriz e, nesse sentido, o preparo de amostra apresenta um papel importante na sequência analítica, uma vez que pode resultar em digeridos com analitos em condições adequadas para minimizar efeitos indesejados (MESKO et al., 2016).

As técnicas eletroanalíticas são, de maneira geral, relativamente baratas e possuem rápido tempo de resposta. Além disso, possuem sensibilidade e seletividade adequadas, em muitos casos, para alguns elementos (MELLO et al., 2013). Dentre as técnicas, pode-se citar a potociometria com eletrodo íon-seletivo (ISE, do inglês, *ion-selective electrode*) considerada uma boa alternativa para a determinação de halogênios e enxofre, frequentemente reportada na literatura, principalmente para a determinação de F (MELLO et al., 2013). Embora a técnica possua vantagens quando comparada com técnicas cromatográficas e espectrométricas, como o baixo custo, instrumentação simples e fácil operação, apresenta algumas desvantagens como capacidade de determinação monoelementar, reduzindo a frequência analítica, e suscetibilidade à interferências devido à acidez do meio e efeitos de matriz, principalmente com relação à concentração de carbono orgânico dissolvido (DOC, do inglês, *dissolved organic carbon*) e íons em solução, tornando necessário a obtenção de soluções adequadas (MENDES et al., 2020; SKOOG et al., 2018).

Dentre as técnicas cromatográficas, a cromatografia de íons (IC, do inglês, *ion chromatography*) pode ser destacada, considerando a sua capacidade de detecção sequencial multielementar dos halogênios e enxofre, desde que etapas prévias de preparo de amostras permitam a aquisição de soluções adequadas para a análise (MELLO et al., 2013; TJABADI; MKETO, 2019). A hifenação da IC com diferentes técnicas de absorção atômica, fluorescência atômica e emissão atômica é um tema em contínuo desenvolvimento. O acoplamento da IC com a espectrometria de massas (MS, do inglês, *mass spectrometry*) tem se demonstrado uma excelente alternativa para detecção seletiva e sensível de alguns íons e moléculas (HADDAD; NESTERENKO; BUCHBERGER, 2008).

Dentre às técnicas de determinação, é possível perceber pelos parâmetros analíticos como o limite de detecção (LOD, do inglês, *limit of detection*), que técnicas cromatográficas, como a cromatografia de íons com detecção condutimétrica (IC-CD,

do inglês, *ion chromatography with conductivity detection*), são mais sensíveis para alguns elementos do que as potenciométricas, como a ISE (PEREIRA *et al.*, 2016). Por outro lado, quando comparadas as técnicas cromatográficas com as espectrométricas, é possível perceber LODs similares ou até mesmo menores para alguns elementos utilizando as técnicas cromatográficas (NUNES *et al.*, 2015). Desse modo, evidencia-se que técnicas cromatográficas hifenadas, como a IC-CD-MS, têm se tornado alternativas para a determinação de halogênios e enxofre em variadas matrizes (MELLO *et al.*, 2020; MESKO *et al.*, 2019b, 2020c, 2020a). Essa alternativa permite a determinação sequencial multielementar de halogênios e enxofre em uma única análise, menor consumo de reagentes e menores custos de manutenção e análise do que as técnicas baseadas em plasma, como a ICP-MS e a ICP-OES. Assim, nessa revisão será dado um maior destaque à IC, técnica escolhida para a determinação de halogênios e enxofre nesse trabalho.

3.2.1 Cromatografia de íons (IC)

A IC foi desenvolvida em meados da década de 1970 com o objetivo de separar misturas de ânions e cátions, utilizando uma coluna de cromatografia líquida de alta eficiência, empacotada com resinas de troca iônica, aniónica ou catiônica (SKOOG *et al.*, 2018). Atualmente, é uma técnica analítica bem estabelecida na literatura e tem sido preferida para a determinação de ânions inorgânicos e pequenos ânions orgânicos, e amplamente utilizada na determinação de cátions (SANZ RODRIGUEZ *et al.*, 2019; UZHEL *et al.*, 2018). Entretanto, esta técnica é relativamente nova na área de determinação à nível traço, devido a disponibilidade de técnicas espectroscópicas mais sensíveis (HADDAD; NESTERENKO; BUCHBERGER, 2008).

O princípio da separação por troca iônica é baseada em um equilíbrio, em que uma fase estacionária, altamente carregada, adsorve seletivamente os analitos de carga contrária que são carreados pela fase móvel, assim, os analitos podem ser subsequentemente eluidos pelo deslocamento gerado por outros íons que possuem maior interação com a fase estacionária (COLLINS; BRAGA; BONATO, 2006). Geralmente, a fase estacionária é composta por um material poroso, de origem natural ou sintética, que é inerte e insolúvel em água e solventes orgânicos, ligado a um grupo funcional trocador iônico. Por outro lado, a fase móvel pode ser constituída por soluções ácidas, básicas ou soluções tampão, e a sua seletividade é altamente

influenciada pela força iônica e pH do meio, que podem ser alterados utilizando modos de gradientes de eluição (COLLINS; BRAGA; BONATO, 2006).

Os detectores de condutividade são frequentemente associados à IC, tendo em vista que seus funcionamentos são baseados na capacidade de medir a corrente elétrica gerada pelos íons em solução e, portanto, são sensíveis e universais para espécies carregadas, além de responderem de forma previsível às variações de concentração (SKOOG *et al.*, 2018). Entretanto, uma das limitações deste detector é a tendência de que a condutividade dos componentes da fase móvel sobreponha a dos analitos, o que diminui consideravelmente a sensibilidade do detector (SKOOG *et al.*, 2018).

Dessa forma, para minimizar os efeitos da alta condutividade dos eluentes, colunas ou membranas supressoras foram introduzidas após a coluna de troca iônica (SKOOG *et al.*, 2018). Os primeiros sistemas de supressão eram empacotados com uma resina de troca iônica capaz de neutralizar o eluente iônico, convertendo os íons do eluente em espécies moleculares que não afetam a condutividade do analito, além de eliminar o contra íon do analito (KARU; DICINOSKI; HADDAD, 2012; SKOOG *et al.*, 2018). Uma das desvantagens do uso desses supressores era a necessidade de regenerá-los regularmente para converter o conteúdo do empacotamento à sua forma original. Assim, na década de 1980, surgiram os supressores de micromembrana de supressão química e/ou eletrolítica, que se regeneram continuamente (BARRON; GILCHRIST, 2014; SKOOG *et al.*, 2018).

Outra opção de detector universal, que pode ser acoplado à IC, é a detecção por MS. Essa hiferação fornece alta sensibilidade, resposta linear, alta especificidade e a capacidade de elucidar informações estruturais, além de ter se tornado uma ferramenta muito utilizada em análises de especiação e metalômica (HADDAD; NESTERENKO; BUCHBERGER, 2008; KARU; DICINOSKI; HADDAD, 2012). Atualmente, as interfaces entre a IC e a MS dependem de uma fonte de ionização e, dentre as principais fontes de ionização utilizadas, pode-se citar a ionização por pressão atmosférica (API, do inglês, *atmospheric pressure ionization*), em especial, a ionização por *electrospray* (ESI, do inglês, *electrospray ionization*), e o ICP (BARRON; GILCHRIST, 2014; HADDAD; NESTERENKO; BUCHBERGER, 2008).

A ESI é uma técnica de ionização branda, que realiza a transferência de íons de uma solução para a fase gasosa, na forma de uma névoa de gotículas eletricamente carregadas (GROSS, 2017). O princípio de ionização utilizado na ESI é

baseado na aplicação de um potencial de 3-4 kV em um capilar para formação de um aerossol que se expande em direção a uma contracorrente de gás nitrogênio quente, que fornece calor para a vaporização do solvente. Uma parte do gás passa pelo orifício de um *skimmer*, onde a dessolvatação dos íons é concluída e, posteriormente, os íons são focalizados em um analisador de massa (GROSS, 2017).

Quando utilizado a fonte de ionização por ESI, geralmente, o uso de um supressor de eluente se faz necessário, tendo em vista que os eletrólitos presentes na fase móvel podem interferir no processo de ionização (HADDAD; NESTERENKO; BUCHBERGER, 2008). Dessa forma, vantagens semelhantes às observadas no uso de um supressor de eluente, na detecção por condutividade, podem ser observadas na detecção por MS, tendo em vista que a diminuição de espécies iônicas altamente condutoras presentes no eluente, resulta em interferências de fundo significativamente menores e na sensibilidade do detector potencializada (BARRON; GILCHRIST, 2014). Cabe ressaltar que, por possuir ionização branda, a ESI necessita que os íons estejam em solução, pois é considerada uma técnica de transferência de íons e não necessariamente um método de ionização (GROSS, 2017).

A IC-MS tem demonstrado vantagens para a determinação de ânions em áreas em que a detecção por condutividade não pode fornecer sensibilidade e/ou seletividade suficientes (HADDAD; NESTERENKO; BUCHBERGER, 2008). Isso corrobora que técnicas hifenadas, como a IC-CD-MS, possam oferecer ao analista uma ferramenta que combina as principais vantagens dos dois detectores associadas à mesma técnica de separação. Entretanto, ambos os detectores podem sofrer interferências significativas da matriz da amostra, o que torna importante a escolha prévia de um método de preparo de amostra que tenha capacidade de decompor a matriz e minimizar esses efeitos.

3.3 Preparo de amostras

A maioria das técnicas instrumentais de análise requerem a amostra na forma de uma solução e, portanto, faz-se necessário o uso de métodos de preparo de amostra que possibilitem a obtenção de soluções adequadas (MELLO *et al.*, 2013; TJABADI; MKETO, 2019). Dentre as etapas da sequência analítica, a etapa de preparo de amostras é considerada a mais crítica, pois essa é a etapa mais suscetível a erros e também se gasta mais tempo e se tem o maior custo (FLORES, 2014; KRUG, 2016). De modo geral, o preparo de amostras é uma série de operações físicas e

químicas que visam converter a amostra em uma forma adequada para introdução no equipamento de determinação, bem como minimizar possíveis interferências na quantificação do analito (KRUG, 2016).

A escolha do método de preparo de amostra adequado depende da natureza da amostra e do analito, além da concentração e da compatibilidade da solução com a técnica de determinação disponível (FLORES, 2014; KRUG, 2016). São reportados na literatura métodos de preparo de amostras sem a digestão da matriz, como a diluição, a solubilização, a extração e a precipitação, além daqueles que digerem a matriz com ataque ácido, combustão ou pirodrólise (MELLO *et al.*, 2013; MESKO *et al.*, 2016). Tanto entre os métodos não destrutivos quanto os destrutivos, há uma variedade visando o preparo de amostra para posterior determinação elementar. Entretanto, apesar dos avanços dos sistemas de preparo de amostra, a determinação de não metais, principalmente de halogênios, ainda é considerada um desafio, tendo em vista suas altas volatilidades e a tendência em reagirem com íons de H (FLORES *et al.*, 2020; KRUG, 2016; TJABADI; MKETO, 2019).

Com relação aos procedimentos reportados na literatura para posterior determinação de halogênios e enxofre em diferentes matrizes, pode-se perceber que há um grande número de trabalhos que utilizam métodos de digestão por via seca, assim como a pirodrólise (NUNES *et al.*, 2015; PENG *et al.*, 2012; PENG; WU, 2013) e a MIC (KRZYZANIAK *et al.*, 2016; MESKO *et al.*, 2020a; NASCIMENTO *et al.*, 2017; PEREIRA *et al.*, 2011; PEREIRA, R. M. *et al.*, 2016; RONDAN *et al.*, 2018). Além disso, outros métodos de digestão por via úmida que utilizam misturas de ácidos e aquecimento, como a digestão por fotólise ultravioleta (UVPD, do inglês, *ultraviolet photolysis digestion*) (KRISHNA *et al.*, 2012) e a digestão ácida assistida por micro-ondas (MW-AD, do inglês, *microwave-assisted acid digestion*) (BAYSAL; AKMAN, 2011) são geralmente associados à técnicas de determinação que sofrem menos interferências do meio, como a ISE (KRISHNA *et al.*, 2012; PEREIRA *et al.*, 2016), a espectrometria de absorção atômica de fonte contínua com alta resolução (HR-CS-AAS, do inglês, *high-resolution continuum source atomic absorption spectrometry*) (BAYSAL; AKMAN, 2011) e a espectrometria no ultravioleta visível (UV-Vis) (KRISHNA *et al.*, 2012).

Como mencionado anteriormente (item 3.1.1), os cosméticos apresentam uma matriz bastante complexa, principalmente pela presença de diversos compostos orgânicos em sua composição, e, por isso, são necessários diferentes tratamentos

para promover a degradação ou eliminação da matriz (LAVILLA; CABALEIRO; BENDICHO, 2018). Assim, se faz necessário o uso de um método de preparo de amostra que possibilite a digestão da amostra, isolando e solubilizando o analito em solução, bem como reduzindo a concentração de DOC nos digeridos, a fim de compatibiliza-los com as técnicas de determinação mais utilizadas (MESKO *et al.*, 2016; TJABADI; MKETO, 2019). Dentre os métodos mais utilizados para a decomposição de matrizes orgânicas, pode-se mencionar a digestão ácida e a combustão (MESKO *et al.*, 2016).

Com relação ao método de preparo de amostra utilizando a digestão ácida, normalmente se utiliza ácido nítrico (HNO_3) ou misturas de ácidos minerais com compostos oxidantes como peróxido de hidrogênio (H_2O_2), podendo ser realizado em frascos abertos ou fechados (MESKO *et al.*, 2016). Entretanto, o uso desse método para a posterior determinação de halogênios requer atenção, pois a digestão ácida em frascos abertos pode ocasionar perdas dos analitos por volatilização, devido à formação de ácidos voláteis, além de requerer elevados volumes de reagentes, tempo de digestão e geração de resíduos, e maiores riscos de contaminação (BAYSAL; AKMAN, 2011).

Por outro lado, os métodos de combustão são baseados em uma reação de oxidação da matéria orgânica, que envolve um combustível e um oxidante, resultando em dióxido de carbono, água e calor (FLORES; PICOLOTO, 2018; KRUG, 2016). No método de combustão, é possível alcançar uma digestão completa da matéria orgânica presente na amostra sem o uso de ácidos oxidantes, sendo considerada uma alternativa adequada para a posterior determinação de halogênios, uma vez que, utilizando um sistema fechado, os analitos liberados da matriz da amostra na combustão podem ser absorvidos em soluções neutras ou alcalinas, o que reduz significativamente a possibilidade de perdas por volatilização (MELLO *et al.*, 2013; MESKO *et al.*, 2016). Dentre os métodos de combustão para posterior determinação de halogênios, pode-se citar o Wickbold, a bomba de combustão, o sistema *Trace-O-Mat*, o frasco de Schöniger e a MIC (MELLO *et al.*, 2013). A MIC, é um método de combustão em sistema fechado e pressurizado, que tem ganhado bastante destaque no preparo de diferentes amostras para posterior determinação de halogênios e enxofre (COSTA *et al.*, 2019; MESKO *et al.*, 2019; MESKO *et al.*, 2020a; NASCIMENTO *et al.*, 2017; NOVO *et al.*, 2019; PEREIRA *et al.*, 2011; PEREIRA *et*

al., 2016; RONDAN *et al.*, 2018). Nessa revisão será dado um maior destaque à MIC, tendo em vista que foi o método escolhido para o preparo das amostras.

3.3.1 Combustão Iniciada por Micro-ondas (MIC)

O sistema da MIC foi proposto em 2004, com o objetivo de associar as vantagens da digestão por via úmida com aquecimento por radiação micro-ondas e da combustão em sistemas fechados (FLORES *et al.*, 2004; FLORES; PICOLOTO, 2018; KRUG, 2016). Com a combinação desses métodos, desde seu desenvolvimento, a MIC pôde ser aplicada com sucesso na digestão de uma variedade de matrizes orgânicas, além de poder ser utilizada para volatilização e posterior absorção de analitos presentes em matrizes inorgânicas (FLORES; PICOLOTO, 2018; PEREIRA *et al.*, 2016).

O procedimento para o preparo de amostra utilizando o método da MIC envolve a inserção da amostra, na forma de comprimido ou envolta em um invólucro, em um suporte de quartzo que contém em sua base um pequeno disco de papel filtro umedecido com uma solução, geralmente de nitrato de amônio (NH_4NO_3), que funciona como auxiliar de ignição. O suporte de quartzo, com o sistema de ignição e a amostra, é então inserido em um frasco de quartzo (Figura 2), que contém uma solução absorvedora. Essa solução é responsável por absorver os analitos que são volatilizados durante o processo de combustão (FLORES *et al.*, 2004). O processo de ignição é realizado pela interação da radiação micro-ondas com a solução ignitora, que ocasiona a decomposição térmica do NH_4NO_3 , causando a oxidação do papel e a liberação rápida de energia. O calor localizado liberado por esse processo, combinado com uma atmosfera rica em oxigênio (O_2), gera energia suficiente para iniciar a ignição da amostra, o que normalmente ocorre em menos de 10 s (FLORES; PICOLOTO, 2018; KRUG, 2016). Após a combustão, se necessário, uma etapa de refluxo pode ser adicionada para garantir a recuperação quantitativa dos analitos (FLORES *et al.*, 2004).

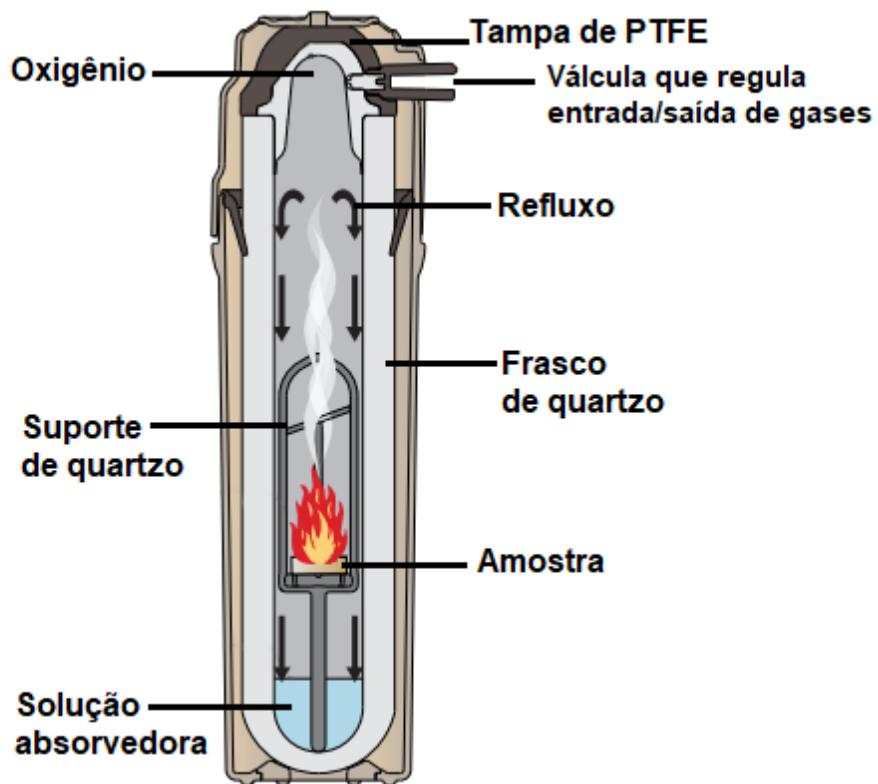


Figura 2. Frasco e suporte de quartzo utilizados no sistema da combustão iniciada por micro-ondas (adaptado de Anton Paar, 2019).

Amostras líquidas ou semissólidas podem ser decompostas no sistema da MIC quando adicionadas no interior de cápsulas de policarbonato (FLORES; PICOLOTO, 2018) ou em invólucros de polietileno (PE, do inglês, *polyethylen*) juntamente com um auxiliar de combustão, como a celulose microcristalina ou o amido, por exemplo (NOVO *et al.*, 2019). Além disso, outra das principais vantagens da MIC, frente a outros métodos de combustão em sistema fechado, é a capacidade de digerir massas elevadas de amostra em um frasco com volume relativamente pequeno, de 80 mL, o que só é possível devido aos controles automatizados de pressão e temperatura que fazem parte do sistema de segurança do equipamento (KRUG, 2016).

Embora soluções salinas de nitrato ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, KNO_3 , $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ e NaNO_3), principalmente o NH_4NO_3 , sejam mais comumente utilizadas como auxiliares de ignição (PEREIRA *et al.*, 2015b), alguns estudos têm proposto o uso de diferentes materiais e soluções que também sejam capazes de interagir com a radiação micro-ondas e que funcionem como alternativas para desempenhar essa função. Dessa forma, para auxiliar o processo de ignição, a utilização de soluções de sais oxidantes

de permanganato de potássio ($KMnO_4$) e dicromato de potássio ($K_2Cr_2O_7$) (PEREIRA *et al.*, 2015a), e até mesmo o uso de materiais carbonáceos, como a grafite (BIZZI *et al.*, 2018), vêm sendo propostos na literatura.

Com relação à solução absorvedora mais adequada a ser utilizada, esta deve ser avaliada de acordo com as características da amostra e do analito, bem como sua concentração estimada, além da compatibilidade com a técnica de determinação (FLORES; PICOLOTO, 2018). Para a absorção de halogênios e enxofre, a utilização de soluções alcalinas diluídas (KRZYZANIAK *et al.*, 2016; MESKO *et al.*, 2020a; NASCIMENTO *et al.*, 2017; PEREIRA *et al.*, 2011; RONDAN *et al.*, 2018) e até mesmo, em alguns casos, água ultrapura (COSTA *et al.*, 2019; MESKO *et al.*, 2019; PEREIRA *et al.*, 2016), vem sendo amplamente proposta na literatura.

O método da MIC é considerado o estado da arte na área de preparo de amostras utilizando reações de combustão (FLORES; PICOLOTO, 2018). Desde seu desenvolvimento, foi aplicado em diferentes tipos de matrizes, como ambientais (MENDES *et al.*, 2020; NASCIMENTO *et al.*, 2017; PEREIRA *et al.*, 2011), alimentícias (MESKO *et al.*, 2020c, 2020a; RONDAN *et al.*, 2018, 2019), poliméricas (KRZYZANIAK *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2019), minerais (ENDERS *et al.*, 2016; PEREIRA *et al.*, 2016), farmacêuticas (MESKO *et al.*, 2017; NOVO *et al.*, 2018), biológicas (MESKO *et al.*, 2019b; NOVO *et al.*, 2019a, 2019b), entre outras.

A ampla aplicabilidade da MIC está associada, principalmente, às vantagens como a alta eficiência de digestão, os baixos valores de branco, o emprego de materiais inertes, como o quartzo, o emprego de frascos de alta pressão, a obtenção de digeridos compatíveis com diferentes técnicas de determinação e com baixos teores de carbono residual (RCC, do inglês, *residual carbon content*) e DOC, além do mínimo consumo de reagentes e a elevada frequência analítica, quando comparada com outros métodos (KRUG, 2016). Entretanto, embora a MIC já tenha sido utilizada com sucesso na determinação de halogênios em cosméticos para a região dos olhos (COSTA *et al.*, 2019; MESKO *et al.*, 2019), ainda não há trabalhos na literatura que propõem a utilização da MIC em cosméticos semissólidos, como a máscara para cílios e o delineador líquido.

3.4 Métodos existentes para a determinação de não metais em cosméticos utilizados como maquiagem

Conforme mencionado anteriormente, devido à complexidade das matrizes cosméticas, na literatura são poucos os trabalhos relatados que visam o desenvolvimento de métodos para posterior determinação de halogênios e enxofre nessas matrizes. Desse modo, na Tabela 1, são apresentados os métodos reportados na literatura para a determinação de halogênios e enxofre em cosméticos utilizados como maquiagem.

Tabela 1. Métodos reportados na literatura para a determinação de halogênios e enxofre em cosméticos utilizados para maquiagem.

Analito	Amostra	Preparo de amostra	Técnica de determinação	LOD	Referência
F	Sombra para olhos	As amostras homogeneizadas e peneiradas, foram adicionadas em uma plataforma para análise direta de sólidos, onde a molécula diatômica de CaF foi formada pela adição de 100 µg de Ca ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) em 0,03 mg de amostra; temperatura de pirólise de 1000 °C e temperatura de vaporização de 2400 °C.	HR-CS GF MAS	2 mg kg ⁻¹	BORGES <i>et al.</i> , 2016
Cl e F	Sombra para olhos	MIC: 200 mg de amostra e 400 mg de celulose microcristalina (auxiliar de combustão), em invólucros de PE, foram colocados em suportes de quartzo contendo um disco de papel filtro umedecido com uma solução ignitora de NH_4NO_3 (50 µL, 6 mol L ⁻¹). O suporte de quartzo foi introduzido em frasco de quartzo contendo 6 mL de solução absorvedora (água ultrapura). Os frascos foram pressurizados com 20 bar de O ₂ e submetidos à irradiação micro-ondas de 1400 W por 5 min (etapas de volatilização e refluxo) e 0 W por 20 min (etapa de arrefecimento).	IC-CD	Cl (60 mg kg ⁻¹) F (20 mg kg ⁻¹)	COSTA <i>et al.</i> , 2019
Cl e F	Lápis para olhos	MIC: 200 mg de amostra e 50 mg de celulose microcristalina (auxiliar de combustão), em invólucros de PE, foram colocados em suportes de quartzo contendo um disco de papel filtro umedecido com uma solução ignitora de NH_4NO_3 (50 µL, 6 mol L ⁻¹). O suporte de quartzo foi introduzido em frasco de quartzo contendo 6 mL de solução absorvedora (água ultrapura). Os frascos foram pressurizados com 20 bar de O ₂ e submetidos à irradiação micro-ondas de 1400 W por 5 min (etapas de volatilização e refluxo) e 0 W por 20 min (etapa de arrefecimento).	IC-CD	Cl (37 mg kg ⁻¹) F (4 mg kg ⁻¹)	MESKO <i>et al.</i> , 2019

HR-CS GF MAS: espectrometria de absorção molecular de alta resolução com fonte contínua e forno de grafite; IC-CD: cromatografia de íons com detecção condutimétrica; LOD: limite de detecção; MIC: combustão iniciada por micro-ondas; PE: polietileno.

No trabalho de Borges *et al.* (2016), foi desenvolvido um método para avaliar o conteúdo de F em amostras de sombra para os olhos usando a espectrometria de absorção molecular de alta resolução com fonte contínua e forno de grafite (HR-CS GF MAS, do inglês, *high resolution continuum source graphite furnace molecular absorption spectrometry*) combinada à análise direta de sólidos. O LOD do método proposto foi 2 mg kg⁻¹ e a faixa de concentração de F nas amostras variou de 800 a 2700 mg kg⁻¹ (BORGES *et al.*, 2016). Embora o método desenvolvido por Borges *et al.* (2016) envolva poucas etapas de preparo de amostras, dentre elas a cominuição e formação da molécula diatômica, pois utiliza análise direta de sólidos, trata-se de um método monoelementar, uma vez que permite apenas a determinação do elemento F.

Outro trabalho que utilizou a sombra para olhos como objeto de estudo foi o de Costa *et al.* (2019), nesse trabalho foi desenvolvido um método para a determinação indireta de Cl e F por IC-CD nas formas de cloreto e fluoreto, utilizando a MIC como método de preparo de amostra. Os LODs do método proposto foram 60 e 20 mg kg⁻¹ para Cl e F, respectivamente, e a faixa de concentração nas amostras para Cl variou de 589 a 2245 mg kg⁻¹ e para F de 759 a 988 mg kg⁻¹ (COSTA *et al.*, 2019). Mesko *et al.* (2019) também desenvolveram um método para a determinação de Cl e F, entretanto, em amostras de lápis para olhos, utilizando a MIC como método de preparo de amostras e a IC-CD como técnica de determinação. Os LODs do método proposto foram 37 e 4 mg kg⁻¹ para Cl e F, respectivamente, e a faixa de concentração nas amostras para Cl variou de 37 a 758 mg kg⁻¹ e para F de 12 a 327 mg kg⁻¹ (MESKO *et al.*, 2019a).

Cabe ressaltar que tanto no trabalho de Costa *et al.* (2019) quanto no de Mesko *et al.* (2019), a extração assistida por micro-ondas também foi avaliada como método de preparo de amostras. Entretanto, em ambos os trabalhos não foram obtidos resultados satisfatórios. Assim, ambos os estudos demonstraram vantagens dos métodos de combustão, como a MIC, frente aos métodos de extração, no preparo de amostras de cosméticos. Entretanto, ainda não há relatos na literatura de métodos que possibilitem a determinação simultânea ou sequencial de Br, Cl, F, I e S neste tipo de matriz.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo serão descritos os equipamentos, os reagentes e as amostras utilizadas no desenvolvimento desse trabalho, bem como os procedimentos utilizados para a caracterização físico-química, o preparo e a análise das amostras. O método de preparo de amostra avaliado para a subsequente determinação de halogênios e enxofre em máscara para cílios e delineador líquido por IC-CD-MS foi a MIC. Para o desenvolvimento do método utilizando a MIC, foram avaliados alguns parâmetros como a massa de amostra e a solução absorvedora. Além disso, alguns parâmetros de validação analítica também foram estudados.

4.1 Instrumentação

A pesagem das amostras e reagentes foi realizada em uma balança analítica com resolução de 0,0001 g e carga máxima de 220 g (AY220, Marte, Brasil). Uma chapa de aquecimento (RH Basic 2, IKA®, Alemanha) foi utilizada para homogeneização das amostras. Um banho ultrassônico (USC – 1800 A, Unique, Brasil) foi utilizado na descontaminação de vidrarias e materiais utilizados neste estudo, que posteriormente foram secos em uma capela de fluxo laminar classe 100 (CSLH-12, Veco, Brasil). Um purificador de água (*Millipore Simplicity® UV Water Purification System*, Millipore, EUA) foi utilizado para obter a água ultrapura (resistividade até 18,2 MΩ cm) utilizada na lavagem de materiais e preparo de soluções.

Para a determinação dos teores de cinzas e de umidade e voláteis, foram utilizados um forno tipo mufla (Q318M, Quimis, Brasil) e uma estufa convencional (DeLeo, Brasil), respectivamente. Os invólucros de filme de polietileno de baixa densidade (LDPE, do inglês, *low density polyethylen*) contendo as amostras foram selados por aquecimento, utilizando um soldador elétrico. Para o preparo de amostra foi utilizado um forno com aquecimento por radiação micro-ondas (*Multiwave 3000*, Anton Paar, Áustria) com um rotor com capacidade para oito frascos, conforme apresentado na Figura 3.



Figura 3. (A) Forno micro-ondas e (B) rotor para oito frascos, utilizados no preparo de amostras.

Foram utilizados frascos de quartzo com volume interno de 80 mL, pressão e temperatura máximas de 80 bar e 300 °C, respectivamente, controlados por sensores no interior do rotor. No interior dos frascos, os invólucros contendo as amostras foram acondicionados em suportes de quartzo.

Para a determinação de halogênios e de enxofre, foi utilizado um cromatógrafo de íons ICS-5000 (Dionex/Thermo Fisher Scientific, EUA) equipado com uma coluna analítica (IonPac® AS11-HC, 250 x 2 mm d.i., 4 µm de diâmetro de partícula) e uma pré-coluna (IonPac® AG11-HC, 50 x 2 mm d.i., 4 µm de diâmetro de partícula), um cartucho gerador de fonte de eluente EGC 500 KOH com coluna de retenção de ânions continuamente regenerada (CR-ATC), um supressor de ânions eletroliticamente regenerado (membrana supressora de 2 mm, supressão automática através do modo de água externa a 0,28 mL min⁻¹ e 56 mA) e amostrador automático AS-AP. Os halogênios e o enxofre foram determinados em uma única análise cromatográfica, pela integração das áreas dos respectivos picos, utilizando um detector de condutividade e um espectrômetro de massas (MSQ Plus, Thermo Fisher Scientific, EUA). O processamento dos dados foi realizado com auxílio do software Chromeleon 7.0 (Thermo Fisher Scientific, EUA).

Para a caracterização da morfologia de superfície dos resíduos inorgânicos, foi utilizado um microscópio eletrônico de varredura (SEM, do inglês, *scanning electron microscope*) (sigma 300 VP, Carl Zeiss, Inglaterra) com filamento de emissão por campo (FEG, do inglês, *field emission gun*) do tipo Schotky (filamento de tungstênio recoberto com óxido de zircônio), equipado com coluna Gemini (Carl Zeiss, Inglaterra). As imagens foram obtidas com uso do detector secundário (SE2) no modo alto vácuo (1x10⁻⁹ bar), energia de 1 kV, distância de trabalho de 5 mm, abertura de 15 µm e magnificações de 1000 vezes. Para determinar a composição qualitativa dos resíduos inorgânicos, foi utilizada a espectroscopia por energia dispersiva (EDS, do inglês, *energy dispersive spectroscopy*) com detector de raios X EDS (Quantax 200-Z10, Bruker, Alemanha) equipado com janela de quartzo de 10 mm² e software ESPRIT. Os espectros foram obtidos com uso do detector secundário (SE2) no modo de pressão variável (inserção de gás N₂ no compartimento da amostra permitindo a variação da pressão parcial entre 1 e 133 Pa), distância de trabalho 8,5 mm, energia de 20 kV e abertura de 60 µm.

4.2 Reagentes e materiais diversos

Para a descontaminação das vidrarias e materiais utilizados neste trabalho, HNO_3 (Synth, Brasil) e álcool etílico absoluto 96° GL (Synth, Brasil) foram utilizados. Nas etapas de preparo das soluções, diluição das amostras e descontaminação dos materiais, foi utilizada água ultrapura. Além disso, cabe destacar que todos os reagentes utilizados neste trabalho possuíam grau analítico.

Para o preparo das amostras por MIC, foram dispostos, na base do suporte de quartzo, discos de papel de 15 mm de diâmetro e aproximadamente 12 mg (Qualy, J. Prolab, Brasil), utilizados como auxiliares de combustão, e os invólucros contendo as amostras. Como iniciador de combustão foi utilizada uma solução de NH_4NO_3 6 mol L^{-1} , preparada pela dissolução do respectivo sal (Merck, Alemanha) em água ultrapura. Para o preparo das diferentes concentrações de solução absorvedora utilizadas, foram realizadas diluições de uma solução estoque de NH_4OH 500 mmol L^{-1} preparada a partir de uma solução de NH_4OH 27% de NH_3 em H_2O (Dinâmica, Brasil). Além disso, O_2 com pureza de 99,6% (Oxigeo Gases, Brasil) foi utilizado para a pressurização dos frascos utilizados para o preparo das amostras por MIC.

Para estimar o pH das soluções, fitas de papel indicador foram utilizadas (Qualividros, Brasil). Previamente à determinação dos analitos, as soluções obtidas no preparo de amostra foram filtradas em microfiltros de seringa com fibras de politetrafluoretileno (PTFE) com diâmetro de poro de 0,22 μm (Filtrilo, Brasil). Além disso, soluções padrão contendo 1000 ou 10000 mg L^{-1} de Br^- , Cl^- , F^- , I^- e SO_4^{2-} foram preparadas através da diluição dos respectivos sais de KBr (Merck, Alemanha), NaCl (Dinâmica, Brasil), KI (Merck, Alemanha), NaF (Merck, Alemanha) e K_2SO_4 (Synth, Brasil) em água ultrapura, e utilizadas para o preparo das soluções multielementares utilizadas nas curvas de calibração e nos ensaios de recuperação realizados para estes analitos. A exatidão também foi avaliada utilizando os materiais de referência certificados (CRMs, do inglês, *certified reference materials*) SRM 1632c *Trace Element in Coal* (NIST, EUA) e RM 8435 *Whole Milk Powder* (NIST, EUA).

4.3 Descontaminação de materiais

As vidrarias e outros materiais comuns de laboratório foram descontaminados com HNO_3 10% (v/v), lavados com álcool etílico absoluto e água ultrapura e, posteriormente, secos em capela de fluxo laminar ou em estufa convencional. Os discos de papel filtro e os filmes de LDPE foram descontaminados com álcool etílico

absoluto em banho ultrassônico por 20 minutos, sendo posteriormente lavados com água ultrapura e secos em capela de fluxo laminar.

Os frascos e suportes de quartzo do forno micro-ondas foram descontaminados com HNO_3 65% sob aquecimento em forno micro-ondas, utilizando o seguinte programa: *i*) 1400 W por 10 minutos (etapa de aquecimento) e *ii*) 0 W por 20 minutos (etapa de arrefecimento). Previamente ao preparo das amostras, o procedimento de descontaminação foi repetido utilizando água ultrapura.

4.4 Amostras

As amostras utilizadas no desenvolvimento e aplicação do método foram adquiridas no comércio da cidade de Pelotas (RS, Brasil) e foram identificadas como MC1 a MC7 para máscaras para cílios e D1 a D6 para delineadores líquidos. Dentre essas amostras, a amostra de máscara para cílios MC1, fabricada na China, foi escolhida aleatoriamente para o desenvolvimento e avaliação do método. De acordo com as informações contidas no rótulo dessa amostra, esta possui em sua composição substâncias como água, ceras vegetais, polímeros com propriedades umectantes e surfactantes, agentes hidratantes e conservantes, bem como compostos inorgânicos para pigmentação. Na Tabela 2 são apresentadas as identificações e informações gerais sobre as amostras utilizadas neste estudo.

Tabela 2. Identificação, tipo, cor, marca, origem e lote das amostras de máscara para cílios e delineador líquido utilizadas neste estudo.

Identificação	Tipo	Cor	Marca	Origem	Lote
MC1*	Máscara para cílios	Preto	M4	China	10009A11
MC2	Máscara para cílios	Verde	M2	China	190980901
MC3	Máscara para cílios	Amarelo	M2	China	190980901
MC4	Máscara para cílios	Lilás	M3	China	JS-01190901
MC5	Máscara para cílios	Laranja	M3	China	JS-01190901
MC6	Máscara para cílios	Preto	M1	Brasil	PDD82B2DD3
MC7	Máscara para cílios	Preto	M1	Brasil	Não identificado
D1	Delineador líquido	Preto	M1	Brasil	003
D2	Delineador líquido	Azul	M2	China	200780901
D3	Delineador líquido	Laranja	M3	China	JS-01190901
D4	Delineador líquido	Preto	M3	China	JS-01171001
D5	Delineador líquido	Verde cintilante	M4	China	10077A1
D6	Delineador líquido	Marrom cintilante	M5	China	HF181002

*Amostra utilizada na otimização do método.

Previamente à otimização e aplicação do método desenvolvido, as amostras foram removidas de suas embalagens originais, homogeneizadas sob aquecimento (40 °C por 20 minutos) e armazenadas em frascos de polipropileno. Após a otimização do método proposto, este foi aplicado para a determinação de halogênios e enxofre em todas as amostras adquiridas (Figura 4).

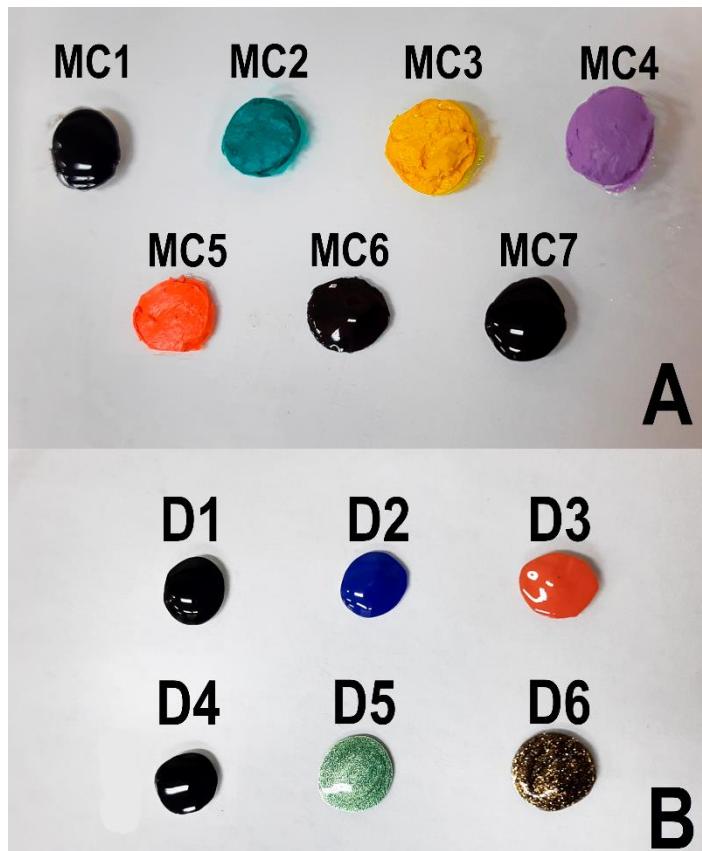


Figura 4. (A) Amostras de máscara para cílios e (B) delineador líquido.

Na Figura 4 são apresentadas as amostras utilizadas neste trabalho, cabe ressaltar que a amostra MC1 foi escolhida para a otimização do método. Destaca-se também a variedade e complexidade das amostras selecionadas para a aplicação do método, o que inclui amostras de variadas colorações opacas e cintilantes.

4.5 Caracterização físico-química da amostra

Com o objetivo de realizar a caracterização físico-química das amostras, foram feitas determinações dos teores de cinzas, de materiais voláteis e de umidade, seguindo as recomendações do Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos da ANVISA (ANVISA, 2007). Para a caracterização físico-química foram

utilizadas as amostras de máscara para cílios e delineador líquido que apresentavam maior disponibilidade, dessa forma, foram avaliadas 11 das 13 amostras utilizadas nesse estudo.

Para a determinação do teor de cinzas, avaliada em 11 das 13 amostras (MC1 a MC5 e D1 a D6), cadiinhos de porcelana foram calcinados no forno mufla por aproximadamente 3 horas. Posteriormente, foram pesados cerca de 2 g de amostra em cada cadiinho e, então, estes foram colocados em um forno mufla, onde foram expostos a uma rampa de aquecimento variando de 150 até 550 °C (com incrementos de 100 °C hora⁻¹), durante cerca de 6 horas (1 hora na temperatura máxima). Da mesma forma, para a determinação do teor de materiais voláteis e umidade, avaliada em 3 das 13 amostras (MC1, D1 e D4), cadiinhos de porcelana foram secos em estufa a uma temperatura de 100 °C durante 3 horas. Após os cadiinhos arrefecerem à temperatura ambiente no interior de um dessecador, foram adicionados cerca de 2 g de amostra em cada um deles, e os mesmos foram colocados em estufa a uma temperatura de 80 °C até que atingissem peso constante, durante aproximadamente 8 horas.

4.6 Otimização da MIC para o preparo de amostras de máscara para cílios e delineador líquido

Para o desenvolvimento do método de preparo de amostra por MIC, avaliou-se inicialmente a massa máxima de amostra possível de ser decomposta e o tempo necessário para a combustão completa da amostra. Para tanto, foram avaliadas massas de amostra variando de 100 a 500 mg (com incrementos de 100 mg). As amostras foram acondicionadas em invólucros de LDPE, os quais foram selados por aquecimento e dispostos na base de suportes de quartzo, sobre um disco de papel filtro umedecido com 50 µL da solução ignitora (NH_4NO_3 6 mol L⁻¹). Os suportes foram então colocados no interior dos frascos de quartzo, contendo água ultrapura. Os frascos foram fechados com tampas de PTFE e fixados ao rotor para serem pressurizados com 20 bar de O₂. A seguir, as amostras foram introduzidas em forno micro-ondas com irradiação de 1400 W em um programa de teste, a fim de realizar a combustão completa da amostra e avaliar o tempo necessário para essa etapa, logo após, o sistema foi submetido ao arrefecimento.

Para a escolha da solução absorvedora, foram avaliadas água ultrapura e soluções de NH₄OH nas concentrações de 25, 50, 100 e 150 mmol L⁻¹, selecionadas

de acordo com estudos anteriores (MESKO *et al.*, 2020c, 2020a; NOVO *et al.*, 2019a), por meio de ensaios de recuperação. O ensaio de recuperação foi realizado pela adição de 50 µL de uma solução de referência multielementar previamente à etapa de preparo de amostras. Foi realizada a adição de concentrações superiores, aproximadamente cinco vezes, ao limite de quantificação (LOQ, do inglês, *limit of quantification*) dos analitos e cerca de 50% da concentração de S da amostra (Br: 20 mg kg⁻¹; Cl: 80 mg kg⁻¹; F: 30 mg kg⁻¹; I: 1 mg kg⁻¹ e SO₄²⁻: 250 mg kg⁻¹). Após o preparo da amostra, as soluções obtidas foram avolumadas a 20 mL e analisadas por IC-CD-MS. Os analitos Br, Cl, F, I e S foram determinados de maneira indireta nas suas formas iônicas (Br⁻, Cl⁻, F⁻, I⁻ e SO₄²⁻), conforme relatado na literatura (MESKO, 2008; NOVO *et al.*, 2018). As condições de preparo de amostra otimizadas com a amostra MC1 de máscara para cílios foram aplicadas também às amostras de delineador líquido. O programa de irradiação micro-ondas foi adaptado de um trabalho prévio (COSTA, 2017) e é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Programa de irradiação utilizado para a combustão de amostras de máscara para cílios e delineador líquido por MIC (adaptado de COSTA, 2017).

Etapa	Potência (W)	Duração	Exaustão
1 (ignição)	1400	50 segundos	Ventilação 1
2 (combustão)	0	1 minuto	Ventilação 1
3 (refluxo)	1400	5 minutos	Ventilação 1
4 (resfriamento)	0	20 minutos	Ventilação 2

Taxa de aumento de pressão: 0,8 bar s⁻¹; temperatura máxima: 280 °C; pressão máxima: 80 bar.

4.7 Determinação de halogênios e enxofre por IC-CD-MS

Após o preparo das amostras de máscara para cílios e delineador líquido por MIC, foi realizada a determinação de Br, Cl, F, I e S por IC-CD-MS. A conversão dos analitos para a forma de íons (Br⁻, Cl⁻, F⁻, I⁻ e SO₄²⁻) foi baseada em relatos da literatura (MESKO, 2008; NOVO *et al.*, 2018). Na Tabela 4 são apresentadas as condições operacionais utilizadas para a determinação dos analitos por IC-CD-MS, otimizadas em um estudo prévio (MESKO *et al.*, 2019) e apenas aplicadas e discutidas neste trabalho.

Tabela 4. Condições operacionais para a determinação de halogênios e enxofre por IC-CD-MS, (adaptado de Mesko *et al.*, 2019).

Parâmetro	Condição
Coluna analítica	IonPac® AS11-HC, 250 x 2 mm d.i., 4 µm de diâmetro de partícula
Pré-coluna	IonPac® AG11-HC, 50 x 2 mm d.i., 4 µm de diâmetro de partícula
Temperatura da coluna (°C)	30
Gradiente da fase móvel (mmol L ⁻¹)	KOH 5-90
Vazão da fase móvel (mL min ⁻¹)	0,28
Volume de injeção (µL)	50
Integração do sinal	Área do pico
Detecção	Condutividade (F ⁻ , Cl ⁻ e SO ₄ ²⁻) Espectrômetro de massas (⁷⁹ Br e ¹²⁷ I)
Modo de ionização	Electrospray (negativo)
Temperatura da sonda (°C)	600
Voltagem da agulha (kV)	4,2
Voltagem do cone (kV)	132

4.8 Parâmetros de validação: faixa linear, limites de quantificação e de detecção, exatidão e precisão

A avaliação de algumas figuras de mérito que compõe a validação analítica foram realizadas seguindo as orientações sobre validação de métodos analíticos do INMETRO (INMETRO, 2020). A faixa de trabalho foi determinada de acordo com a sensibilidade da técnica ou com a faixa de concentração dos elementos nas amostras.

Os LODs e LOQs do método foram definidos utilizando duas ferramentas aplicadas. Desse modo, para os elementos Cl, F e S, que apresentavam sinal para os analitos no branco, os LODs foram calculados como três vezes o desvio padrão (SD, do inglês, *standard deviation*) somado à média das concentrações de dez replicatas de brancos medidos, enquanto que, para o cálculo do LOQ, os mesmos parâmetros usados para o cálculo do LOD foram utilizados; entretanto com o SD multiplicado por dez vezes (INMETRO, 2020). Para os elementos Br e I, o LOD e LOQ foram definidos pela relação sinal/ruído, determinada pela comparação dos sinais do analito medidos nas amostras com baixas concentrações e do ruído da linha base nos brancos. Uma relação 3:1 foi definida para o LOD e uma relação 10:1 para o LOQ (INMETRO, 2020).

Além disso, também foram considerados o volume final dos digeridos, a massa de amostra, bem como o fator de diluição utilizado quando necessário.

A exatidão do método foi avaliada através de ensaios de recuperação com a adição de concentrações conhecidas dos analitos em três níveis (duas, cinco e dez vezes o LOQ e 25, 50 e 100% a concentração de S da amostra) utilizando uma solução de referência contendo Br⁻, Cl⁻, F⁻, I⁻ e SO₄²⁻. Os mesmos ensaios foram utilizados para avaliar a precisão do método, expressa pela repetibilidade (mesmo analista, equipamento, laboratório e período curto) e avaliada pelo desvio padrão relativo (RSD, do inglês, *relative standard deviation*). Um estudo adicional foi realizado na forma de ensaios de recuperação utilizando um CRM misturado com a amostra. A avaliação da exatidão utilizando a análise direta de CRM para cosméticos ainda é um desafio, pois existem poucos CRMs de cosméticos e a ampla maioria é desenvolvida para determinações de metais (LAVILLA; CABALEIRO; BENDICHO, 2018). Portanto, nesse estudo foram utilizados o SRM 1632c (*Trace Element in Coal*) e o RM 8435 (*Whole Milk Powder*) através da mistura de 400 mg de amostra e 100 mg de CRM sob as mesmas condições do método otimizado. A mistura de CRM à amostra foi realizada, pois os CRMs não possuíam matriz similar às amostras, dessa forma, foram selecionados CRMs que possibilitavam a adição de concentrações aproximadas ao LOQ dos elementos.

A robustez do método, capacidade do método em não ser afetado por pequenas variações nos parâmetros de execução, também foi avaliada. Nesta avaliação, o parâmetro de tempo de refluxo foi alterado de cinco para dez minutos. Os resultados de ensaios de recuperação de aproximadamente cinco vezes o LOQ para Br, Cl, F e I, e 50% da concentração de S da amostra, realizados em ambas as condições avaliadas, foram comparados. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software BioEstat 5.0 (ANOVA/teste de Tukey, nível de confiança de 95%).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos por meio das análises descritas no capítulo 4 (Materiais e métodos). Inicialmente, serão apresentados os estudos relacionados à caracterização físico-química da amostra. Posteriormente, serão apresentados os resultados para a otimização do método de MIC visando a posterior determinação de halogênios e enxofre em máscara para cílios e delineador líquido por IC-CD-MS, bem como a avaliação de parâmetros de validação de métodos analíticos. Além disso, serão apresentados ainda os resultados obtidos após a aplicação do método proposto para amostras de marcas, origens e colorações diversas.

5.1 Avaliação do teor de cinzas e de umidade e voláteis

Considerando a complexidade da matriz dos cosméticos (DRAELOS, 2001; PEREIRA, 2014), a caracterização físico-química das amostras se torna importante, pois algumas características como teores de umidade e de constituintes inorgânicos podem influenciar diretamente na etapa de preparo de amostras, principalmente quando se utiliza a MIC. Na Tabela 5 são apresentados os teores de cinzas, umidade e voláteis para as amostras de máscara para cílios e delineador líquido utilizadas neste trabalho.

Tabela 5. Teores de cinzas, umidade e voláteis em máscara para cílios e delineador líquido (média ± desvio padrão, n = 3).

Amostra	Tipo	Cor	Teor de cinzas	Teor de umidade e
			(%)	voláteis (%)
MC1*	Máscara para cílios	Preto	< 1	78 ± 1
MC2	Máscara para cílios	Verde	3 ± 0,1	nd
MC3	Máscara para cílios	Amarelo	3 ± 0,1	nd
MC4	Máscara para cílios	Lilás	6 ± 0,1	nd
MC5	Máscara para cílios	Laranja	5 ± 0,1	nd
MC6	Máscara para cílios	Preto	nd	nd
MC7	Máscara para cílios	Preto	nd	nd
D1	Delineador líquido	Preto	25 ± 1	64 ± 1
D2	Delineador líquido	Azul	19 ± 0,01	nd
D3	Delineador líquido	Laranja	22 ± 0,01	nd
D4	Delineador líquido	Preto	< 1	71 ± 1
D5	Delineador líquido	Verde cintilante	18 ± 0,01	nd
D6	Delineador líquido	Marrom cintilante	11 ± 0,01	nd

nd: não determinado devido a disponibilidade de amostra; *Otimização.

Como pode ser observado, os teores de cinzas variaram de <1 a 25% para as amostras. Esse teor foi considerado baixo, quando comparado a outros cosméticos como sombra para olhos (78 a 84%) que se trata de um cosmético em pó majoritariamente composto por talco, e similar ao batom (<1 a 19%) que se trata de um cosmético composto principalmente por ceras e emolientes (COSTA *et al.*, 2019; MESKO *et al.*, 2017a). Isso pode ser justificado pela formulação desses produtos ser constituída de compostos orgânicos, como ceras e resinas, e agentes corantes para pigmentação (DRAELOS, 2001).

Os pigmentos utilizados em formulações cosméticas podem ser classificados como orgânicos ou inorgânicos. Os pigmentos orgânicos são compostos cíclicos ou heterocíclicos conjugados que produzem um sistema cromóforo com grupos auxocromos, que modificam a capacidade de absorção de luz, como os grupos doadores de elétrons (OH^- e NH_2^-) e grupos recebedores de elétrons (Br^- , Cl^- , I^- , CO e NO_2^-) (RILEY, 2000). Os pigmentos inorgânicos costumam ser opacos quando comparados aos orgânicos e costumam apresentar uma maior estabilidade ao calor e à luz (RILEY, 2000). Esses pigmentos são frequentemente adicionados em cosméticos utilizados no rosto e nos olhos, e sua utilização está sujeita o nível de pureza dos metais que os compõe, os mais comuns são o óxido de ferro, óxido de cromo, ultramarinos, dióxido de titânio, óxido de zinco, alumina, dentre outros (RILEY, 2000). Destaca-se também os cosméticos com brilho, popularmente conhecido como *glitter*, como as amostras D5 e D6 utilizadas neste trabalho. Os brilhos são formas cortadas com precisão de uma folha de poliéster brilhante e cintilante, revestida com epóxi com pigmentos resistentes à luz (RILEY, 2000). Os cosméticos com brilho têm sido associados à uma importante fonte de poluição por microplásticos no meio ambiente (KURNIAWAN *et al.*, 2021).

Um teor de constituintes inorgânicos elevado na amostra pode representar dificuldades na etapa de preparo destas, principalmente, quando utilizados métodos de combustão, uma vez que a essa reação se baseia na oxidação da matéria orgânica. Os resultados obtidos indicam a ausência da necessidade de materiais orgânicos como auxiliares de combustão visto que a grande maioria das amostras utilizadas neste estudo (85%) apresentam composição majoritariamente orgânica em máscara para cílios (<1 a 6%) e em delineador líquido (<1 a 25%).

Com relação ao teor de umidade e voláteis, obteve-se teores que variaram de 64 a 78%. Por se tratar de uma amostra semissólida, que possui em sua composição água, solventes e agentes umectantes, um elevado teor de umidade e voláteis é esperado (DRAELOS, 2001). Na literatura, relata-se que um elevado teor de umidade na amostra pode influenciar no seu preparo, principalmente quando utilizado um método de combustão, prejudicando as etapas de ignição e combustão, necessitando em alguns casos de um auxiliar de combustão (MESKO *et al.*, 2020a; NOVO *et al.*, 2019a). Embora o valor encontrado tenha sido considerado elevado, não foram observadas interferências, como projeção ou inconsistência da chama, nas etapas de ignição e combustão. Por se tratarem de cosméticos de secagem rápida quando

exposto ao ambiente, acredita-se que o conteúdo de substâncias voláteis da composição pode representar uma parcela expressiva no resultado obtido.

5.2 Otimização da MIC para o preparo das amostras de máscara para cílios e delineador líquido

A otimização dos parâmetros do método de preparo de amostra foi realizada com a amostra denominada MC1, escolhida aleatoriamente. O primeiro parâmetro definido foi o modo de introdução da amostra no sistema. Tendo em vista que a máscara para cílios e o delineador líquido se tratam de amostras semissólidas com bastante aderência em superfícies e secagem (solidificação) relativamente rápida, o modo de introdução das amostras no sistema de combustão escolhido foi na forma de invólucros de filmes de LDPE selados por aquecimento (Figura 5), conforme relatado na literatura para amostras líquidas ou viscosas (MESKO *et al.*, 2020a; NOVO *et al.*, 2019a).



Figura 5. Invólucro de LDPE contendo 500 mg de máscara para cílios (MC1).

Após ser estabelecido o modo de introdução mais adequado para as amostras no sistema de combustão, foi avaliada a massa máxima possível de ser digerida utilizando a MIC. Durante o ensaio, foi utilizado o modo de visualização do sistema e avaliada a intensidade da chama durante a combustão e a aparência da solução final, considerando sempre os parâmetros de segurança do sistema. Assim, foi possível digerir até 500 mg de máscara para cílios e delineador líquido, atingindo aproximadamente 50% da pressão máxima do sistema recomendada pelo fabricante (80 bar). Não foi necessário o uso de auxiliar de combustão para superar alguma

limitação no momento da ignição ou combustão. Na Figura 6 é apresentado o aspecto das soluções após a combustão de 500 mg de amostra (máscara para cílios e delineador líquido). Vale mencionar que um comportamento muito semelhante foi observado para o delineador líquido, considerando a similaridade da matriz.

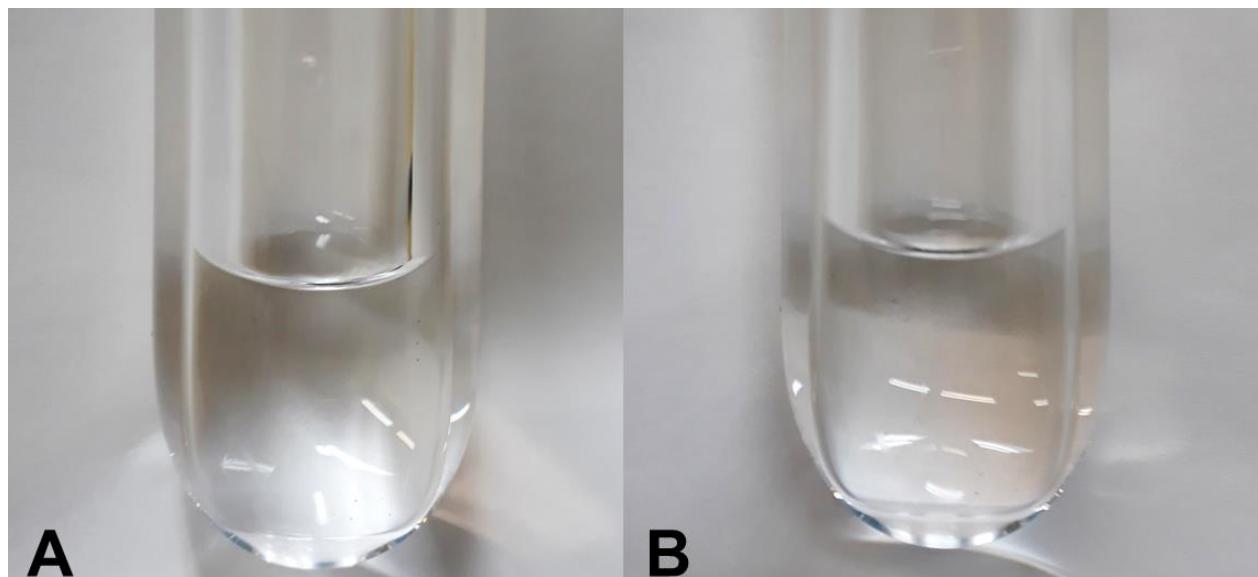


Figura 6. Aspecto da solução após a combustão de 500 mg de amostra de (A) máscara para cílios (MC1) e (B) delineador líquido (D4) utilizando água ultrapura como solução absorvedora.

Embora a combustão tenha sido visualmente completa e o aspecto dos digeridos tenha sido satisfatório com a ausência de fuligem ou resíduos, conforme apresentado na Figura 6, massas superiores a 500 mg não foram avaliadas devido à intensidade da chama e ao risco de danificação das tampas dos frascos. Além disso, essa é a massa convencionalmente utilizada e recomendada dentro das condições de segurança do fabricante do sistema.

A massa de amostra digerida neste trabalho pode ser considerada elevada, quando comparada a combustão de lápis para olhos (200 mg de amostra e 50 mg de celulose microcristalina) (MESKO *et al.*, 2019a) e similar à combustão de sombra para olhos (400 mg de amostra e 200 mg de celulose microcristalina) (COSTA *et al.*, 2019). Entretanto, destaca-se a não necessidade de utilização de um auxiliar de combustão como a celulose microcristalina, possibilitando a redução dos valores para o branco analítico e a obtenção de baixos LODs. Além disso, alguns trabalhos reportam a combustão de massas superiores, até 1000 mg (MENDES *et al.*, 2020; MESKO *et al.*, 2020a; NASCIMENTO *et al.*, 2017; RONDAN *et al.*, 2018), entretanto neste trabalho

o fator limitante foi a intensidade da chama e isso pode ser relacionado à matriz da amostra devido ao elevado teor de voláteis encontrado.

Durante a avaliação da massa de amostra, utilizando o modo de visualização do sistema, foi possível observar que diferente de outros estudos onde a combustão completa das amostras é alcançada em menos 50 segundos (COSTA *et al.*, 2019; MESKO *et al.*, 2019a; RONDAN *et al.*, 2018), as amostras de máscara para cílios e delineador líquido apresentaram um tempo para combustão completa superior, de aproximadamente 51 ± 5 segundos (média \pm desvio padrão, n=3, massa de amostra: 500 mg). Portanto, assim como relatado na literatura em trabalhos com amostras complexas (COELHO JUNIOR, 2018; COSTA, 2017; TORALLES, 2015), para evitar o super aquecimento da solução absorvedora que inicia a etapa de refluxo e pode extinguir a chama, um intervalo de 1 minuto sem irradiação foi inserido logo após a etapa de ignição (50 segundos) no programa de aquecimento utilizado (Tabela 3 – Materiais e métodos), permitindo a combustão completa da amostra previamente à etapa de refluxo.

Foi possível observar também que não houve variação no tempo de combustão quando comparadas amostras com diferentes teores de constituintes inorgânicos, entretanto, foi observado que quanto maior o teor de constituintes inorgânicos da amostra, mais controlada era a chama durante a combustão. Isso pode ser relacionado ao comportamento observado ao empregar materiais retardantes de chama, que reduzem a taxa de combustão e tornam a reação de oxidação mais segura para amostras altamente inflamáveis ou voláteis (CRUZ *et al.*, 2015).

A solução mais adequada para absorção de halogênios e enxofre durante a MIC foi avaliada utilizando ensaio de recuperação com a adição de 50 μ L de uma solução de referência previamente à etapa de preparo de amostra. Vale mencionar que na amostra MC1 utilizada para a otimização, apenas a concentração de S foi determinada acima do LOQ (aproximadamente 183 mg kg⁻¹). Nesse sentido, foi realizada a adição de cerca de 5 vezes o LOQ para Br, Cl, F e I e 50% da concentração de S (Br: 20 mg kg⁻¹; Cl: 80 mg kg⁻¹; F: 30 mg kg⁻¹; I: 1 mg kg⁻¹ e SO₄²⁻: 250 mg kg⁻¹). Na Figura 7 são apresentados os resultados obtidos para todos os analitos com os ensaios de recuperação.

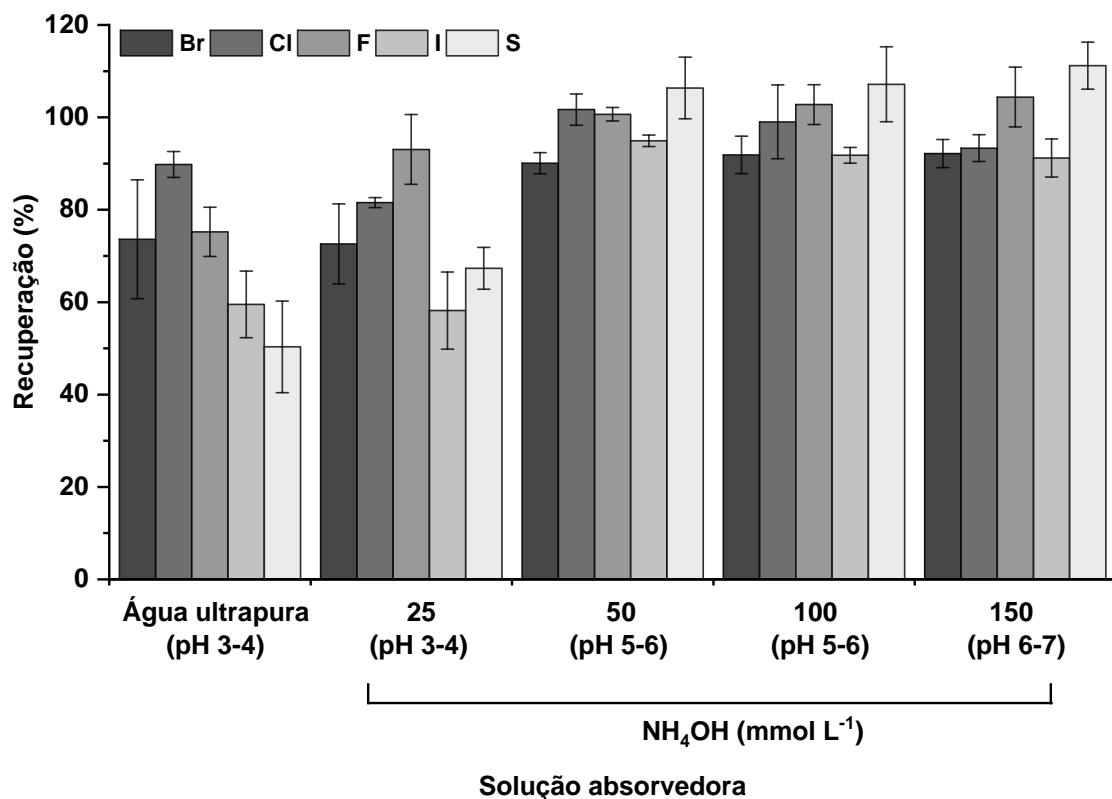


Figura 7. Recuperações obtidas após o preparo da amostra de máscara para cílios (MC1, 500 mg) por MIC utilizando água ultrapura ou soluções de NH_4OH (25, 50, 100 ou 150 mmol L^{-1}) como solução absorvedora. Determinação por IC-CD-MS (média \pm desvio padrão, $n=3$). As barras indicam valores de SD.

Conforme pode ser observado na Figura 7, a solução de NH_4OH nas concentrações de 50, 100 e 150 mmol L^{-1} apresentaram recuperações na faixa de 90 a 111% para todos os analitos, e foram consideradas adequadas para absorção de halogênios e enxofre. Não foram observadas diferenças significativas (ANOVA/teste de Tukey, nível de confiança de 95%) entre as recuperações médias obtidas para estas soluções. De acordo com estes resultados, a solução de 50 mmol L^{-1} de NH_4OH foi escolhida como solução absorvedora do método, devido sua compatibilidade com a técnica de determinação e a minimização do consumo de reagentes.

Na literatura existem relatos da absorção de halogênios e enxofre utilizando água ultrapura e NH_4OH 25 mmol L^{-1} como solução absorvedora (COSTA *et al.*, 2019; MENDES *et al.*, 2020; RONDAN *et al.*, 2019); entretanto, no presente trabalho estas soluções apresentaram recuperações insatisfatórias, inferiores a 90%, para a maioria dos elementos. Observa-se que, neste caso, ambas as soluções apresentaram caráter relativamente mais ácido (pH entre 3 e 4) que as demais ($\text{pH} > 5$), provavelmente em decorrência da matriz. A acidez da solução pode estar relacionada

com a complexidade da amostra digerida, tendo em vista que fatores como íons em solução e gás carbônico dissolvido podem afetar diretamente o pH (SKOOG *et al.*, 2018). A acidez do meio pode ocasionar a perda dos elementos por volatilização e estar relacionada à redução significativa das recuperações para a maioria dos elementos nas soluções (FLORES *et al.*, 2020; MELLO *et al.*, 2013; TJABADI; MKETO, 2019).

Após determinados os parâmetros de modo de introdução e massa de amostra, solução absorvedora e programa de irradiação utilizando a amostra de máscara para cílios escolhida para otimização (MC1), foi avaliado se as condições propostas para o método também eram adequadas para a decomposição das amostras de delineador líquido. Para isso, foi realizado um ensaio de recuperação com a adição de 50 μ L de uma solução de referência previamente à etapa de preparo de amostra. Vale mencionar que na amostra de delineador líquido D4 utilizada na avaliação, as concentrações de Br e S foram determinadas acima do LOQ (aproximadamente 91 e 710 mg kg⁻¹, respectivamente). Nesse sentido, foi realizada a adição de cerca de 5 vezes o LOQ para Cl, F e I e 50% da concentração de Br e S (Br: 46 mg kg⁻¹; Cl: 80 mg kg⁻¹; F: 30 mg kg⁻¹; I: 1 mg kg⁻¹ e SO₄²⁻: 1000 mg kg⁻¹). Na Figura 8, são apresentados os resultados obtidos para todos os analitos com o ensaio de recuperação na amostra de delineador líquido.

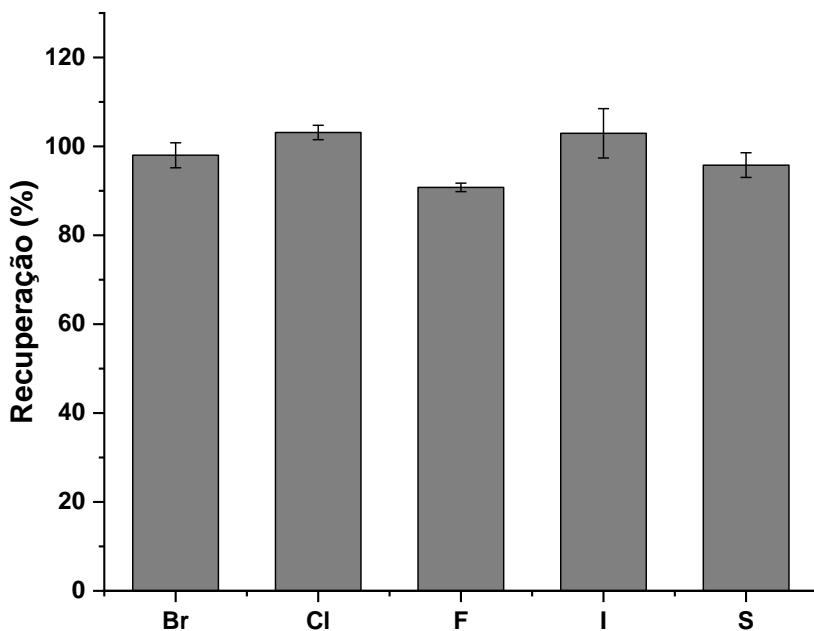


Figura 8. Recuperações obtidas após o preparo da amostra de delineador líquido (D4, 500 mg) por MIC utilizando NH_4OH 50 mmol L^{-1} como solução absorvedora. Determinação por IC-CD-MS (média \pm desvio padrão, $n=3$). As barras indicam valores de SD.

Conforme pode ser observado na Figura 8, a solução de NH_4OH na concentração de 50 mmol L^{-1} apresentou recuperações na faixa de 91 a 103% para todos os analitos e foi considerada adequada para absorção de halogênios e enxofre para as amostras de delineador líquido. Assim, as condições otimizadas do método também se mostraram adequadas para a decomposição das amostras de delineador líquido.

Após as avaliações preliminares mencionadas, na Figura 9 é apresentado um esquema com as condições estabelecidas para o método de preparo de amostra proposto neste trabalho visando a determinação de halogênios e enxofre em máscara para cílios e delineador líquido. Vale mencionar que devido à similaridade das matrizes da máscara para cílios e do delineador líquido, e levando em consideração os ensaios de recuperação realizados, os parâmetros otimizados no método de preparo de amostras apresentaram resultados satisfatórios para a decomposição de ambas as amostras.

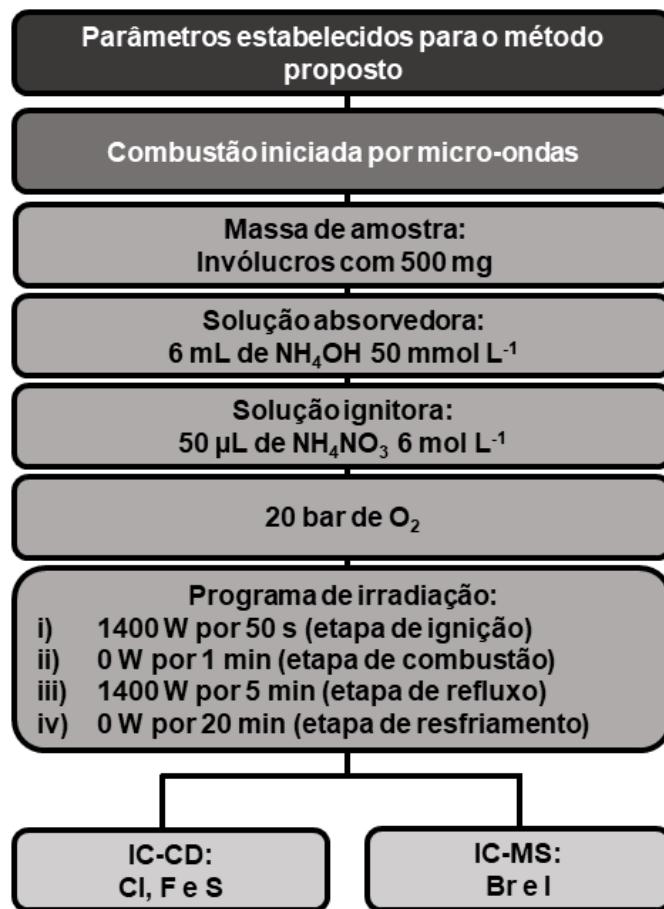


Figura 9. Representação esquemática dos parâmetros otimizados para a determinação de halogênios e enxofre em máscara para cílios e delineador líquido.

5.3 Parâmetros de validação: faixas de trabalho e linearidade, seletividade, limites de detecção e quantificação, exatidão, precisão e robustez

A linearidade do método foi avaliada pela construção de curvas de calibração em água ultrapura, de acordo com a sensibilidade da técnica de determinação. Na Tabela 6 são apresentadas as faixas de trabalho e as curvas analíticas seguidas de seus respectivos coeficientes de correlação linear (r).

Tabela 6. Faixas de trabalho, curvas analíticas e coeficientes de correlação linear (r).

Elemento	Faixa de trabalho (mg L ⁻¹)	Curva analítica	r
Br	0,010 - 0,500	$y = 2537,8x + 58,56$	0,984
Cl	0,025 – 1,00	$y = 1,9616x + 0,0107$	0,999
F	0,010 – 0,500	$y = 2,5489x + 0,0083$	0,999
I	0,0025 – 0,150	$y = 12597,1x - 16,63$	0,999
S	0,500 – 10,0	$y = 1,4596x - 0,0185$	0,999

A partir dos resultados apresentados na Tabela 6, é possível perceber que o modelo de regressão linear foi adequado para o estudo. As curvas obtidas apresentam linearidade adequada com coeficientes de correlação linear (r) dentro da faixa aceita ($r > 0,90$) para todos os analitos (INMETRO, 2020).

A seletividade de um método é o parâmetro que avalia a capacidade de quantificar o analito na presença de outras espécies, da matriz ou de outro material potencialmente interferente (INMETRO, 2020). Para demonstrar a seletividade do método proposto são apresentados, na Figura 10 e na Figura 11, a comparação dos cromatogramas obtidos para o branco analítico, para uma solução padrão multielementar, para as amostras de máscara para cílios (MC1) e delineador líquido (D4), e para as amostras de máscara para cílios (MC1) e delineador líquido (D4) com adição de analito.

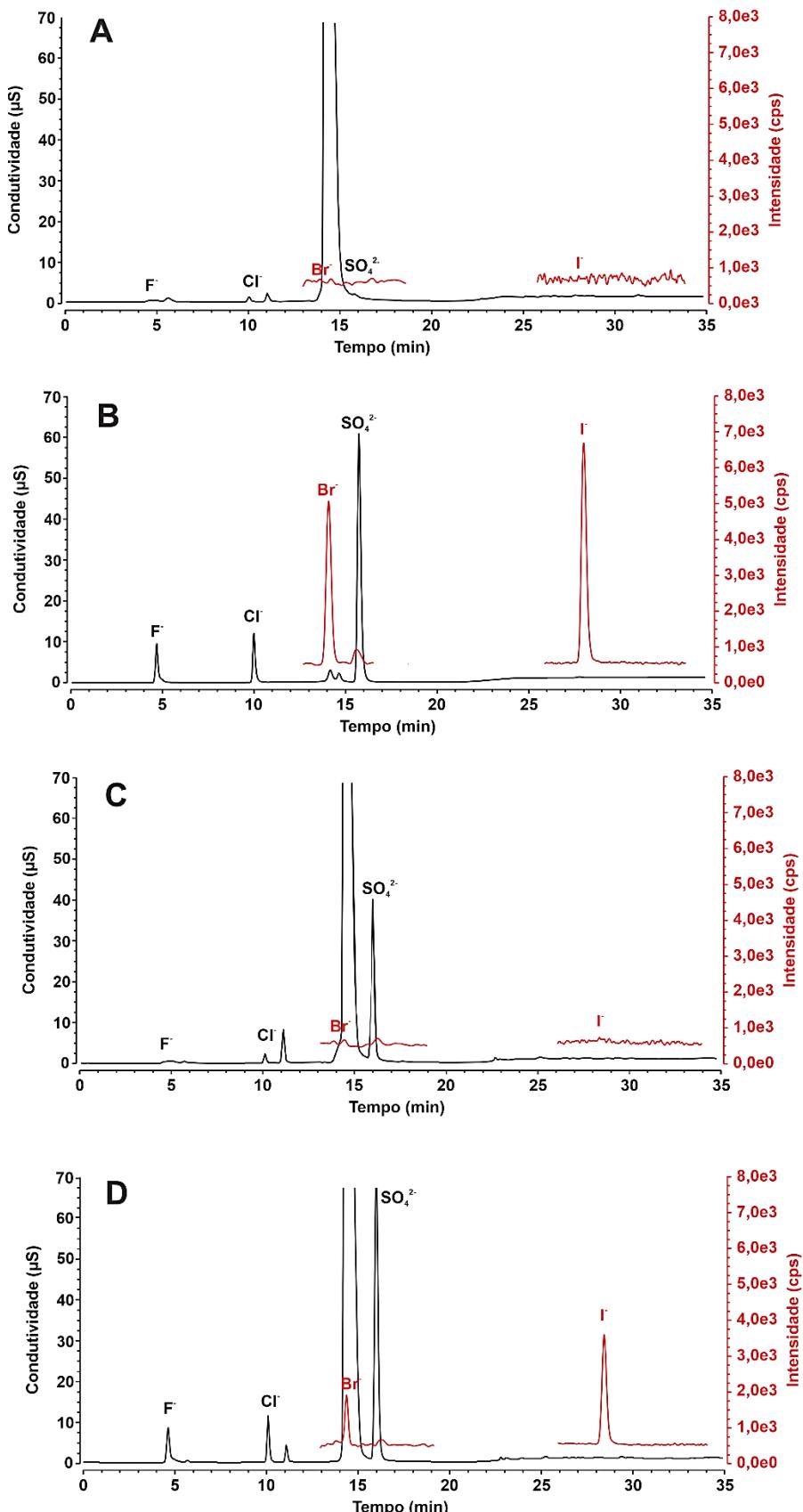


Figura 10. Cromatogramas obtidos para (A) branco analítico – diluição: 2 vezes; (B) solução padrão multielementar (Br^- : $0,5 \text{ mg L}^{-1}$; Cl^- : 1 mg L^{-1} ; F^- : $0,5 \text{ mg L}^{-1}$; I^- : $0,15 \text{ mg L}^{-1}$ para SO_4^{2-} : 10 mg L^{-1}); (C) solução obtida após a combustão de máscara para cílios por MIC (MC1 – diluição: 2 vezes) e (D) solução obtida após a combustão de máscara para cílios com adição de analito por MIC (MC1, diluição: 2 vezes).

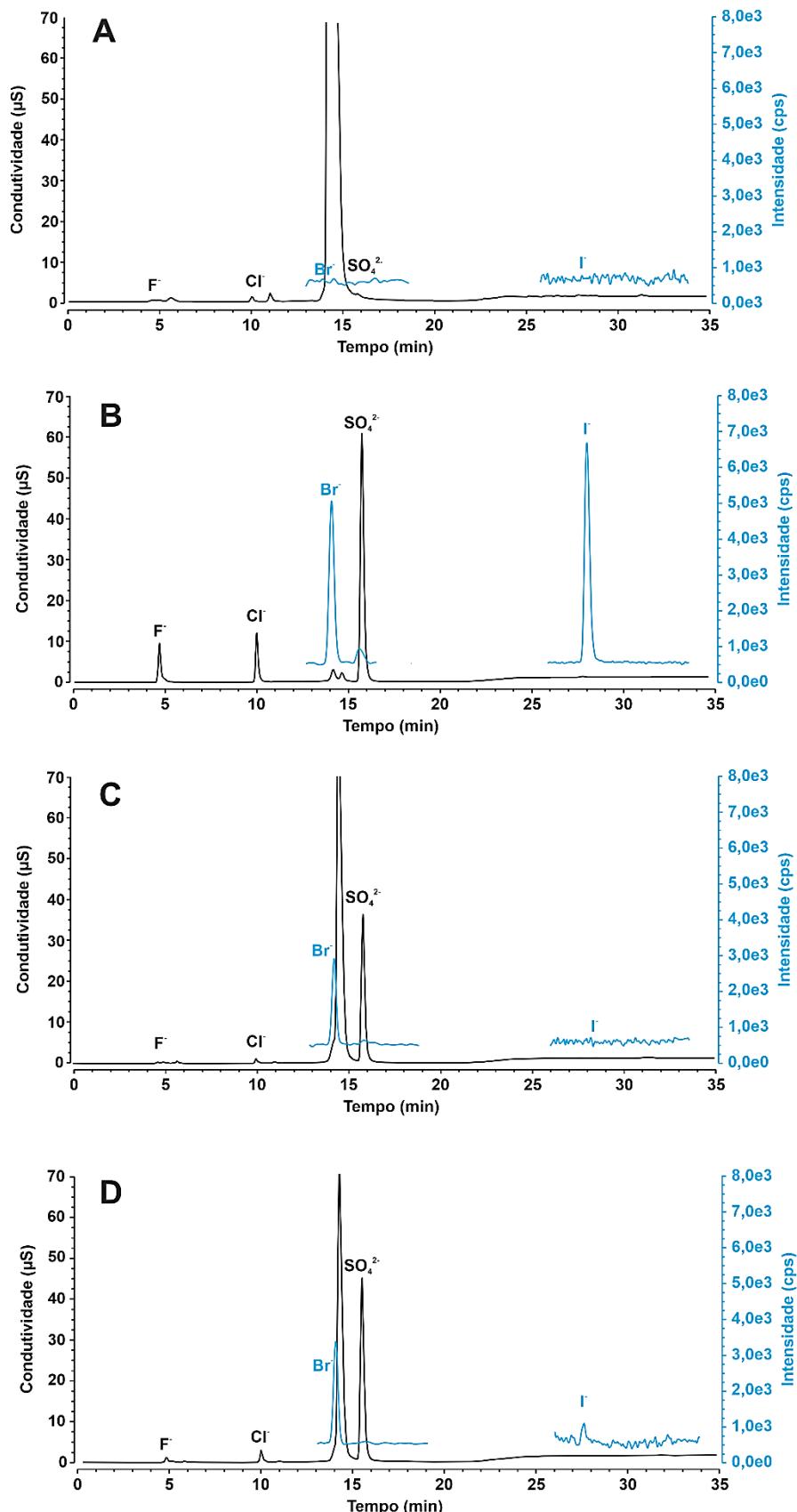


Figura 11. Cromatogramas obtidos para (A) branco analítico – diluição: 2 vezes; (B) solução padrão multielementar (Br^- : $0,5 \text{ mg L}^{-1}$; Cl^- : 1 mg L^{-1} ; F^- : $0,5 \text{ mg L}^{-1}$; I^- : $0,15 \text{ mg L}^{-1}$ para SO_4^{2-} : 10 mg L^{-1}); (C) solução obtida após a combustão de delineador líquido por MIC (D4 – diluição: 10 vezes) e (D) solução obtida após a combustão de delineador líquido com adição de analito por MIC (D4, diluição: 10 vezes).

Um desafio recorrente na separação cromatográfica de ânions por IC está na separação de espécies com afinidades semelhantes, como no caso do fluoreto e de ânions orgânicos de baixa massa molecular (acetato e formiato) (KONTOZOVA-DEUTSCH *et al.*, 2008). Entretanto, conforme pode ser observado nos cromatogramas das Figura 10 e Figura 11, o modo de eluição em gradiente (adaptado de MESKO *et al.*, 2019b) possibilitou a separação das espécies de uma maneira satisfatória. Vale mencionar que a baixa resolução cromatográfica devida a coeluição de Br⁻ e NO₃⁻ também é um desafio encontrado na IC (TIRUMALESH, 2008). Essa coeluição se torna um inconveniente principalmente na determinação de Br⁻, pois uma solução de NH₄NO₃ (6 mol L⁻¹) é utilizada como ignitor da combustão e, portanto, a determinação de Br⁻ por espectrometria de massas demonstra ser uma importante ferramenta. A utilização da IC-MS permite eliminar a interferência da coeluição observada na detecção por condutividade e melhora a detectabilidade de Br⁻ e I⁻, geralmente encontrados em concentrações à nível traço.

Desta maneira, ressalta-se que o método proposto apresentou seletividade adequada, pois produziu respostas para vários analitos e consegue distingui-las entre si e de possíveis interferentes. Além disso, destaca-se que foi possível determinar todas as espécies em uma única corrida cromatográfica de 35 minutos. Os LODs e LOQs para a determinação de halogênios e enxofre em máscara para cílios e delineador líquido após a MIC e detecção por IC-CD-MS, são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Limites de detecção e quantificação para halogênios e enxofre em máscara para cílios e delineador líquido após o preparo por MIC e detecção por IC-CD-MS.

Elemento	LOD (mg kg ⁻¹)	LOQ (mg kg ⁻¹)
Br	1	4
Cl	10	15
F	3	5
I	0,1	0,2
S	9	13

O método proposto apresenta LODs semelhantes ou inferiores quando comparados a outros métodos presentes na literatura para a determinação de elementos como Cl e F (LODs: 37 e 4 mg kg⁻¹, respectivamente) (MESKO *et al.*, 2019a), F (LOD: 2 mg kg⁻¹) (BORGES *et al.*, 2016), Cl e F (LODs: 60 e 20 mg kg⁻¹,

respectivamente) (COSTA *et al.*, 2019) em cosméticos como lápis e sombra para olhos. Ressalta-se a importância de baixos valores de LOD, pois os halogênios e o enxofre podem estar presentes nas formulações cosméticas em baixas concentrações ou como impurezas e contaminações (BOCCA *et al.*, 2014; LAVILLA; CABALEIRO; BENDICHO, 2018). Além disso, destaca-se que os valores relativamente baixos de LOD foram alcançados devido a utilização de um método de preparo de amostras que resulta em baixos valores para branco analítico (MIC), bem como a sua associação à uma técnica de determinação hifena com alta sensibilidade e detectabilidade para esses elementos (IC-CD-MS).

A exatidão do método foi avaliada através de ensaios de adição de analito em três níveis de fortificação (duas, cinco e dez vezes o LOQ para Br, Cl, F e I, e 25, 50 e 100% a concentração de S da amostra) adicionados previamente à etapa de MIC. As recuperações obtidas para a avaliação da exatidão por meio de ensaios de recuperação são apresentadas na Figura 12.

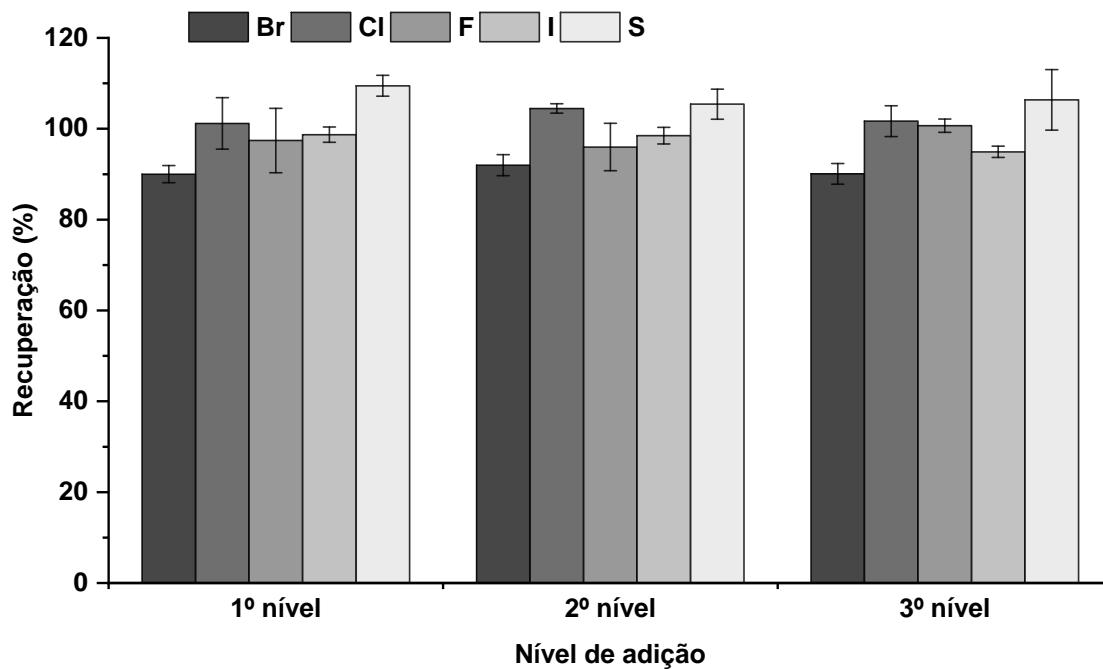


Figura 12. Recuperações obtidas após o preparo da amostra de máscara para cílios (MC1, 500 mg), com adição em três níveis de concentração (duas, cinco e dez vezes o LOQ para Br, Cl, F e I, e 25, 50 e 100% da concentração de S da amostra), por MIC utilizando NH_4OH 50 mmol L⁻¹ como solução absolvedora. Determinação por IC-CD-MS (média ± desvio padrão, n=3). As barras indicam valores de SD.

A exatidão de um método pode ser avaliada numericamente através da recuperação analítica (INMETRO, 2020). Como pode ser observado na Figura 12, as

recuperações variaram de 90 a 109% nos diferentes níveis de concentração adicionada. Além disso, os RSDs foram sempre inferiores a 10%, resultados que se encontram em consonância com os principais guias de validação analítica. Entretanto, o procedimento de adição de analito apresenta uma limitação considerando a adição do analito não necessariamente na mesma forma com que ele está presente na amostra (INMETRO, 2020). Os analitos adicionados se encontravam dissociados em uma solução de referência, neste caso se os analitos forem adicionados em uma forma mais facilmente detectável pode resultar em avaliações excessivamente otimistas da recuperação (INMETRO, 2020).

Nesse sentido, realizou-se um ensaio de recuperação adicional com a mistura de um CRM à amostra de máscara para cílios (MC1) previamente a etapa de preparo de amostra. Na Tabela 8 são apresentadas as recuperações obtidas para o ensaio de recuperação utilizando CRMs. As concentrações de halogênios e enxofre obtidas não diferiram significativamente (ANOVA/teste de Tukey, nível de confiança de 95%) das concentrações adicionadas. Recuperações entre 90 a 100% e RSDs inferiores a 7% foram obtidos. Diante dos resultados apresentados na Figura 12 e na Tabela 8, foi possível observar que o método proposto apresenta adequada exatidão e precisão para a determinação de halogênios e enxofre em máscaras para cílios e delineadores líquidos.

Tabela 8. Recuperações obtidas após o preparo da mistura de amostra de máscara para cílios (MC1, 400 mg) e CRM (100 mg) por MIC utilizando NH₄OH 50 mmol L⁻¹ como solução absorvedora. Determinação por IC-CD-MS (média ± desvio padrão, n=3). Letras iguais para o mesmo elemento não apresentam diferença estatística significativa (p>0,05) pelo teste de Tukey com significância de 95%.

CRM	Elemento	Concentração adicionada (mg kg ⁻¹)	Concentração obtida (mg kg ⁻¹)	Recuperação (%)
SRM 1632c	Br	< 4*	< 4*	Nd
	Cl	300 ± 23 ^a	291 ± 34 ^a	97 ± 6
	F	19,2 ± 2,1 ^a	18,0 ± 1,2 ^a	94 ± 4
RM 8435	I	0,47 ± 0,01 ^b	0,42 ± 0,01 ^a	90 ± 2
	S	652 ± 6 ^a	650 ± 32 ^a	100 ± 6

nd: Não determinado; *LOQ.

A robustez do método foi avaliada pela variação de um dos parâmetros de execução do método: tempo de refluxo. A robustez de um método analítico é a capacidade do método em não ser afetado por pequenas variações nos parâmetros

de execução (INMETRO, 2020). Na Figura 13 são apresentadas as recuperações obtidas com tempos de refluxo de 5 e 10 minutos com um ensaio de adição aproximadamente cinco vezes o LOQ para Br, Cl, F e I, e 50% da concentração de S da amostra. Assim, a variação da etapa de refluxo, responsável por garantir a recuperação quantitativa dos analitos (FLORES *et al.*, 2004), pode ser um bom indicativo de robustez. Como pode ser observado na Figura 13, as concentrações de halogênios e enxofre obtidas com 5 ou 10 minutos de tempo de refluxo não diferiram significativamente (ANOVA/teste de Tukey, nível de confiança de 95%). Recuperações que variaram de 88 a 106% e RSDs inferiores a 9% foram obtidos.

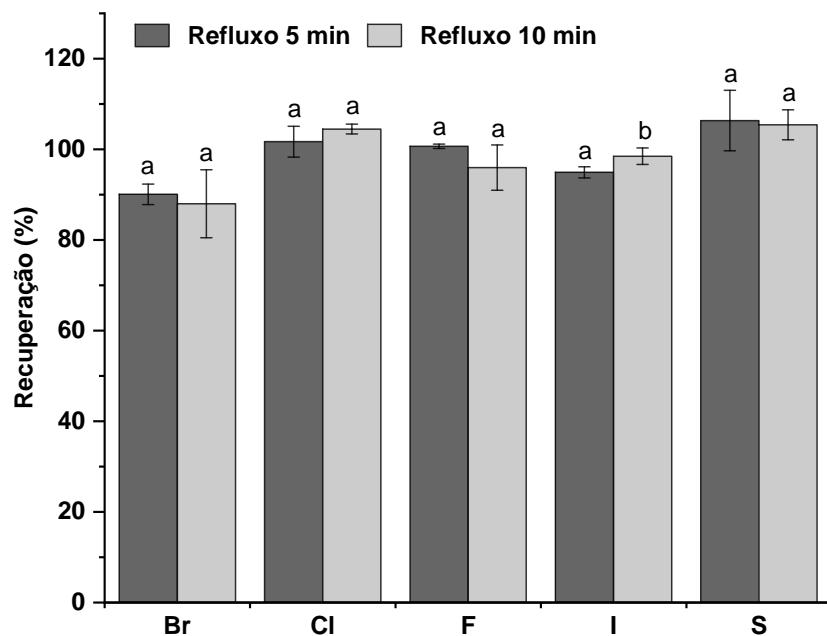


Figura 13. Recuperações obtidas após o preparo da amostra de máscara para cílios (MC1) por MIC (massa de amostra: 500 mg; solução absorvedora: NH_4OH 50 mmol L⁻¹) com 5 e 10 minutos de refluxo. Determinação por IC-CD-MS (média \pm desvio padrão, n=3). As barras indicam valores de SD. Letras iguais para o mesmo elemento não apresentam diferença estatística significativa ($p>0,05$) pelo teste de Tukey com significância de 95%.

A robustez do método proposto também foi avaliada para a técnica de determinação utilizada, a IC-CD-MS. Foi possível observar que variações nos parâmetros de tipo e concentração das soluções absorvedoras utilizadas, além de pequenas variações na faixa de pH destas soluções, não ocasionaram alterações nos tempos de retenção dos analitos, redução da resolução cromatográfica e aumento ou supressão da linha base, evidenciando a robustez da técnica de determinação utilizada.

5.4 Aplicação do método

Após a otimização do método e a obtenção de resultados adequados para os parâmetros de validação analítica avaliados, foi realizada a aplicação do método para a determinação de halogênios e enxofre em máscara para cílios e delineadores líquidos de diferentes marcas e cores. Os resultados obtidos para esta aplicação estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Concentrações de halogênios e enxofre em máscara para cílios e delineadores líquidos de diferentes cores, marcas e origens, obtidas após a decomposição das amostras (500 mg) por MIC utilizando NH_4OH 50 mmol L⁻¹ como solução absorvedora e determinação por IC-CD-MS (média ± desvio padrão, n=3).

Identificação	Cor	Marca	Concentração (mg kg ⁻¹)				
			Br	Cl	F	I	S
MC1	Preto	M4	< 1*	< 10*	< 3*	< 0,1*	183 ± 24
MC2	Verde	M2	< 1*	9764 ± 361	< 3*	0,6 ± 0,1	276 ± 7
MC3	Amarelo	M2	< 1*	1609 ± 96	< 3*	< 0,1*	211 ± 2
MC4	Lilás	M3	< 1*	141 ± 12	< 3*	0,5 ± 0,1	227 ± 43
MC5	Laranja	M3	< 1*	1015 ± 5	< 3*	0,4 ± 0,1	361 ± 40
MC6	Preto	M1	< 1*	382 ± 49	< 3*	< 0,1*	47 ± 13
MC7	Preto	M1	< 1*	87 ± 3	< 3*	< 0,1*	453 ± 44
D1	Preto	M1	< 1*	35 ± 4	25 ± 2	< 0,1*	290 ± 24
D2	Azul	M2	< 4 [‡]	544 ± 35	15 ± 1	39 ± 1	372 ± 44
D3	Laranja	M3	< 1*	1453 ± 72	18 ± 1	40 ± 3	470 ± 15
D4	Preto	M3	91 ± 5	< 15 [‡]	< 3*	< 0,1*	710 ± 23
D5	Verde cintilante	M4	< 1*	1124 ± 56	1132 ± 131	< 0,1*	43 ± 7
D6	Marrom cintilante	M5	< 1*	< 15 [‡]	233 ± 14	1,0 ± 0,2	30 ± 4

*LOD; [‡]LOQ

Conforme pode ser observado na Tabela 9, a concentração para os elementos Br (91 mg kg⁻¹), Cl (35 a 9764 mg kg⁻¹), F (15 a 1132 mg kg⁻¹), I (0,4 a 40 mg kg⁻¹) e S (30 a 710 mg kg⁻¹) variou em uma ampla faixa. Cabe destacar que o S foi o único elemento determinado em todas as amostras, o F foi determinado nas amostras que apresentaram os maiores teores de constituintes inorgânicos e a amostra de delineador líquido D4 foi a única que apresentou a concentração de Br acima do LOQ. As concentrações de halogênios e enxofre nas amostras analisadas não demonstra apresentar relação com o tipo de cosmético, máscara para cílios ou delineador líquido, ou com as diferentes marcas, dessa forma a presença desses elementos pode estar

relacionada principalmente aos agentes corantes e matérias-primas presentes nas formulações.

A presença de S nas amostras pode ser relacionado ao fato de que grande parte dos pigmentos orgânicos que são utilizados em cosméticos apresentam um ou mais grupos substituintes sulfonados (WEISZ *et al.*, 2018). Um dos processos de preparação de pigmentos para aplicação em cosméticos como os das classes fluoresceína, quinolina e trifenilmetano, envolve etapas como condensação dos materiais de partida, purificação do produto de condensação e introdução de grupos funcionais para aumentar a solubilidade do agente de coloração em água (sulfonação ou carboxilação) ou sua solubilidade em solventes orgânicos (halogenação, nitração ou alquilação) (RILEY, 2000; WEISZ *et al.*, 2018).

Durante a síntese de um pigmento impurezas podem ser produzidas, dependendo da pureza das matérias-primas utilizadas e das condições em que o processo tecnológico foi realizado, essas impurezas podem consistir em intermediários (compostos a partir dos quais um agente corante é direta ou indiretamente sintetizado), produtos de reações colaterais e cores subsidiárias (WEISZ *et al.*, 2018). Um exemplo são os pigmentos compostos por tetraclorofluoresceína (TFC), que podem apresentar algumas impurezas, incluindo o ácido tetracloroftálico do material de partida que não reagiu, que podem ser bromadas ou iodadas durante o processo de fabricação dos componentes principais halogenados e transportadas para o produto final (WEISZ *et al.*, 2018). A reação de síntese dos pigmentos de tetraclorofluoresceína halogenados são apresentados na Figura 14.

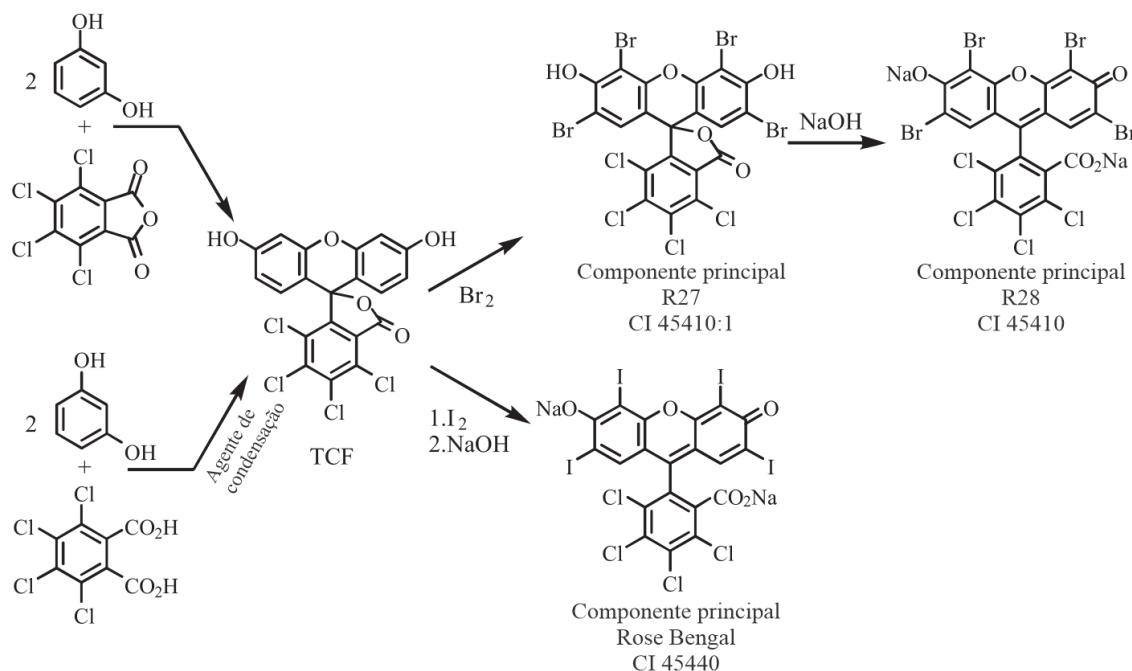


Figura 14. Esquema da síntese de pigmentos de tetraclorofluoresceína halogenada (adaptado de WEISZ *et al.*, 2018).

As concentrações de Cl e F já foram determinadas em outros tipos cosméticos para a região dos olhos. Borges *et al.* (2016) analisaram sete amostras de sombra para olhos de diferentes cores e encontraram concentrações de F que variaram de 800 a 2700 mg kg⁻¹ (BORGES *et al.*, 2016). No trabalho de Costa *et al.* (2019) amostras de sombra para olhos também foram analisadas, e a concentração de Cl variou de 589 a 2245 mg kg⁻¹ e a concentração de F variou de 759 a 988 mg kg⁻¹ nas amostras analisadas. A determinação de Cl e F também foi realizada em lápis para olhos, no trabalho de Mesko *et al.* (2019a) a concentração de Cl variou de < 37 a 758 mg kg⁻¹ e concentração de F variou de 12,4 a 327 mg kg⁻¹ (MESKO *et al.*, 2019a). Cabe destacar que nestes trabalhos as concentrações para Cl e F foram relacionadas aos agentes colorantes e outras matérias primas presentes nas formulações.

Cabe destacar que não existem legislações que estabeleçam limites para esses elementos em cosméticos aplicados na área dos olhos como a máscara para cílios e o delineador líquido. Desta maneira, a determinação de halogênios e S em uma ampla faixa de concentração, conforme observado na Tabela 9, ressalta a importância de estudos que avaliem a potencial toxicidade desses elementos e que possibilitem a determinação de limites de adição nas formulações que sejam seguros para a saúde humana.

5.5 Caracterização dos resíduos inorgânicos por microscopia eletrônica de varredura com espectroscopia por energia dispersiva

Na aplicação do método, algumas amostras de máscara para cílios e delineador líquido apresentaram resíduos inorgânicos remanescentes após a combustão por MIC. Assim, imagens e espectros de energia dispersiva foram obtidas por SEM-EDS para os resíduos inorgânicos remanescentes após a combustão de máscaras para cílios (Figura 15) e delineadores líquidos (Figura 16) sob as condições do método proposto.

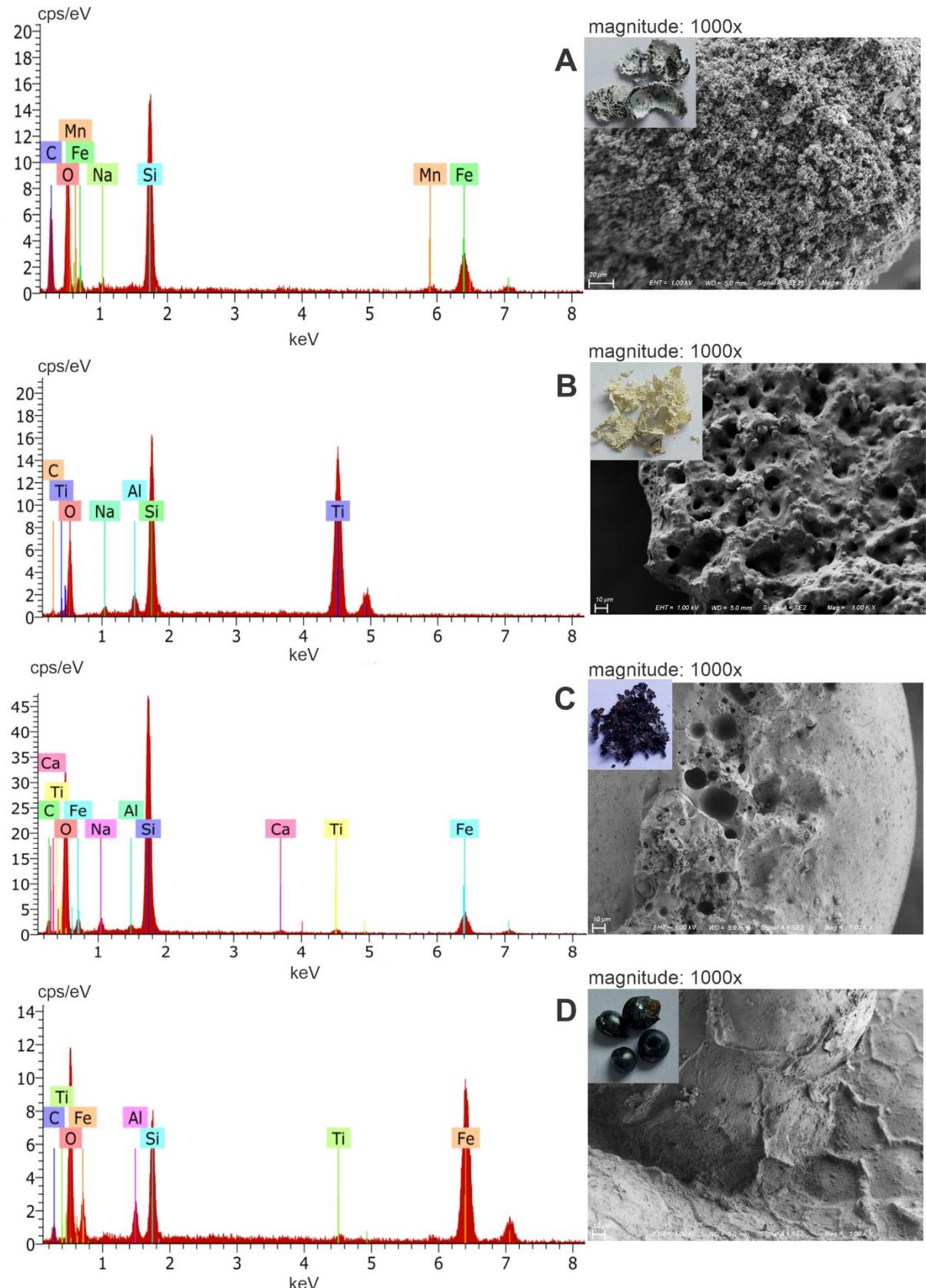


Figura 15. Imagens e espectros de energia dispersiva obtidos por SEM-EDS para os resíduos inorgânicos remanescentes após a combustão das amostras de máscara para cílios (A) MC3, (B) MC4, (C) MC6 e (D) MC7, sob as condições do método proposto.

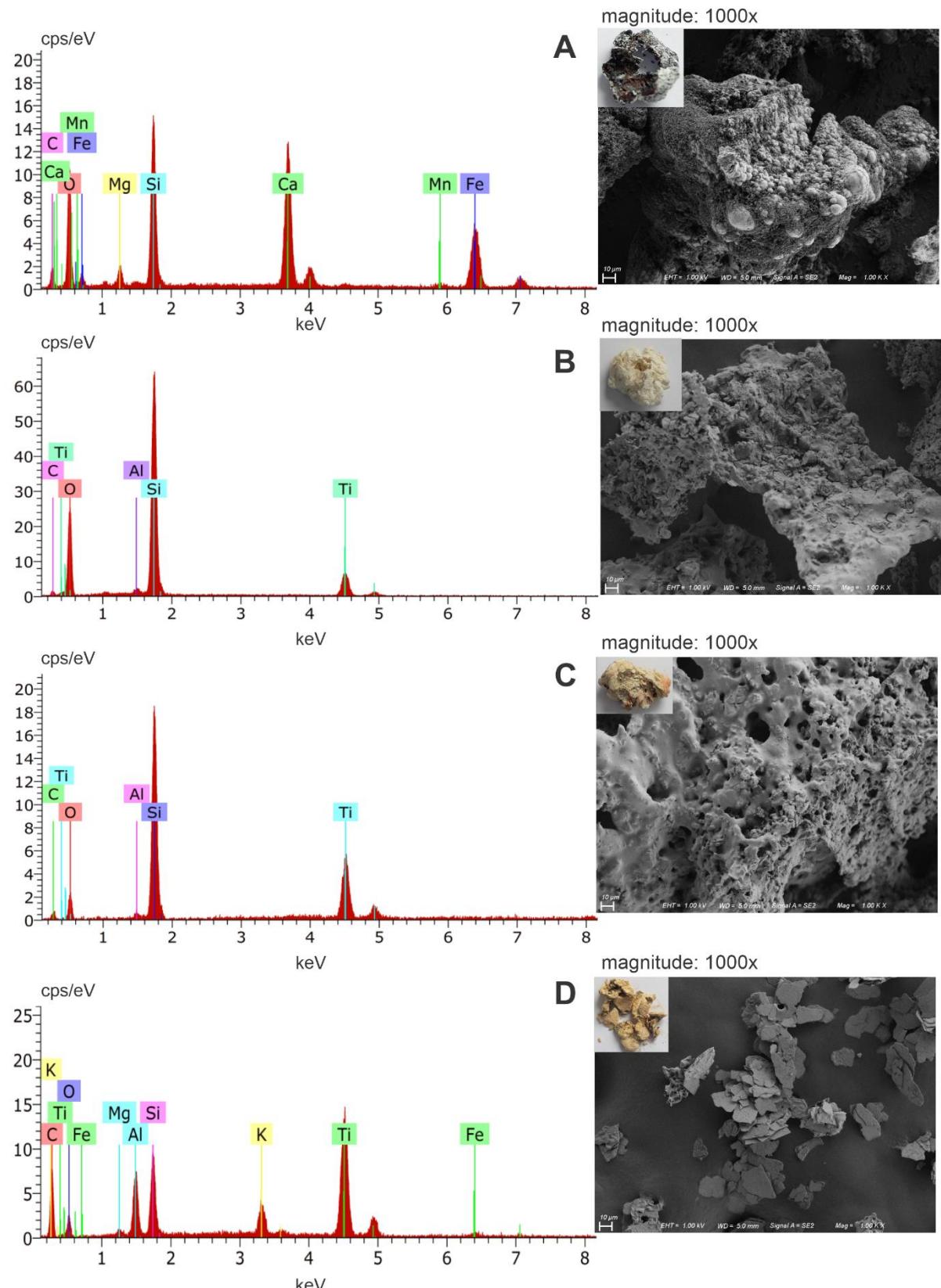


Figura 16. Imagens e espectros de energia dispersiva obtidos por SEM-EDS para os resíduos inorgânicos remanescentes após a combustão das amostras de delineador líquido (A) D1, (B) D2, (C) D3 e (D) D5, sob as condições do método proposto.

Conforme pode ser observado na Figura 15 e na Figura 16, os espectros de energia dispersiva indicaram a presença de elementos como titânio (Ti), Ferro (Fe), potássio (K), magnésio (Mg), alumínio (Al), manganês (Mn), sódio (Na) e silício (Si), que compõem a estrutura das micas e do talco, minerais da classe dos silicatos (CAVALCANTE; BALTAR; SAMPAIO, 2005; NAJJAR; BRIDGE, 2020; PONTES; ALMEIDA, 2005). A mica possui uma superfície lisa e lubrificada, e é adicionada na formulação de cosméticos para proporcionar brilho e melhorar a adesão, enquanto que o talco é um mineral conhecido por reduzir o atrito e por esta característica é utilizado para melhorar a fluidez e espalhabilidade dos cosméticos (NONOMURA, 2017).

Além disso, os resíduos inorgânicos que apresentaram coloração preta (Fig. 15A, C e D, e 16A) apresentaram os elementos Fe e Mn nos espectros de energia dispersiva, que podem ser associados a pigmentos coloridos como óxidos de ferro e violeta manganês (NONOMURA, 2017). Enquanto que os resíduos inorgânicos que apresentaram coloração branca (Fig. 15B e 16B e C), apresentaram espectros de energia dispersiva bastante similares, indicando a presença de elementos como Ti, Al e Si que podem ser relacionados a presença de pigmentos brancos como o dióxido de titânio, que quando adicionado em cosméticos costuma ser tratado com metais oxidados, como alumina ou zircônia, ou compostos orgânicos, como silicone, para prevenir efeitos adversos (NONOMURA, 2017). Alguns espectros (15C e 16A) indicam a presença de cálcio (Ca), elemento que pode ser proveniente do carbonato de cálcio adicionado em cosméticos para absorver a oleosidade e aumentar a durabilidade dos efeitos do cosmético (NONOMURA, 2017).

Destaca-se que a amostra de delineador líquido D5 (verde cintilante) (Fig. 16D) apresentou morfologia de superfície na forma de escamas cortadas sem precisão, o que pode indicar que o efeito cintilante do cosmético é proveniente de um pigmento perolado e não *glitter* (NAJJAR; BRIDGE, 2020; RILEY, 2000). Partículas de mica semelhantes a escamas com estruturas planas, formas irregulares e índice de refração alto têm sido utilizadas para promover brilho perolado em cosméticos (NONOMURA, 2017). Além disso, para replicar as cores, a superfície da mica plana é revestida com dióxido de titânio ou óxido de ferro (NONOMURA, 2017; RILEY, 2000). A presença de Mg no espectro pode indicar que se trata de um substrato de mica sintética e não natural (NAJJAR; BRIDGE, 2020).

Um estudo que utilizou a análise direta por SEM-EDS para caracterização de pigmentos em cosméticos indicou a presença de elementos como os halogênios e o enxofre nos espectros de energia dispersiva (NAJJAR; BRIDGE, 2020). Entretanto, no presente trabalho, pode-se verificar que os espectros obtidos para os resíduos inorgânicos remanescentes após a combustão das amostras de máscara para cílios e delineador líquido não indicaram a presença destes elementos. Isso pode ser um indicativo de que o método proposto foi capaz de promover a volatilização quantitativa dos halogênios e enxofre provenientes da fração inorgânica destes cosméticos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O método proposto para a determinação de halogênios e enxofre em máscara para cílios e delineador líquido utilizando a MIC associada à IC-CD-MS se mostrou uma ferramenta extremamente adequada. O método desenvolvido apresentou parâmetros de validação analítica como linearidade, seletividade, exatidão, precisão e robustez satisfatórios, além da minimização do consumo de reagentes, que permitiram a obtenção de baixos valores de brancos analíticos e LODs e LOQs adequados e mais baixos que os reportados na literatura. Além de permitir o uso de uma solução alcalina diluída como solução absorvedora, compatível com as principais técnicas de determinação e que contribui para a minimização do consumo de reagentes. A MIC quando comparada a outros métodos de combustão, apresenta elevada frequência de análise e redução da geração de resíduos.

As concentrações de halogênios e enxofre nas amostras máscara para cílios e delineador líquido avaliadas foram relativamente elevadas e apresentaram uma ampla faixa variação, similares às concentrações encontradas em outros estudo que avaliaram amostras de cosméticos. Tendo em vista que não existe legislação que apresente limites para esses elementos em formulações cosméticas, os resultados obtidos neste trabalho podem servir como uma informação para ressaltar a importância do desenvolvimento de estudos que avaliem a potencial toxicidade desses elementos, possibilitando determinar limites de adição nas formulações de forma que sejam seguros para a saúde humana, principalmente para cosméticos de aplicação em áreas de alta absorção como os olhos. Cabe destacar que este é o primeiro método desenvolvido para a determinação de halogênios e enxofre em cosméticos, e é o primeiro método utilizando a MIC como método de preparo de amostras para a subsequente determinação destes elementos em cosméticos semissólidos como a máscara para cílios e o delineador líquido.

REFERÊNCIAS

ABIHPEC. Panorama do Setor de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos - Atualização abril 2021. 2021. Disponível em: https://abihpec.org.br/site2019/wp-content/uploads/2021/05/Panorama_do_Setor_Atualizado_Abril-Rev3.pdf. Acesso em: 4 jun. 2021.

ANTON PAAR. Microwave Reaction System for Sample Preparation. 2019. Disponível em: https://www.anton-paar.com/?eID=documentsDownload&document=24458&L=1&fbclid=IwAR0S76lG9N-BteOEh0M48_R1HfYyrB6nld3htTgPk-vCof8dfMAXvPG_kzw. Acesso em: 28 jul. 2021.

ANVISA. Portaria nº 296, de 16 de abril de 1998. 1998. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29PRT_295_1998.pdf/0150d3f4-7510-42c7-8834-6c543ea212e8. Acesso em: 27 mar. 2020.

ANVISA. Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos. 1. ed. Brasília: ANVISA, 2007. *E-book*. Disponível em: https://www.crq4.org.br/downloads/guia_cosmetico.pdf

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 03, de 18 de janeiro de 2012. 2012. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_03_2012_.pdf/95b6b4b1-2209-477e-8c8a-d98d19cb18be. Acesso em: 27 mar. 2020.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 7, de 10 de fevereiro de 2015. 2015. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2867685/RDC_07_2015_.pdf/. Acesso em: 25 mar. 2020.

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 83, de 17 de junho de 2016. 2016. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2859796/RDC_83_2016_.pdf/940b7b9d-9806-429e-ae11-f8ea0a375bd3. Acesso em: 13 abr. 2020.

ANVISA. Nomenclatura de ingredientes. 2020a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/cosmeticos/nomenclatura-de-ingredientes>. Acesso em: 5 set. 2021.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 432, de 4 de novembro de 2020. 2020b. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2959455/RDC_432_2020_.pdf/3f062389-7d5a-4717-8112-b1139c62c43d. Acesso em: 4 jun. 2021.

ARSHAD, H.; MEHMOOD, M. Z.; SHAH, M. H.; ABBASI, A. M. Evaluation of heavy metals in cosmetic products and their health risk assessment. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 28, n. 7, p. 779–790, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.05.006>

ATSDR. **Sulfur trioxide (SO₃) and Sulfuric acid**. 1999. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tfacts117.pdf>. Acesso em: 11 maio. 2020.

ATSDR. **Toxicological Profile for Fluorides, Hydrogen Fluoride, and Fluorine**. 2003. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tfacts11.pdf>. Acesso em: 11 maio. 2020.

ATSDR. **Toxicological Profile for Iodine**. 2004. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tfacts158.pdf>. Acesso em: 11 maio. 2020.

ATSDR. **Toxicological Profile for Chlorine**. 2007. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tfacts172.pdf>. Acesso em: 11 maio. 2020.

AUMOND, S.; BITTON, E. The eyelash follicle features and anomalies: A review. **Journal of Optometry**, v. 11, n. 4, p. 211–222, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.optom.2018.05.003>

BARRON, L.; GILCHRIST, E. Ion chromatography-mass spectrometry: A review of recent technologies and applications in forensic and environmental explosives analysis. **Analytica Chimica Acta**, v. 806, p. 27–54, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2013.10.047>

BAYSAL, A.; AKMAN, S. A practical method for the determination of sulphur in coal samples by high-resolution continuum source flame atomic absorption spectrometry. **Talanta**, v. 85, n. 5, p. 2662–2665, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.08.038>

BILAL, M.; IQBAL, H. M. N. An insight into toxicity and human-health-related adverse consequences of cosmeceuticals — A review. **Science of The Total Environment**, v. 670, p. 555–568, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.261>

BIZZI, C. A.; CRUZ, S. M.; SCHMIDT, L.; BURROW, R. A.; BARIN, J. S.; PANIZ, J. N. G.; FLORES, E. M. M. Maxwell–Wagner Effect Applied to Microwave-Induced Self-Ignition: A Novel Approach for Carbon-Based Materials. **Analytical Chemistry**, v. 90, n. 7, p. 4363–4369, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b03731>

BOCCA, B.; PINO, A.; ALIMONTI, A.; FORTE, G. Toxic metals contained in cosmetics: A status report. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 68, n. 3, p. 447–467, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.02.003>

BORGES, A. R.; DUARTE, Á. T.; POTES, M. L.; SILVA, M. M.; VALE, M. G. R.; WELZ, B. Fluorine in eye shadow: Development of method using high-resolution continuum source graphite furnace molecular absorption spectrometry via calcium mono-fluoride with direct solid sample introduction. **Microchemical Journal**, v. 124, p. 410–415, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2015.09.025>

CAVALCANTE, P. M. T.; BALTAR, C. A. M.; SAMPAIO, J. A. Mica. *In: Rochas Minerais Industriais*. 1. ed. Rio de Janeiro: CETEM, 2005. p. 531–543.

CHAUHAN, A.; CHAUHAN, C. Emerging trends of nanotechnology in beauty solutions: A review. **Materials Today: Proceedings**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.04.378>. Acesso em: 7 set. 2021.

CHEN, X.; SULLIVAN, D. A.; SULLIVAN, A. G.; KAM, W. R.; LIU, Y. Toxicity of cosmetic preservatives on human ocular surface and adnexal cells. **Experimental Eye Research**, v. 170, p. 188–197, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.02.020>

COELHO JUNIOR, G. S. **Desenvolvimento de métodos para a determinação de halogênios e enxofre em cogumelos comestíveis**. 2018. Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciência Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2018.

COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. **Fundamentos de cromatografia**. 1. ed. Campinas: Editora da UNICAMP, 2006.

COSMETICSINFO. **Mascara**. 2021a. Disponível em: <https://cosmeticsinfo.org/products/mascara>. Acesso em: 20 abr. 2021.

COSMETICSINFO. **Eyeliner**. 2021b. Disponível em: <https://cosmeticsinfo.org/products/eyeliner>. Acesso em: 20 abr. 2021.

COSTA, V. C. **Desenvolvimento de métodos para a determinação de As, Cd, Cl, Cr, F, Ni e Pb em cosméticos usados para maquiagem**. 2017. Tese (Doutorado em Química) - Centro de Ciência Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2017.

COSTA, V. C.; PEREIRA, R. M.; MELLO, J. E.; BRUM, J. R.; PICOLOTO, R. S.; MESKO, M. F. Indirect determination of chlorine and fluorine in eye shadow by ion chromatography after an eco-friendly sample preparation method based on combustion reaction. **Microchemical Journal**, v. 150, n. April, p. 104–125, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104125>

CRUZ, S. M.; TIRK, P.; DALLA NORA, F. M.; SCHMIDT, L.; WILTSCHE, H.; BIZZI, C. A.; KNAPP, G.; FLORES, E. M. M. Feasibility of sulfur determination in diesel oil by inductively coupled plasma optical emission spectrometry after microwave-induced combustion using flame retardant. **Fuel**, v. 160, p. 108–113, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2015.07.069>

DORATO, S. General Concepts: Current Legislation on Cosmetics in Various Countries. *In: Analysis of Cosmetic Products*. 2. ed. [S. I.]: Elsevier, 2018. p. 3–37. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63508-2.00001-1>

DRAELOS, Z. D. Cosmetics and skin care products. **Dermatologic Clinics**, v. 18, n. 4, p. 557–559, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(05\)70206-0](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(05)70206-0)

DRAELOS, Z. D. Special considerations in eye cosmetics. **Clinics in Dermatology**, v. 19, n. 4, p. 424–430, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0738-081X\(01\)00204-8](https://doi.org/10.1016/S0738-081X(01)00204-8)

DRAELOS, Z. D. Cosmeceuticals. **Dermatologic Clinics**, v. 37, n. 1, p. 107–115, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.07.001>. Acesso em: 7 set. 2021.

DRAIZE, J. H.; WOODARD, G.; CALVERY, H. O. Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 82, n. 3, p. 377–390, 1944.

ENDERS, M. S. P.; DE SOUZA, J. P.; BALESTRIN, P.; MELLO, P. D. A.; DUARTE, F. A.; MULLER, E. I. Microwave-induced combustion of high purity nuclear flexible graphite for the determination of potentially embrittling elements using atomic spectrometric techniques. **Microchemical Journal**, v. 124, p. 321–325, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2015.09.015>

EU. Council Directive 76/768/EEC of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products. 1976. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1976L0768:20070508:EN:PDF>. Acesso em: 27 abr. 2020.

EU. Regulation (EC) № 1223/2009 of the european parliament and of the council. 2009. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R1223-20191218&from=EN>. Acesso em: 27 abr. 2020.

FDA. Use of certain halogenated salicylanilides as ingredients in cosmetic products. 1975. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=700.15>. Acesso em: 23 abr. 2020.

FLORES, E. M. M. Microwave-Assisted Sample Preparation for Trace Element Analysis. [S. I.]: Elsevier, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/C2011-0-07136-3>

FLORES, E. M. M.; BARIN, J. S.; PANIZ, J. N. G.; MEDEIROS, J. A.; KNAPP, G. Microwave-Assisted Sample Combustion: A Technique for Sample Preparation in Trace Element Determination. **Analytical Chemistry**, v. 76, n. 13, p. 3525–3529, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ac0497712>

FLORES, E. M. M.; MELLO, P. A.; KRZYZANIAK, S. R.; CAUDURO, V. H.; PICOLOTO, R. S. Challenges and trends for halogen determination by inductively coupled plasma mass spectrometry: A review. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, p. e8727, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rcm.8727>

FLORES, E. M. M.; PICOLOTO, R. S. Microwave-Induced Combustion. *In: Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*. 3. ed. [S. l.]: Elsevier, 2018. p. 98–109. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14319-7>

FLOWERS, P.; THEOPOLD, K.; LANGLEY, R.; ROBINSON, W. R. **Chemistry 2e**. 2. ed. Houston: OpenStax, 2019.

GROSS, J. H. Electrospray Ionization. *In: Mass Spectrometry*. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 721–778. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-54398-7_12

HADDAD, P. R.; NESTERENKO, P. N.; BUCHBERGER, W. Recent developments and emerging directions in ion chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 1184, n. 1–2, p. 456–473, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.10.022>

HOSOI, J.; KOYAMA, J.; OZAWA, T. New Aspects of Cosmetics and Cosmetic Science. *In: Cosmetic Science and Technology*. [S. l.]: Elsevier, 2017. p. 87–100. E-book. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802005-0.00005-7>. Acesso em: 5 fev. 2020.

INMETRO. **Orientação sobre validação de métodos analíticos - DOQ-CGCRE-008**. 2020. Disponível em: http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/CGCRE/DOQ/DOQ-CGCRE-8_05.pdf. Acesso em: 16 ago. 2020.

KARU, N.; DICINOSKI, G. W.; HADDAD, P. R. Use of suppressors for signal enhancement of weakly-acidic analytes in ion chromatography with universal detection methods. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 40, p. 119–132, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.07.019>

KLIGMAN, A. M.; EPSTEIN, W. Updating the maximization test for identifying contact allergens. **Contact Dermatitis**, v. 1, n. 4, p. 231–239, 1975. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1975.tb05389.x>

KONTOZOVA-DEUTSCH, V.; KRATA, A.; DEUTSCH, F.; BENCS, L.; VAN GRIEKEN, R. Efficient separation of acetate and formate by ion chromatography: Application to air samples in a cultural heritage environment. **Talanta**, v. 75, n. 2, p. 418–423, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2007.11.025>

KRISHNA, M. V. B.; RAO, S. V.; MURTHY, V. S. N.; KARUNASAGAR, D. A simple UV-photolysis digestion method for the determination of fluoride in fluorine-containing drugs by ion-selective electrode and spectrophotometry techniques. **Analytical Methods**, v. 4, n. 6, p. 1565–1572, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c2ay05718b>

KRUG, F. J. **Métodos de preparo de amostras para análise elementar**. 2. ed. São Paulo: EditSBQ, 2016.

KRZYZANIAK, S. R.; SANTOS, R. F.; DALLA NORA, F. M.; CRUZ, S. M.; FLORES, E. M. M.; MELLO, P. A. Determination of halogens and sulfur in high-purity polyimide by IC after digestion by MIC. **Talanta**, v. 158, p. 193–197, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.05.032>

KURNIAWAN, S. B.; SAID, N. S. M.; IMRON, M. F.; ABDULLAH, S. R. S. Microplastic pollution in the environment: Insights into emerging sources and potential threats. **Environmental Technology & Innovation**, v. 23, p. 101790, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eti.2021.101790>

LAGUNA, C.; DE LA CUADRA, J.; MARTÍN-GONZÁLEZ, B.; ZARAGOZA, V.; MARTÍNEZ-CASIMIRO, L.; ALEGRE, V. Dermatitis alérgica de contacto por cosméticos. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 100, n. 1, p. 53–60, 2009. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(09\)70057-2](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(09)70057-2)

LAVILLA, I.; CABALEIRO, N.; BENDICHO, C. Main Chemical Contaminants in Cosmetics. In: **Analysis of Cosmetic Products**. Second ed. Vigo: Elsevier, 2018. p. 331–383. E-book. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63508-2.00014-X>

LUM, T.-S.; SZE-YIN LEUNG, K. Strategies to overcome spectral interference in ICP-MS detection. **Journal of Analytical Atomic Spectrometry**, v. 31, n. 5, p. 1078–1088, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C5JA00497G>

MALIK, A.; CLAOUÉ, C. Transport and interaction of cosmetic product material within the ocular surface: Beauty and the beastly symptoms of toxic tears. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 35, n. 6, p. 247–259, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clae.2012.07.005>

MARZULLI, F. N.; MAIBACH, H. I. The use of graded concentrations in studying skin sensitizers: Experimental contact sensitization in man. **Food and Cosmetics Toxicology**, v. 12, n. 2, p. 219–227, 1974. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0015-6264\(74\)90367-8](https://doi.org/10.1016/0015-6264(74)90367-8)

MELLO, J. E.; NOVO, D. L. R.; COELHO JUNIOR, G. S.; SCAGLIONI, P. T.; MESKO, M. F. A Green Analytical Method for the Multielemental Determination of Halogens and Sulfur in Pet Food. **Food Analytical Methods**, v. 13, n. 1, p. 131–139, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12161-019-01549-w>

MELLO, P. A.; BARIN, J. S.; DUARTE, F. A.; BIZZI, C. A.; DIEHL, L. O.; MULLER, E. I.; FLORES, E. M. M. Analytical methods for the determination of halogens in bioanalytical sciences: a review. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 405, n. 24, p. 7615–7642, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7077-9>

MENDES, A. L. G.; NASCIMENTO, M. S.; PICOLOTO, R. S.; FLORES, E. M. M.; MELLO, P. A. A sample preparation method for fluoride detection by potentiometry with ion-selective electrode in medicinal plants. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 231, n. January, p. 109459, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2020.109459>

MESKO, M. F. **Determinação de halogênios em carvão, coque petroquímico e alimentos após combustão iniciada por microondas**. 2008. Tese (Doutorado em Química) - Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2008.

MESKO, M. F.; BALBINOT, F. P.; SCAGLIONI, P. T.; NASCIMENTO, M. S.; PICOLOTO, R. S.; DA COSTA, V. C. Determination of halogens and sulfur in honey: a green analytical method using a single analysis. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 412, n. 24, p. 6475–6484, 2020 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02636-2>

MESKO, M. F.; COSTA, V. C.; PEREIRA, R. M.; HARTWIG, C. A. Chlorine and Fluorine Determination in Eye-Pencil: Development of an Eco-Friendly Sample Preparation Method for Ion Chromatography Analysis. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 10, p. 2191–2198, 2019 a. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20190113>

MESKO, M. F.; COSTA, V. C.; PICOLOTO, R. S.; BIZZI, C. A.; MELLO, P. A. Halogen determination in food and biological materials using plasma-based techniques: challenges and trends of sample preparation. **Journal of Analytical Atomic Spectrometry**, v. 31, n. 6, p. 1243–1261, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C5JA00488H>

MESKO, M. F.; LA ROSA NOVO, D.; RONDAN, F. S.; PEREIRA, R. M.; COSTA, V. C. Sample preparation of lipstick for further Cd and Pb determination by ICP-MS: is the use of complexing acids really necessary? **Journal of Analytical Atomic Spectrometry**, v. 32, n. 9, p. 1780–1788, 2017 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C7JA00139H>

MESKO, M. F.; NOVO, D. L. R.; COSTA, V. C.; HENN, A. S.; FLORES, E. M. M. Toxic and potentially toxic elements determination in cosmetics used for make-up: A critical review. **Analytica Chimica Acta**, v. 1098, p. 1–26, 2020 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.11.046>

MESKO, M. F.; PEREIRA, R. M.; SCAGLIONI, P. T.; NOVO, D. L. R. Single analysis of human hair for determining halogens and sulfur after sample preparation based on combustion reaction. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 411, n. 19, p. 4873–4881, 2019 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00216-019-01733-1>

MESKO, M. F.; TEOTONIO, A. C.; TEIXEIRA OLIVEIRA, D. T.; ROSA NOVO, D. La; COSTA, V. C. A feasible method for indirect quantification of L-T 4 in drugs by iodine determination. **Talanta**, v. 166, p. 223–227, 2017 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.01.039>

MESKO, M. F.; TORALLES, I. G.; COELHO JUNIOR, G. S.; RONDAN, F. S.; COSTA, V. C.; HARTWIG, C. A.; SCAGLIONI, P. T. Ion chromatography coupled to mass spectrometry as a powerful technique for halogens and sulfur determination in egg powder and its fractions. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, p. 0–3, 2020 c. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rcm.8775>

MURUBE, J. Ocular Cosmetics in Ancient Times. **The Ocular Surface**, v. 11, n. 1, p. 2–7, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2012.09.003>

NAGENDRAN, S. T.; ALI, M. J.; DOGRU, M.; MALHOTRA, R. Complications and Adverse Effects of Periocular Aesthetic Treatments. **Survey of Ophthalmology**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.04.009>. Acesso em: 6 set. 2021.

NAJJAR, K.; BRIDGE, C. M. SEM-EDS analysis and characterization of glitter and shimmer cosmetic particles. **Forensic Science International**, v. 317, p. 110527, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110527>. Acesso em: 14 ago. 2021.

NASCIMENTO, M. S.; MENDES, A. L. G.; HENN, A. S.; PICOLOTO, R. S.; MELLO, P. A.; FLORES, E. M. M. Accurate determination of bromine and iodine in medicinal plants by inductively coupled plasma-mass spectrometry after microwave-induced combustion. **Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy**, v. 138, p. 58–63, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sab.2017.10.009>

NOHYNEK, G. J.; ANTIGNAC, E.; RE, T.; TOUTAIN, H. Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 243, n. 2, p. 239–259, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.12.001>

NONOMURA, Y. Powders and Inorganic Materials. In: **Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications**. [S. I.]: Elsevier, 2017. p. 223–229. E-book. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802005-0.00014-8>. Acesso em: 14 ago. 2021.

NOVO, D. L. R.; MELLO, J. E.; RONDAN, F. S.; HENN, A. S.; MELLO, P. A.; MESKO, M. F. Bromine and iodine determination in human saliva: Challenges in the development of an accurate method. **Talanta**, v. 191, p. 415–421, 2019 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.08.081>

NOVO, D. L. R.; PEREIRA, R. M.; HARTWIG, C. A.; SANTOS, C. M. M.; MESKO, M. F. A selective volatilization method for determination of chloride and sulfate in calcium carbonate pharmaceutical raw material and commercial tablets. **Talanta**, v. 181, n. November 2017, p. 440–447, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.01.040>

NOVO, D. L. R.; PEREIRA, R. M.; HENN, A. S.; COSTA, V. C.; MORAES FLORES, E. M.; MESKO, M. F. Are there feasible strategies for determining bromine and iodine in human hair using interference-free plasma based-techniques? **Analytica Chimica Acta**, v. 1060, p. 45–52, 2019 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.01.032>

NUNES, T. S.; MULLER, C. C.; BALESTRIN, P.; MULLER, A. L. H.; MESKO, M. F.; MELLO, P. D. A.; MULLER, E. I. Determination of chlorine and sulfur in high purity flexible graphite using ion chromatography (IC) and inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP OES) after pyrohydrolysis sample preparation. **Analytical Methods**, v. 7, n. 5, p. 2129–2134, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C4AY02714K>

O'DONOGHUE, M. N. EYE COSMETICS. **Dermatologic Clinics**, v. 18, n. 4, p. 633–639, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(05\)70214-X](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(05)70214-X)

PARISH, L. C.; CRISSEY, J. T. Cosmetics: A historical review. **Clinics in Dermatology**, v. 6, n. 3, p. 1–4, 1988. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0738-081X\(88\)90024-7](https://doi.org/10.1016/0738-081X(88)90024-7)

PARK, M. E.; ZIPPIN, J. H. Allergic Contact Dermatitis to Cosmetics. **Dermatologic Clinics**, v. 32, n. 1, p. 1–11, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.det.2013.09.006>

PENG, B.-X.; WU, D.-S. Simultaneous Rapid Determination of Halogens in Clay Using Pyrohydrolysis Combined with Ion Chromatography. **Chinese Journal of Analytical Chemistry**, v. 41, n. 10, p. 1499–1504, 2013. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1872-2040\(13\)60683-0](https://doi.org/10.1016/S1872-2040(13)60683-0)

PENG, B.-X.; WU, D.; LAI, J.; XIAO, H.; LI, P. Simultaneous determination of halogens (F, Cl, Br, and I) in coal using pyrohydrolysis combined with ion chromatography. **Fuel**, v. 94, p. 629–631, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2011.12.011>

PEREIRA, J. S. F.; MOREIRA, C. M.; ALBERS, C. N.; JACOBSEN, O. S.; FLORES, E. M. M. Determination of total organic halogen (TOX) in humic acids after microwave-induced combustion. **Chemosphere**, v. 83, n. 3, p. 281–286, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.12.068>

PEREIRA, L. G. F. Cosméticos e Formulações. In: **Formulações cosméticas**. 1. ed. Mococa: Biblioteca Nacional, 2014. p. 22–23.

PEREIRA, L. S. F.; BIZZI, C. A.; SCHMIDT, L.; MESKO, M. F.; BARIN, J. S.; FLORES, E. M. M. Evaluation of nitrates as igniters for microwave-induced combustion: understanding the mechanism of ignition. **RSC Advances**, v. 5, n. 13, p. 9532–9538, 2015 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C4RA12554A>

PEREIRA, L. S. F.; IOP, G. D.; NASCIMENTO, M. S.; DIEHL, L. O.; BIZZI, C. A.; BARIN, J. S.; FLORES, E. M. M. Alternative Igniters Based on Oxidant Salts for Microwave-Induced Combustion Method. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 27, n. 3, p. 526–533, 2015 b. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150280>

PEREIRA, R. M.; COSTA, V. C.; HARTWIG, C. A.; PICOLOTO, R. S.; FLORES, E. M. M.; DUARTE, F. A.; MESKO, M. F. Feasibility of halogen determination in noncombustible inorganic matrices by ion chromatography after a novel volatilization method using microwave-induced combustion. **Talanta**, v. 147, p. 76–81, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.09.031>

PONTES, I. F.; ALMEIDA, S. L. M. **Talco**. In: **Rochas e Minerais Industriais**. 1. ed. Rio de Janeiro: CETEM, 2005. p. 607–628.

RAWLINS, R. Teething on Toxins: In Search of Regulatory Solutions for Toys and Cosmetics. **Fordham Environmental Law Journal**, v. 20, n. 1, p. 1–50, 2009.

RILEY, P. Colouring materials used in decorative cosmetics and colour matching. In: BUTLER, H. (org.). **Poucher's Perfumes, Cosmetics and Soaps**. 10. ed. [S. I.]: Kluwer Academic Publishers, 2000. p. 151–165.

RONDAN, F. S.; COELHO JUNIOR, G. S.; PEREIRA, R. M.; HENN, A. S.; MULLER, E. I.; MESKO, M. F. A versatile green analytical method for determining chlorine and sulfur in cereals and legumes. **Food Chemistry**, v. 285, p. 334–339, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.01.169>

RONDAN, F. S.; HARTWIG, C. A.; NOVO, D. L. R.; MORAES, D. P.; CRUZ, S. M.; MELLO, P. A.; MESKO, M. F. Ultra-trace determination of bromine and iodine in rice by ICP-MS after microwave-induced combustion. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 66, n. December 2016, p. 199–204, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.12.023>

SALVADOR, A.; CHISVERT, A. (org.). **Analysis of Cosmetic Products**. 2. ed. Valencia: Elsevier, 2017. E-book. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/C2014-0-00920-3>

SANZ RODRIGUEZ, E.; PLUMMER, C.; NATION, M.; MOY, A.; CURRAN, M.; HADDAD, P. R.; PAULL, B. Sub-1 mL sample requirement for simultaneous determination of 17 organic and inorganic anions and cations in Antarctic ice core samples by dual capillary ion chromatography. **Analytica Chimica Acta**, v. 1063, p. 167–177, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.02.014>

SILVA, J.; IOP, G.; PEREIRA, R.; MESKO, M.; DIEHL, L.; FLORES, E.; MELLO, P. Halogen Determination in Polymeric Waste of Electrical and Electronic Equipment: Overcoming Limitations in Sample Preparation. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 11, p. 2334–2343, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20190137>

SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Fundamentos de química analítica**. 9. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2018.

THIBAUT, S.; DE BECKER, E.; CAISEY, L.; BARAS, D.; KARATAS, S.; JAMMAYRAC, O.; PISELLA, P. J.; BERNARD, B. A. Human eyelash characterization. **British Journal of Dermatology**, v. 162, n. 2, p. 304–310, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09487.x>

TIRUMALESH, K. Simultaneous determination of bromide and nitrate in contaminated waters by ion chromatography using amperometry and absorbance detectors. **Talanta**, v. 74, n. 5, p. 1428–1434, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2007.09.021>

TJABADI, E.; MKETO, N. Recent developments for spectrometric, chromatographic and electroanalytical determination of the total sulphur and halogens in various matrices. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 118, p. 207–222, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.05.033>

TORALLES, I. G. **Desenvolvimento de Método para a Determinação de Halogênios e Enxofre em Ovo Integral Desidratado e suas Frações**. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências - Bioquímica e Bioprospecção) - Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2015.

UZHEL, A. S.; ZATIRAKHA, A. V.; SMOLENKOV, A. D.; SHPIGUN, O. A. Quantification of inorganic anions and organic acids in apple and orange juices using novel covalently-bonded hyperbranched anion exchanger with improved selectivity. **Journal of Chromatography A**, v. 1567, p. 130–135, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.06.065>

WANG, Z.; DINH, D.; SCOTT, W. C.; WILLIAMS, E. S.; CIARLO, M.; DELEO, P.; BROOKS, B. W. Critical review and probabilistic health hazard assessment of cleaning product ingredients in all-purpose cleaners, dish care products, and laundry care products. **Environment International**, v. 125, n. January, p. 399–417, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.079>

WEISZ, A.; MILSTEIN, S. R.; SCHER, A. L.; HEPP, N. M. Colouring Agents in Cosmetics. In: **Analysis of Cosmetic Products**. [S. l.]: Elsevier, 2018. p. 123–157. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63508-2.00007-2>

WELLER, M.; OVERTON, T.; ROURKE, J.; ARMSTRONG, F. **Química inorgânica**. 6. ed. Porto Alegre: Bookman, 2017.

WHO. **Dermal Absorption**. [S. l.]: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2006. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43542>.

ZIRWAS, M. J. Contact Dermatitis to Cosmetics. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 56, n. 1, p. 119–128, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8717-9>. Acesso em: 6 set. 2021.