

Artigo científico

DETERMINAÇÃO COLORIMÉTRICA DO TEOR DE FERRO EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS UTILIZANDO A CÂMERA DE UM SMARTPHONE ASSOCIADA A APLICATIVOS DE MEDIÇÃO DE CORES

Colorimetric determination of iron content in pharmaceutical formulations using a smartphone camera associated with color measurement applications

dos Santos, S. D. C.¹; Cruz, K. M. G.¹; Costa, R.¹; Gonçalves, I. M.¹; Lima, R. C. C.¹; de Oliveira, S. M.¹; Mello, A. A.¹; da Luz, E. R.^{1*}

¹Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), CEP: 26530-060, Nilópolis, Rio de Janeiro, Brasil.

Submetido em: 05.11.2021; Aceito em: 11.12.2021; Publicado em: 23.12.2021.

***Autor para correspondência:** Elaine Rocha da Luz (elaine.luz@ifrj.edu.br)

Resumo: O uso de smartphones associados a aplicativos de medição de cores como ferramenta analítica é uma realidade nos dias de hoje, destacando-se a alta acessibilidade e praticidade. O ferro é um nutriente essencial disponível como suplemento devido ao seu uso no tratamento da anemia. O ácido salicílico e os íons Fe^{3+} formam um complexo de coloração violácea, com λ_{max} em 525 nm, o que permite a determinação espectrofotométrica do teor de ferro a partir deste cromóforo. Este artigo relata um método simples, rápido e de baixo custo que usa medidas colorimétricas com a câmera de um smartphone para quantificação de ferro em formulação farmacêutica. Comprimidos mastigáveis de ferripolimaltose foram usados como conjunto de previsão para quantificação de ferro. Com a medida do parâmetro G, do modelo de cores RGB, foram obtidos resultados bastante satisfatórios: desvio padrão relativo igual a 9% e recuperação de 104%, e nenhuma diferença estatística foi observada a um nível de confiança de 95% entre o conteúdo de ferro estimado pelo método proposto e o método espectrofotométrico de referência.

Palavras-chave: espectrofotometria, ferro, smartphone.

Abstract: The use of smartphones associated with color measurement applications as an analytical tool is a reality these days, with high accessibility and practicality being highlighted. Iron is an essential nutrient available as a supplement because of its use in the treatment of anemia. Salicylic acid and Fe^{3+} ions form a violet-colored complex, with λ_{max} at 525 nm, which allows the spectrophotometric determination of the iron content from this chromophore. This article reports a simple, fast, and low-cost method that uses colorimetric measurements with a smartphone camera to quantify iron in a pharmaceutical formulation. Iron polymaltose chewable tablets were used as a prediction set for iron quantification. With the measurement of the G parameter of the RGB color model, very satisfactory results were obtained, relative standard deviation equal to 9% and recovery of 104%, and no statistical difference was observed at a confidence level of 95% between the content of iron estimated by the proposed method and the reference spectrophotometric method.

Keywords: spectrophotometry, iron, smartphone.

INTRODUÇÃO

O ferro é um nutriente essencial para a vida e atua principalmente na síntese das células vermelhas do sangue e no transporte do oxigênio para todas as células do corpo. A deficiência de ferro pode apresentar-se em diversos graus até levar à anemia por deficiência de ferro que afeta vários sistemas do organismo (BRASIL, 2013).

O tratamento com medicamentos indicado para o estado de carência de ferro consiste na utilização de sais ferrosos, como sulfato, citrato e fumarato, ou férricos, como o hidróxido férrico polimaltosado e o quelato glicinato (PEREIRA *et al.*, 2011). Na forma do complexo ferripolimaltose o Fe^{3+} é liberado de forma mais gradual, evitando a liberação maciça e potencialmente tóxica sobre a mucosa gastrintestinal, acarretando menor incidência de náuseas, diarreia e má digestão, além de evitar manchas enegrecidas nos dentes causadas pelo sulfato ferroso. (LAMOUNIER *et al.*, 2004).

A sexta edição da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019) descreve apenas os procedimentos de análise qualitativa e ensaio limite para ferro. Entre os procedimentos analíticos para determinação de Fe^{3+} , os métodos espectrofotométricos estão entre os mais amplamente utilizados em diferentes tipos de amostras, pois a espectrofotometria possui elevada sensibilidade e precisão, além de ser considerada uma técnica relativamente simples (SKOOG *et al.*, 2002; ARAÚJO *et al.*, 2021).

O ácido salicílico (AS) e os íons Fe^{3+} formam um complexo de coloração violácea com λ_{max} em 525 nm, o que permite a determinação espectrofotométrica do teor de ferro a partir desta reação, apresentada na Figura 1 (PEREIRA *et al.*, 2011; SENA *et al.*, 2015).

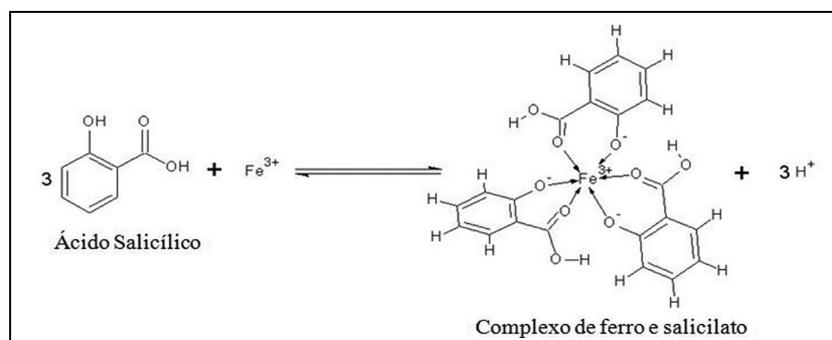


Figura 1. Equação química da reação de complexação do Fe^{3+} com o ânion salicilato.

Fonte: OLIVEIRA, 2010.

Espectrômetros baseados em aparelhos celulares, os smartphones, têm ganhado relevância nos últimos anos devido à evolução dos dispositivos com crescente poder computacional, seu custo relativamente baixo, quando comparados aos espectrofotômetros de laboratório, e designs portáteis com interfaces amigáveis ao usuário. Eles encontram aplicações em diferentes áreas, incluindo monitoramento da qualidade da água, agricultura e controle da qualidade de produtos químicos e biológicos. (KILIÇ *et al.*, 2018).

Além disso, os recentes avanços nas tecnologias de aquisição e processamento de imagens, bem como a popularização de equipamentos e aplicações móveis para fins analíticos têm chamado a atenção da comunidade científica (HELPER *et al.*, 2017).

Na última década, vários exemplos de uso da tecnologia de smartphones em pesquisa de química analítica foram apresentados à comunidade científica, inclusive para uso em análises químicas colorimétricas e espectrofotométricas. Como resultado, os smartphones são ferramentas promissoras para uso em análises de campo em regiões remotas e países em desenvolvimento (DESTINO & CUNNINGHAM, 2020).

Nos últimos anos, diferentes grupos de pesquisa têm utilizado a análise de imagens como ferramenta analítica em diversas áreas distintas do conhecimento, tais como: controle da qualidade de fármacos (CHOODUM *et al.*, 2014; COUTINHO *et al.*, 2017; DA SILVA & BORGES, 2019), quantificação de metais (FIRDAUS *et al.*, 2014; COLZANI *et al.*, 2017; LOURENÇO *et al.*; 2020); fertilizantes (SOUZA *et al.*, 2019), explosivos (SALLES *et al.*, 2014) e controle da qualidade da água (JARUJAMRUS *et al.*, 2018; PLACIDO, 2017).

Uma imagem digital é composta por pixels e pode ser definida por uma função bidimensional da intensidade da luz refletida ou emitida por uma cena, definida como uma distribuição de energia luminosa, na qual parte dessa energia é absorvida, parte transmitida e parte refletida, e essas duas últimas partes podem ser capturadas por um dispositivo (HELFER *et al.*, 2017).

A teoria da percepção das cores pelo olho humano é baseada em uma hipótese formulada por Thomas Young em 1801, que afirma que os cones (células fotossensíveis da retina junto com os bastonetes) são subdivididos em três grupos apresentando diferentes picos de sensibilidade situados em torno do vermelho (R), verde (G) e azul (B). Assim, todas as sensações de cores percebidas pelo olho humano são combinações de intensidades de estímulos recebidos por cada um desses tipos de cones. Embora RGB seja o modelo de cor usado com mais frequência, existem outros modelos que podem ser gerados a partir dele, como matiz, saturação e valor (HSV), matiz, saturação e luminosidade (HSL) e matiz, saturação e intensidade (HSI) (GONZALES & WOODS, 2008).

Matiz é o que a maioria das pessoas entende por cor, por exemplo, a distinção entre o amarelo e o vermelho. Saturação é a quantidade de cor que está presente, por exemplo, a distinção entre o vermelho e o rosa. E valor representa a quantidade de luz, como a distinção entre o vermelho-escuro e o vermelho claro ou entre o cinza escuro e o cinza claro, e é definido como a quantidade máxima de R, G ou B (RUSS, 2011).

Os aplicativos gratuitos ColorMeter® e Color Grab®, disponíveis para o sistema Android, podem ser usados para medir os parâmetros RGB e HSV, respectivamente. Dessa forma, não seria necessário o uso de um espectrofotômetro para as medidas (MONTANGERO, 2015). O uso da câmera do celular associada a esses aplicativos permite ao analista realizar as medições, obter as curvas analíticas e estudar os seus parâmetros, diminuindo o custo da metodologia. O objetivo deste trabalho é demonstrar a viabilidade do uso dos aplicativos para smartphone ColorMeter® e Color Grab® para determinação colorimétrica de íons ferro por complexação com ácido salicílico em formulações farmacêuticas.

MATERIAL E MÉTODOS

Todas as análises foram realizadas no laboratório de Análise Instrumental do *campus* Nilópolis do Instituto Federal do Rio de Janeiro.

As amostras de medicamento foram adquiridas em farmácias locais: comprimidos mastigáveis contendo 357 mg de ferripolimaltose, equivalente a 100 mg de ferro III. A água utilizada nos experimentos foi obtida de um ultra-purificador de água Millipore. Os demais reagentes foram utilizados sem nenhuma purificação adicional e estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Lista dos reagentes utilizados nos experimentos.

Reagente	Finalidade
Ácido salicílico (Synth, São Paulo, Brasil)	Solução de AS 3%
Acetona P.A. (TEDIA, Brasil)	Solução de AS 3%
Ácido acético (Sigma-Aldrich, Brasil)	Tampão acetato pH 2,2
Acetato de sódio (Synth, São Paulo, Brasil)	Tampão acetato pH 2,2
Padrão de Fe (III) 1001 mg L ⁻¹ em HNO ₃ 5% (SpecSol, São Paulo, Brazil)	Solução estoque de Fe ³⁺ (SE)
H ₂ SO ₄ concentrado (Synth, São Paulo, Brasil)	Abertura das amostras
NaOH (Synth, São Paulo, Brasil)	Solução 1 mol L ⁻¹ para ajuste de pH
Papel Indicador de pH (0-14) (Merck, Brasil)	Medida de pH das soluções-amostra

Legenda: AS = ácido salicílico; SE = solução estoque.

Preparo das soluções

A solução de ácido salicílico 3% foi preparada pesando-se 300 mg diretamente no frasco de guarda e adicionando 10 mL de acetona.

O tampão acetato pH 2,2 foi preparado misturando-se 250 mL de solução de ácido acético 2 mol L⁻¹ com 500 µL de solução de acetato de sódio 2 mol L⁻¹ e completando-se o volume a 500 mL com água ultrapura. O pH da solução resultante foi medido com um pHmetro de bancada Marte (modelo Mb10) e ajustado com uma das duas soluções acima, quando necessário.

A partir de padrão comercial de Fe (III) 1001 mg L⁻¹ (SE), foram preparados 10,00 mL de cada uma das soluções padrão descritas na Tabela 2, em triplicata, usando tampão acetato pH 2,2 como solvente.

Tabela 2. Protocolo de preparo das soluções padrão de ferro.

	SE (mL)	AS 3% (mL)	C (mg L ⁻¹)
Branco	0	500	0
Padrão 1	20	500	2,00
Padrão 2	50	500	5,01
Padrão 3	100	500	10,01
Padrão 4	150	500	15,02
Padrão 5	200	500	20,02

Legenda: AS = ácido salicílico; SE = solução estoque.

Preparo da amostra de comprimidos mastigáveis

Cinco comprimidos foram pesados individualmente e macerados. Uma massa correspondente a metade da massa média dos comprimidos foi pesada em bécher de 50 mL e 0,8 mL de H₂SO₄ concentrado foram adicionados. Após homogeneização e dissolução da amostra, transferiu-se o conteúdo para um balão volumétrico de 100,00 mL e completou-se o volume com água ultrapura. Uma filtração com papel-filtro quantitativo foi realizada para a remoção dos compostos insolúveis do comprimido, tais como celulose e talco. A seguir, 500 µL da solução da amostra foram transferidos para um balão de 25,00 mL e foram adicionados 150 µL de NaOH 1 mol L⁻¹ e 1 mL da solução de AS 3%. O balão foi avolumado com tampão acetato pH 2,2. A amostra foi preparada em triplicata.

Medidas espectrofotométricas

Todas as soluções, incluindo branco, padrões e amostra, tiveram seus valores de absorvância medidos em 525 nm num espectrofotômetro Varian Cary 50. As medidas foram feitas em triplicata e em ordem aleatória. No caso da amostra de comprimidos mastigáveis houve um total de nove medidas: três preparos diferentes e três medidas para cada preparo.

Medidas usando a câmera do celular associada aos aplicativos ColorMeter® e Color Grab®

Para a medição de todas as soluções, um aparato foi montado numa posição fixa no laboratório para diminuir a interferência da iluminação ambiente, evitar movimentos indesejados durante a captura das imagens, bem como fixar a distância entre a câmera e a solução analisada (Figura 2). Todas as medidas foram feitas com o mesmo aparelho celular visto que variações na qualidade da câmera poderia interferir na sensibilidade do método. Todas as imagens foram capturadas sem flash, no modo automático de cada aplicativo, apenas ajustando a abertura para o máximo. Além disso, com o objetivo de melhorar o contraste da coloração das amostras e, conseqüentemente, melhorar a qualidade das imagens, um fundo de papel branco foi utilizado.

Todas as soluções, incluindo branco, padrões e amostra, tiveram seus valores de RGB e HSV medidos. O celular foi posto à distância e posição fixas em relação ao recipiente de medida (bécher de 25 mL), conforme ilustrado na Figura 2. Com o aplicativo ColorMeter® ligado as medidas dos parâmetros R, G e B foram obtidas. Com o aplicativo Color Grab® ligado as medidas dos parâmetros H, S e V foram obtidas. O mesmo bécher foi utilizado para todas as medidas.

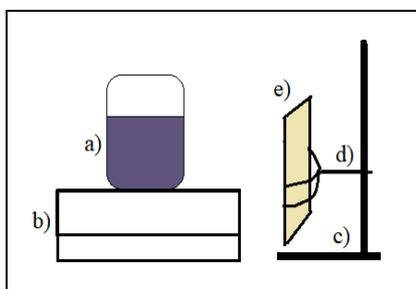


Figura 2. Representação esquemática do sistema de medida usando o celular: a) Bécher de 25 mL contendo a solução sendo analisada; b) placa de agitação usada apenas como suporte para o bécher; c) suporte universal para laboratório; d) garra de 3 dedos para condensador; e) smartphone.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Curvas analíticas

Os gráficos das curvas analíticas são usados para entender a resposta instrumental a um analito e prever a concentração em uma amostra desconhecida. Geralmente, um conjunto de soluções padrão é preparado em vários níveis de concentração, em uma faixa que deve incluir a concentração do analito na solução da amostra, e a resposta instrumental a cada concentração é registrada.

A Figura 3a mostra a curva analítica obtida para o método espectrofotométrico, utilizado como referência. As Figuras 4a a 8a mostram as curvas analíticas obtidas para o método proposto utilizando os parâmetros S, V, R, G e B, respectivamente. Todos os métodos forneceram curvas analíticas com alta linearidade, na faixa de 2 a 20 mg L⁻¹, com valores de R² maiores que 0,99.

O coeficiente de determinação (R²) é um bom indicativo do quanto a reta pode ser considerada adequada como modelo matemático, porém não é conclusivo. Desse modo, devem ser avaliados os resíduos para verificar essa adequação. Resíduo é a diferença entre o valor observado e o valor calculado pela equação da reta de regressão para cada valor de x. Os resíduos devem ser representados graficamente e deve ser verificado se há comportamento aleatório. Caso se observe alguma tendência no gráfico de resíduos, pode haver indício de que o modelo linear seja inadequado (INMETRO, 2020). Além disso, a análise do gráfico de resíduos permite que seja detectado anomalias no ajuste da curva como amostras atípicas, variância inconstante e correlação entre os erros (LOURENÇO, 2021). Os gráficos de resíduos (Figuras 3b a 8b), referentes aos dados das curvas analíticas (Figura 3a a 8a), apresentaram um comportamento aleatório com baixa dispersão.

Para verificar a hipótese de igualdade das variâncias foi utilizado o teste de Cochran, que é um dos testes mais comuns para tal finalidade, e que é aplicado apenas quando todos os desvios padrão são obtidos a partir de um mesmo número de resultados em condições de repetibilidade (MILLER, 2010). O teste de Cochran compara a maior variância com as demais, calculando-se C_{calculado} (Equação 1) e comparando-se com C_{tabelado}.

$$C_{\text{calculado}} = \frac{s_{\text{máx}}^2}{\sum_{i=1}^k s_i^2} = \frac{\text{maior variância}}{\text{soma de todas as variâncias}} \quad (\text{Equação 1})$$

Onde: $s_{\text{máx}}^2$ = maior variância; s_i^2 = variância amostral; k = número de níveis do fator; n = número de medidas em cada nível do fator.

Os valores de C_{calculado} para todos os parâmetros avaliados foram inferiores ao valor de C_{tabelado}, mostrando variâncias homogêneas conforme o aumento da concentração. Esse resultado indica que ao longo da faixa de concentração estudada o modelo tem um comportamento homocedástico. Como o teste mostrou que as variâncias são estatisticamente equivalentes, as curvas de calibração puderam ser determinadas através de regressão linear simples.

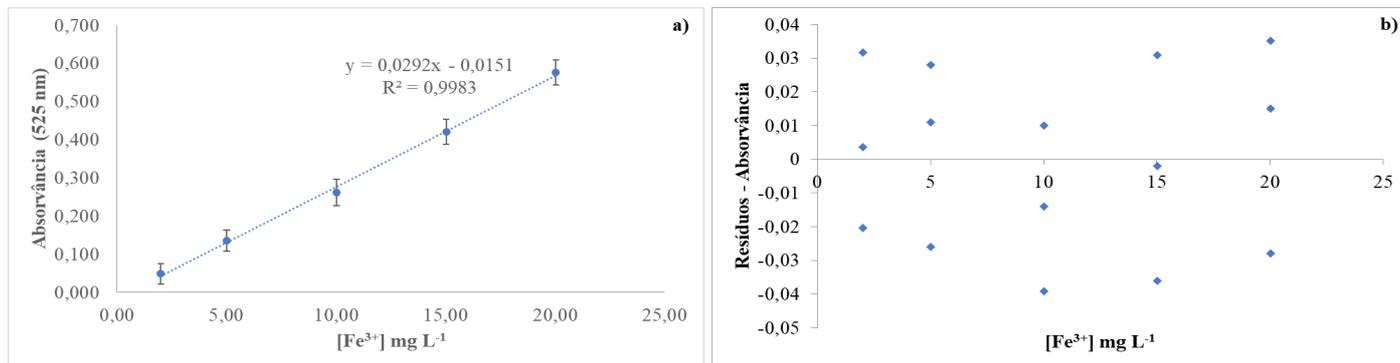


Figura 3. (a) Curva analítica do complexo $[\text{Fe}(\text{AS})_3]^{3+}$ na faixa de concentração de Fe^{3+} de 2,00 a 20,02 mg L⁻¹ empregando os valores de absorvância medidos em 525 nm. (b) Gráfico de resíduos correspondente.

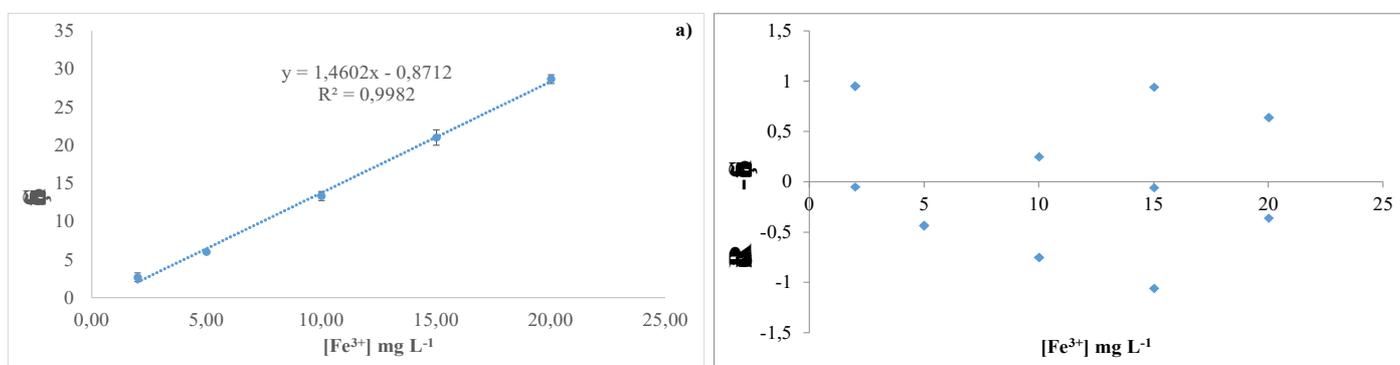


Figura 4. (a) Curva analítica do complexo $[\text{Fe}(\text{AS})_3]^{3+}$ na faixa de concentração de Fe^{3+} de 2,00 a 20,02 mg L⁻¹ empregando os valores do parâmetro S medidos com o aplicativo ColorMeter®. (b) Gráfico de resíduos correspondente.

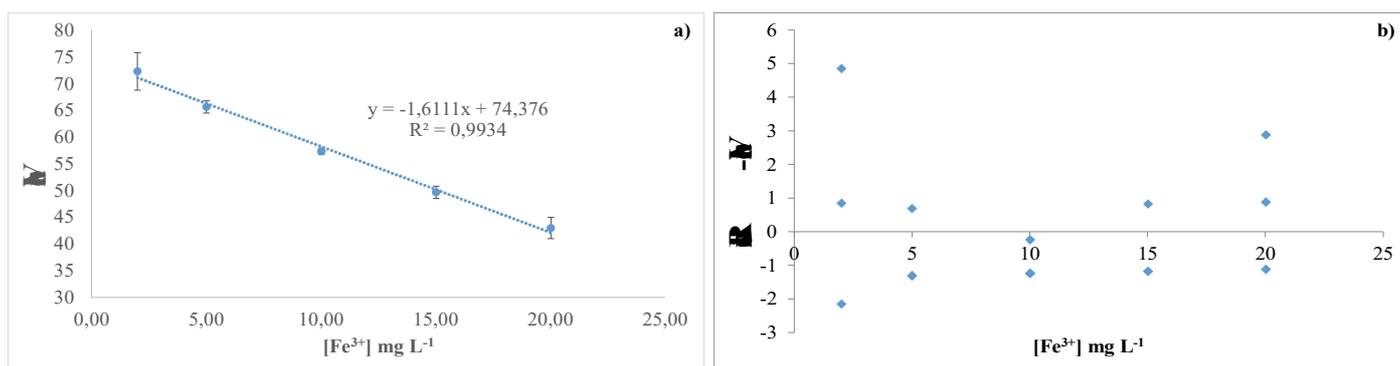


Figura 5. (a) Curva analítica do complexo $[\text{Fe}(\text{AS})_3]^{3+}$ na faixa de concentração de Fe^{3+} de 2,00 a 20,02 mg L⁻¹, empregando os valores do parâmetro V medidos com o aplicativo ColorMeter®. (b) Gráfico de resíduos correspondente.

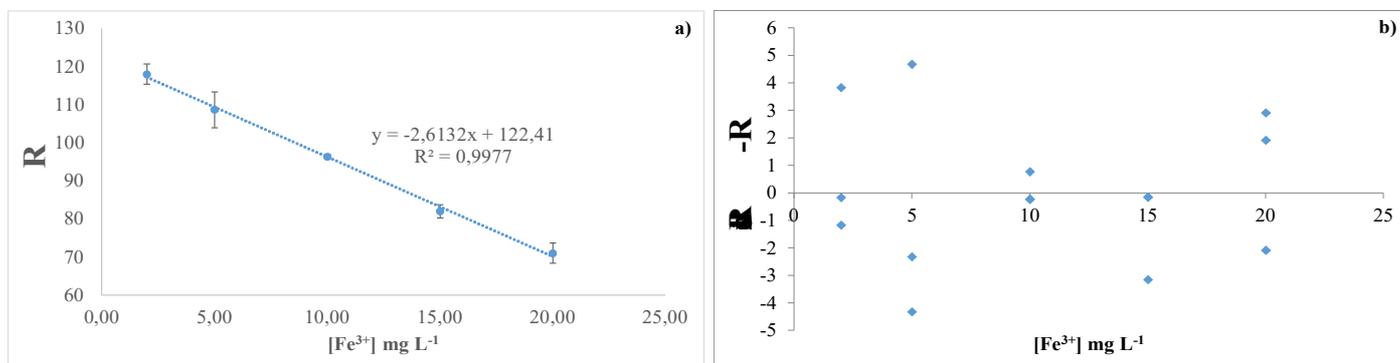


Figura 6. (a) Curva analítica do complexo $[\text{Fe}(\text{AS})_3]^{3+}$ na faixa de concentração de Fe^{3+} de 2,00 a 20,02 mg L⁻¹ empregando os valores do parâmetro R medidos com o aplicativo Color Grab®. (b) Gráfico de resíduos correspondente.

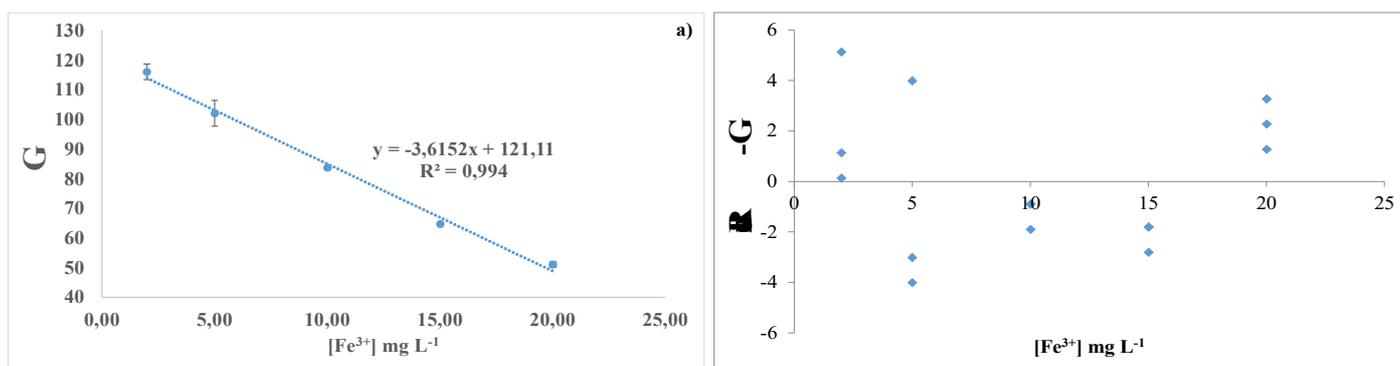


Figura 7. (a) Curva analítica do complexo $[\text{Fe}(\text{AS})_3]^{3+}$ na faixa de concentração de Fe^{3+} de 2,00 a 20,02 mg L⁻¹ empregando os valores do parâmetro G medidos com o aplicativo Color Grab®. (b) Gráfico de resíduos correspondente.

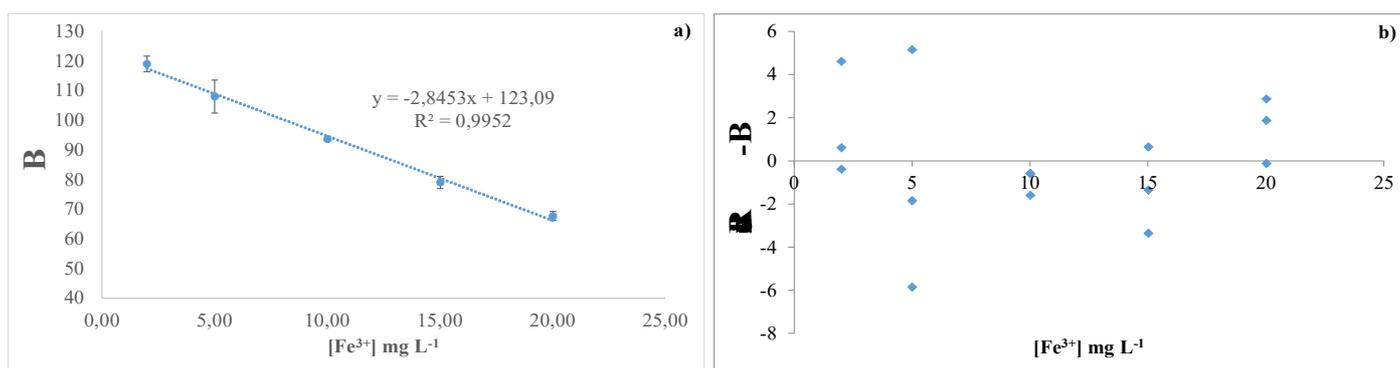


Figura 8. (a) Curva analítica do complexo $[\text{Fe}(\text{AS})_3]^{3+}$ na faixa de concentração de Fe^{3+} de 2,00 a 20,02 mg L⁻¹ empregando os valores do parâmetro B medidos com o aplicativo Color Grab®. (b) Gráfico de resíduos correspondente.

De acordo com KUNTZLEMAN & JACOBSON (2015), uma roda de cores pode ser útil para estimar a cor da luz que é absorvida por uma substância em solução. Esta aproximação é feita observando a cor na roda que é oposta à cor observada. Por exemplo, se uma substância parecer violeta em solução,

provavelmente absorve luz verde. Assim, nas Figuras 6 - 8, observa-se que a curva analítica usando os valores G tem um coeficiente angular maior do que aquelas obtidas usando os valores R e B, ou seja, o parâmetro G confere maior sensibilidade ao método. Isso seria equivalente a realizar uma medida espectrofotométrica no comprimento de onda de máxima absorção do cromóforo.

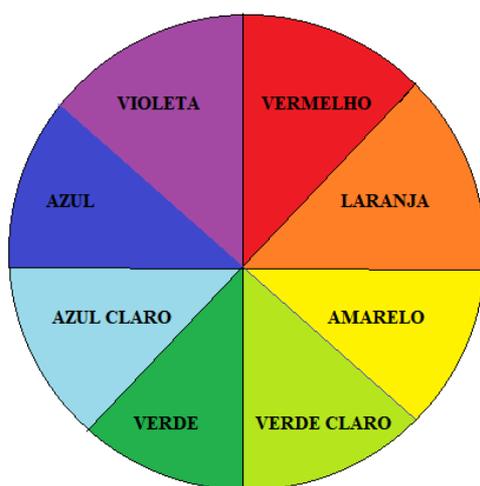


Figura 9. Roda de cores usada para estimar a cor da luz absorvida por uma solução de uma determinada cor.

Análise da amostra de comprimido mastigável

Com objetivo de determinar se os métodos que utilizam a câmera do celular associada aos aplicativos ColorMeter® e Color Grab® fornecem resultados equivalentes aos obtidos com um espectrofotômetro, a massa de ferro por comprimido foi determinada utilizando ambos os métodos. A amostra foi preparada em triplicata e, para cada preparo, as medidas foram feitas três vezes em ordem aleatória. Os resultados estão apresentados na Tabela 3.

A precisão dos métodos foi avaliada pelo desvio padrão relativo (DPR%). Para os resultados obtidos com o aplicativo ColorMeter® o DPR mais baixo foi obtido para o parâmetro S (10%). Já para os resultados obtidos com o aplicativo Color Grab®, o menor valor de DPR foi obtido para o parâmetro G (9%). Usando a espectrofotometria UV-Vis o DPR foi de 7% e, embora o DPR tenha sido um pouco maior para S e G, esses três valores obtidos ($\leq 10\%$) podem ser considerados adequados para esse tipo de análise.

	mg Fe / comprimido*					
	Absorvância	Saturação	Valor	Red	Green	Blue
média	89	93	95	90	93	108
DPR%	7	10	17	14	9	31
Rec%	referência	105	106	101	104	121

Tabela 3. Teor de ferro determinado em amostras de comprimidos mastigáveis. Legenda:*Resultados para n = 9 (3 amostras analisadas em triplicata). DPR% = desvio padrão relativo; Rec% = recuperação.

A comparação com o método de referência foi feita para estudar o grau de proximidade dos resultados obtidos pelos dois métodos, ou seja, avaliar a exatidão do método em estudo com o de referência.

Existem várias técnicas para comparar os resultados obtidos por dois métodos de ensaio e uma delas consiste em realizar os testes de hipótese. Nos testes de hipótese, primeiramente aplica-se o Teste F para avaliar se as variâncias são estatisticamente iguais ou diferentes. O teste t de Student é utilizado em seguida para verificar se as médias dos resultados de dois métodos podem ser consideradas estatisticamente iguais (INMETRO, 2020).

Um teste F foi aplicado aos resultados de mg Fe / comprimido apresentados na Tabela 3 e apenas para os parâmetros V e B as variâncias não foram consideradas equivalentes à variância do método de referência, em um intervalo de confiança de 95% ($F_{calculado} > F_{crítico}$ e $p\text{-valor} < 0,05$). Para esses parâmetros o teste t de Student presumindo variâncias diferentes mostrou que o teor de ferro determinado com ambos os métodos é equivalente ao obtido pelo método de referência, em um intervalo de confiança de 95% ($t_{calculado} > t_{crítico}$ e $p\text{-valor} < 0,05$).

Para os parâmetros S, R e G o teste F mostrou que as variâncias podem ser consideradas equivalentes à variância do método de referência, em um intervalo de confiança de 95%. O teste t de Student presumindo variâncias iguais mostrou que o teor de ferro determinado com ambos os métodos é equivalente ao obtido pelo método de referência, em um intervalo de confiança de 95%.

Além disso, a determinação da tendência de um método com relação a valores de referência apropriados é importante para avaliar a exatidão e pode ser expressa como recuperação analítica, definida como apresentado na Equação 1.

$$\frac{Valor_{observado}}{Valor_{referência}} \times 100 \quad (\text{Equação 1})$$

Valores de recuperação variando entre 101 e 106% foram obtidos para todos os parâmetros, exceto B (121%), usando a comparação com o método de referência. Esses valores de recuperação próximos de 100% comprovam a capacidade das curvas analíticas para o nível de concentração de ferro predito com baixo erro.

CONCLUSÃO

Relatamos aqui uma metodologia alternativa para a determinação do teor de ferro em formulação farmacêutica baseada nos parâmetros dos modelos de cores RGB e HSV obtidos com um smartphone. Os dispositivos digitais, em especial o smartphone, podem ser um caminho promissor para determinações analíticas e tal proposta mostrou-se bastante viável com destaque para o curto tempo de análise e o baixo custo, a simplicidade e a portabilidade da instrumentação utilizada. Além disso, essa abordagem pode contribuir para o desenvolvimento e consolidação de um novo campo para a análise química, que inclui a avaliação quantitativa de um amplo espectro de analitos químicos com base no uso de telefones celulares e análise de imagens. Para a determinação do teor de ferro em formulação farmacêutica, através da formação do complexo de coloração violácea entre o ácido salicílico e o Fe^{3+} , obtivemos resultados equivalentes aos do método espectrofotométrico de referência e destacamos como melhores resultados aqueles obtidos com o parâmetro G, do modelo de cores RGB.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao IFRJ *campus* Nilópolis pelo financiamento da pesquisa e à equipe do Laboratório de Análise Instrumental por todo apoio e incentivo durante a execução do projeto.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO HC *et al.* **Análise Instrumental: Uma Abordagem Prática [E-book]**. 1st ed. Rio de Janeiro: LTC; 2021. 400 p. ISBN: 9788521637295. E-book (400 p.).

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Programa Nacional de Suplementação de Ferro: Manual de condutas gerais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 24 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_suplementacao_ferro_condutas_gerais.pdf.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, 6ª edição, Volume I. Brasília, 2019. 873 p. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>.
- CHOODUM *et al.* Real time quantitative colourimetric test for methamphetamine detection using digital and mobile phone technology. **Forensic Science International** **235**, 8–13, 2014.
- COLZANI H; SCOLARO AMT; GELINSKI JMLN; BORGES EM. Determinação de Manganês em Pilhas Utilizando um Scanner. **Rev. Virtual Quim.**, 9 (4), 1672-1685, 2017.
- COUTINHO MS. *et al.* Colorimetric Determination of Ascorbic Acid Based on Its Interfering Effect in the Enzymatic Analysis of Glucose: An Approach Using Smartphone Image Analysis. **J. Braz. Chem. Soc.** **28** (12), 2500-2505, 2017.
- DA SILVA RS, BORGES EM. Quantitative Analysis Using a Flatbed Scanner: Aspirin Quantification in Pharmaceutical Tablets. **J. Chem. Educ.** **96**, 1519–1526, 2019.
- DESTINO JF, CUNNINGHAM K. At-Home Colorimetric and Absorbance-Based Analyses: An Opportunity for Inquiry-Based, Laboratory-Style Learning. **J. Chem. Educ.** **97** (9), 2960-2966, 2020
- FIRDAUS MF. *et al.* Determination of Chromium and Iron Using Digital Image-based Colorimetry. **Procedia Environmental Sciences** **20**, 298 – 304, 2014.
- GONZALEZ RC, WOODS RE. **Digital Image Processing**; Prentice Hall: New Jersey, 2008, p. 954.
- HELPER GA. *et al.* PhotoMetrix: An Application for Univariate Calibration and Principal Components Analysis Using Colorimetry on Mobile Devices. **J. Braz. Chem. Soc.** **28** (2), 328-335, 2017.
- INMETRO. Orientações sobre Validação de Métodos de Ensaio Químicos. **Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial**, DOQ-CGCRE-008, 9ª revisão, 2020.
- JARUJAMRUS P. *et al.* Use of a Smartphone as a Colorimetric Analyzer in Paper-based Devices for Sensitive and Selective Determination of Mercury in Water Samples. **Analytical Science** **34**(1), 75-81, 2018.
- KILIÇ V., HORZUM N, SOLMAZ ME. From Sophisticated Analysis to Colorimetric Determination: Smartphone Spectrometers and Colorimetry. **IntechOpen**. Open access peer-reviewed chapter. Published: November 22nd 2018. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/64498>.
- KUNTZLEMAN T.S, JACOBSON EC. Teaching Beer's Law and Absorption Spectrophotometry with a Smart Phone: A Substantially Simplified Protocol. **J. Chem. Educ.** **93** (7), 1249–1252, 2016.
- LAMOUNIER, JA. *et al.* Eficácia terapêutica do hidróxido de ferro III polimaltosado na anemia ferropriva em crianças menores de seis anos em Carrancas, Minas Gerais. **Revista Médica de Minas Gerais** **14** (1), 26-31, 2004.
- LOURENÇO EC. *et al.* Determinação do Teor de Ferro Utilizando o Aplicativo PhotoMetrix PRO®: a Tecnologia a favor do Ensino de Química. **Rev. Virtual Quim.** **13** (1), 2020.
- MONTANGERO M. Determining the Amount of Copper (II) Ions in a Solution Using a Smartphone. **J. Chem. Educ.** **92**, 1759-1762, 2015.
- PEREIRA AV, VALUS N; BELTRAME FL, GARRIDO LH. Determinação de ferro (III) em produtos farmacêuticos por titulação fotométrica. **Acta Scientiarum. Health Sciences** **33** (1), 65-70, 2011.
- PLACIDO KM. **Avaliação do uso de imagens digitais obtidas por smartphones para determinação de amônia total em águas** [Trabalho de Conclusão de Curso]. Brasília: Instituto de Química, Universidade de Brasília; 2017. 34 s. Graduação em Química Tecnológica.
- RUSS JC, *et al.* **The Image Processing Handbook**. 6th ed. Boca Raton: CRC Press; 2011. 972 p. ISBN: 1-4398-4045-0.
- SALLES MO, MELONI GN, DE ARAUJO WR, PAIXÃO TRLC. Explosive colorimetric discrimination using a smartphone, paper device and chemometrical approach. **Analytical Methods** **6**, 2047-2052, 2014.
- SENA JA. *et al.*, Análise qualitativa e quantitativa de Fe³⁺ em solo para plantio, **55º Congresso Brasileiro de Química**, Goiás, 2015.
- SKOOG DA, WEST DM, HOLLER FJ, CROUCH SR. **Fundamentos de Química Analítica**. Editora Thomson, tradução da 8ª edição, Philadelphia, 2006.
- SOUZA DM. *et al.* Uso do aplicativo Photometrix® para determinação de fosfato em fertilizantes: um recurso didático para o ensino de química analítica. **24º Seminário Internacional de Educação, Tecnologia e Sociedade: Ensino Híbrido; 2019; Online** [Internet]. Taquara (RS): Núcleo de Educação On-line, FACCAT; 2019 [cited 2021 Aug 2]. 13 p. Available from: <https://seer.faccat.br/index.php/redin/article/view/1560>

