

Determinação de Níquel em Amostras de Repelentes de Uso Tópico Empregando Espectrometria de Absorção Atômica com Forno de Grafite Através da Injeção Direta de Emulsão

Determination of Nickel in Topical Repellents by Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry Through Direct Emulsion Injection

Carlos Eduardo Rodrigues de Paula,^{a,*} Regina Fossêca de Almeida,^a João Victor Meirelles Leite^a

^aUniversidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Departamento de Química Analítica, Campus Cidade Universitária, CEP 21941-909, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

*E-mail: carlosdepaula@iq.ufrj.br

Recebido em: 1 de Novembro de 2021

Aceito em: 31 de Março de 2022

Publicado online: 13 de Abril de 2022

A method for simple and rapid determination of nickel from topical repellents by graphite furnace atomic absorption spectrometry (GFAAS) through direct introduction of the samples in the form of emulsion is proposed in this work. The method was optimized by evaluating the influence of several variables such as the mass of sample, concentration and nature of the acid, sonication time employed in the procedure and emulsion stability. The curves of pyrolysis and atomization were constructed in order to evaluate the effect of the possible chemical interference. The optimized conditions were achieved when 500 mg of the sample in 5 mL of aqueous solution of 0.1 mol L⁻¹ HNO₃ and 0.1 mol L⁻¹ sodium dodecyl sulfate (SDS) and the analytical signals remained stable until 55 min, without statistically significant variation in the signal. The developed method was applied in the determination of nickel in three samples of topical repellents and the results were compared with those obtained by acid digestion. There was no statistical difference between the obtained values at 95% confidence level when a paired Student t-test was applied.

Keywords: Topical repellents; nickel; emulsion; GFAAS.

1. Introdução

Há séculos, os mosquitos se mostram inimigos da saúde humana, causando infecções e transmitindo doenças muito perigosas, nas últimas décadas a incidência da dengue tem crescido drasticamente em grande parte do mundo.¹ O número real de casos da doença é subnotificado e muitos são classificados de forma equivocada, estudos recentes indicam 390 milhões de infecções por ano ao redor do mundo.² Nos dez primeiros meses de 2021 foram notificados 481.657 casos (taxa de incidência de 225,8 casos por 100 mil habitantes) de dengue no Brasil. A região Centro-Oeste apresentou a maior taxa incidência de dengue, com 501,7 casos/100 mil habitantes, seguida das regiões Sul com 216,9 casos/100 mil habitantes, Sudeste com 204,9 casos/100 mil habitantes, Nordeste com 205,8 casos/100 mil habitantes e Norte com 156,4 casos/100 mil habitantes.³ Além dessa, outras doenças graves podem ser transmitidas por insetos, como, a malária, a zika, a chikungunya e a febre amarela. Estima-se que uma pessoa morre a cada 30 segundos por complicações relacionadas a picadas de insetos.^{4,5} Por estas razões, medidas defensivas de fácil aplicação, como o uso dos repelentes de uso tópico, são as preferidas por muitas pessoas.

Os repelentes de uso tópico são classificados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como cosméticos, podendo ser apresentados em várias formas, tais como sprays, cremes, loções, aerossóis e óleos. As substâncias ativas registradas que fazem parte das formulações são N,N-Dietil-3-Metilbenzamida (DEET), 1-piperidincarboxylic acid, 2-(2-hydroxyethyl)-1-methylpropylester (Icardin) e 3-[N-acetyl-N-butyl]-aminopropionic acid ethyl ester (IR3535)^{1,5,6,7}. Atualmente, as agências sanitárias não regulamentam normas ou procedimentos específicos para determinação de metais nessas amostras.

Em relação aos produtos cosméticos alguns métodos de dissolução de amostras são encontrados na literatura, como a dissolução ácida por aquecimento convencional⁸⁻¹⁸, a utilização da radiação de microondas.¹⁹⁻²⁵ e os métodos que utilizam a introdução direta da amostra na forma de emulsão,^{26,27} esse tipo de determinação é comumente utilizado na determinação de metais em amostras de derivados de petróleo a fim de, estabilizar a amostra durante a análise.^{28,29,30}

A União Européia em 2009 elaborou uma lista com algumas substâncias que não podem fazer parte da composição de produtos cosméticos, por serem considerados inseguros, entre essas

substâncias estão alguns metais como o antimônio, arsênio, cádmio, cromo, cobalto, mercúrio, níquel e chumbo.³¹ No Brasil, a RESOLUÇÃO RDC nº 83 em 17 de junho de 2016 da ANVISA, estabelece também uma lista de substâncias que não podem ser utilizadas em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, dentre elas está o níquel.³²

O conhecimento do tipo e da quantidade das substâncias contidas nos repelentes de uso tópico é importante para a avaliação da segurança. Alguns fatores como a temperatura do ar, a umidade e o suor diminuem a eficácia dos repelentes, levando à necessidade de reaplicação frequente do produto, o que aumenta o período de exposição.³³

O níquel pode estar presente como impureza de produtos que fazem parte da formulação cosmética ou por serem liberados de dispositivos metálicos durante a fabricação.¹⁸ Além disso, é mais acumulado no extrato córneo (camada mais externa da pele) e sua permeação é associada à capacidade oxidativa do suor, o que acelera o processo.³⁴ Sendo assim, nas condições em que se faz mais necessário aplicar o repelente, também pode ser o momento em que a pele está mais exposta a um possível aumento na concentração de níquel.

Na população em geral, o contato com objetos contendo níquel, pode causar dermatite de contato, um tipo de reação alérgica na pele caracterizada por uma inflamação, que pode aparecer algumas horas depois do contato ou levar meses ou anos. Pode ocorrer apenas no local de contato ou se estender por todo corpo sendo caracterizada por vermelhidão, inchaço, queimação e até pequenas bolhas.³⁵

O objetivo desse trabalho foi desenvolver de uma metodologia analítica para a determinação de níquel em repelentes de uso tópico por espectrometria de absorção atômica com atomização em forno de grafite (GFAAS) através da injeção direta de emulsão.

2. Experimental

2.1. Instrumentação e reagentes

Todos os experimentos foram realizados em um espectrômetro de absorção atômica com atomização eletrotérmica em forno de grafite PerkinElmer (Massachusetts, EUA), modelo AA600, equipado com amostrador automático PerkinElmer AA800, com tubo de grafite com aquecimento transversal e corretor longitudinal de sinais de absorção não específica por efeito Zeeman, com campo magnético variável. A atomização foi realizada a partir da parede de tubos de grafite com plataforma de L'vov, também fornecidos pela PerkinElmer.

Uma lâmpada de cátodo oco monoelementar de níquel PerkinElmer (Massachusetts, EUA) foi empregada como fonte de radiação. As medições foram realizadas empregando os seguintes parâmetros instrumentais: corrente 4,0 mA, fenda 0,2 nm e comprimento de onda 232,0 nm. Todas as medidas foram baseadas em valores

de absorvância integrada e o gás de proteção utilizado foi o argônio (99,99%), fornecido pela Linde Gases (Macaé, Brasil). Neste trabalho também foram utilizados, um banho ultrassônico Eco-sonics (São Paulo, Brasil), modelo USQQ86/37A com 120 w de potência máxima e 40 kHz de frequência, além de um agitador magnético Fisatom (São Paulo, Brasil), modelo 752-A

Todas as soluções foram preparadas empregando-se água ultrapurificada produzida em um sistema de purificação Simplicity Milli-Q, fornecido pela Millipore (Milford, EUA). A água utilizada apresentou resistividade sempre igual ou superior a 18,2 MΩ cm.

As soluções analíticas de níquel utilizadas no trabalho foram preparadas a partir da diluição adequada das soluções estoque de 1000 mg L⁻¹ fornecidas pela Tedia, (Rio de Janeiro, Brasil). Além de uma solução estoque de paládio 10000 mg L⁻¹ (Merck, Darmstadt, Alemanha) como modificador químico.

As soluções ácidas de SDS, utilizadas para a diluição dos repelentes, foram preparadas pela dissolução de uma massa adequada de SDS, fornecido pela Sigma Aldrich (Darmstadt, Alemanha) em soluções de ácido nítrico e ácido clorídrico (grau suprapuro) fornecidos pela Tedia (Rio de Janeiro, Brasil).

2.2. Dissolução ácida das amostras

A dissolução ácida assistida por aquecimento convencional das amostras foi baseada no procedimento descrito por Ahmed *et.al*, 2021,⁹ empregando ácido nítrico (grau suprapuro), fornecido pela Tedia, (Rio de Janeiro, Brasil). Foram pesados, aproximadamente 1000 mg da amostra em bécher de 50 mL, foram adicionados inicialmente 15 mL de ácido nítrico e aquecido até aproximadamente 90 °C em placa aquecedora (a cada 30 min a amostra era resfriada à temperatura ambiente e adicionado mais 5 mL de ácido nítrico), após 2 h o bécher foi mantido na bancada (dentro da capela) para resfriamento à temperatura ambiente. Então o conteúdo foi transferido para um balão volumétrico de 25 mL e o volume completado com água purificada. A solução final obtida foi empregada na determinação de níquel por GFAAS utilizando o mesmo programa de temperatura empregado na análise das emulsões.

2.3. Preparo das amostras

As três amostras analisadas foram adquiridas em drogarias localizadas no município de Niterói, Estado do Rio de Janeiro, sendo todas loções tendo o DEET como princípio ativo. Na preparação foi pesada uma massa de amostra de aproximadamente 500 mg diretamente em um frasco de polietileno de 15 mL, a ele foi adicionado uma solução aquosa com 0,1 mol L⁻¹ de ácido nítrico e 0,1 mol L⁻¹ de dodecil sulfato de sódio (SDS) em um volume final de 5 mL. A homogeneização das amostras foi realizada manualmente diretamente no frasco de polietileno. Durante

todo o desenvolvimento do método e na determinação do níquel os resultados foram a média das triplicatas.

É importante salientar que, na determinação de metais por GFAAS através da injeção de emulsões é frequente o aparecimento de sinal de absorção não específica, mas neste caso os sinais de absorção não específica gerados nas determinações sempre foram baixos, sendo facilmente corrigido pelo equipamento.

3. Resultados e Discussão

3.1. Otimização do programa de temperatura GFAAS

A primeira etapa do trabalho foi a otimização univariada das temperaturas de pirólise e atomização, além de verificar a necessidade de modificação da superfície do tubo de grafite. Nesta etapa as condições iniciais do programa de temperatura utilizado foram as descritas pelo manual do espectrômetro de absorção atômica com atomização eletrotérmica em forno de grafite PerkinElmer AA600 e as emulsões preparadas com 300 mg de amostra de repelente em 5 mL de água.

Na espectrometria atômica por forno de grafite (GFAAS) as interferências podem ser classificadas em físicas e químicas. Alterações na introdução da amostra, sinais de absorção não específicos e efeitos de memória podem originar efeitos de interferência física. As interferências químicas podem ser causadas por reação do analito com os componentes da matriz ou com o material do tubo.²⁷ O principal meio de minimizar ou mesmo eliminar este tipo de interferências é o uso de modificadores químicos.³⁷ Sendo assim, foram construídas curvas de pirólise e de atomização sem adição de modificador e com a adição de paládio como modificador químico convencional,³⁸ em todos os casos foram utilizados tubos de grafite com plataforma de L'vov. A utilização do modificador químico paládio foi realizada baseada no procedimento descrito no trabalho de Paula *et al.*²⁷ (2016) através da injeção de 10 µL de solução de paládio 1000 µg L⁻¹ juntamente com a amostra.

Como pode ser visto na Figura 1, o comportamento térmico do níquel mostrado pelos sinais de absorvância não apresentou diferenças significativas nas duas situações em que foram avaliadas, sendo assim foi optado pelo não uso do modificador químico, a fim de evitar mais uma

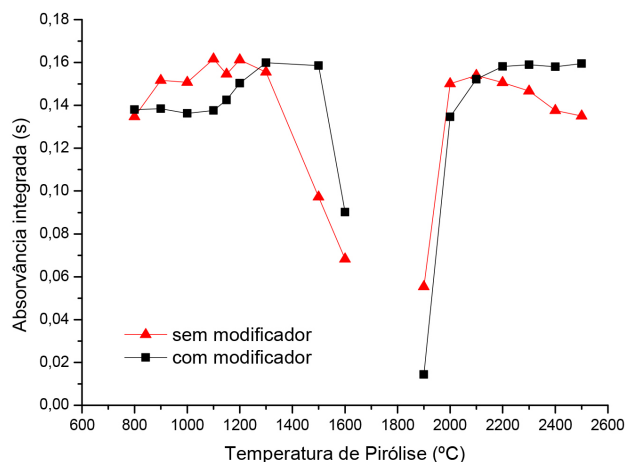


Figura 1. Curvas de pirólise e de atomização sem modificador e com modificador, emulsão preparada com 300 mg de amostra em 5 mL de água

etapa no método de determinação. Os resultados obtidos indicam que a temperatura de pirólise pode ser elevada até 1100 °C, sem a perda de sensibilidade do sinal analítico, já a temperatura de atomização escolhida foi de 2300 °C, visto que, após essa temperatura o sinal de absorvância não sofre grande variação, indicando que não há vantagem em utilizar uma temperatura de atomização maior. O programa de temperatura utilizado para determinação de níquel otimizado é mostrado na Tabela 1.

3.2. Avaliação da influência da massa de amostra

Nesta etapa de otimização verificou-se o quanto as amostras poderiam ser diluídas diminuindo sua viscosidade para que o procedimento de injeção da amostra no forno de grafite fosse reprodutível e mantendo sua estabilidade, visto que as amostras estudadas são classificadas como uma emulsão O/A, onde a fase externa é composta por água³⁹, logo, essas podem ser diluídas com uma quantidade de água ou de outra solução aquosa sem perder a estabilidade. Deste modo, a influência da massa da amostra foi avaliada variando a massa de 50 a 1000 mg em 5 mL de água purificada.

A melhor condição encontrada foi no intervalo entre 100 e 500 mg de amostra para 5 mL de água, sendo utilizada a diluição de 500 mg de amostra para 5 mL de água, como mostrado na Figura 2, o desvio padrão das medições se

Tabela 1. Programa de temperatura otimizado empregado para determinação de níquel em amostras de repelentes de uso tópico

| Etapas | Temperatura (°C) | Rampa (s) | Patamar (s) | Vazão (mL min ⁻¹) |
|------------|------------------|-----------|-------------|-------------------------------|
| Secagem | 85 | 5 | 0 | 300 |
| | 95 | 40 | 0 | 300 |
| | 120 | 10 | 5 | 300 |
| Pirólise | 1100 | 2 | 6 | 300 |
| Atomização | 2300 | 1 | 2 | 0 |
| Limpeza | 2600 | 2 | 0 | 300 |

mostra maior no início da faixa estudada, isso é explicado devido ao aumento da massa que gera um erro relacionado à alta viscosidade da amostra gerando uma variação no volume de amostra injetado durante a análise e o erro no início da faixa é explicado pela instabilidade da emulsão formada, já que a pequena massa de amostra e o grande volume de água fazem com que a fase aquosa e a fase oleosa se separem.

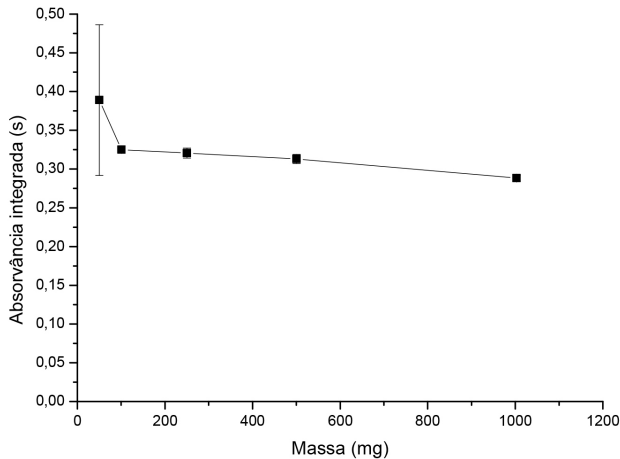


Figura 2. Avaliação da influência da variação da massa, emulsão preparada em volume final de 5 mL de água ultrapura

3.3. Avaliação da influência da concentração de SDS

A diluição da amostra pode ocasionar a separação das fases da emulsão, para que essa separação se torne mais demorada é indicado uso de surfactantes, fazendo com que a emulsão seja estável por um período maior.³⁹ Gerando assim, uma diminuição no erro associado à instabilidade da emulsão formada. Então, a influência da concentração de SDS foi avaliada em uma faixa de 0 a 1 mol L⁻¹, utilizando uma massa de amostra de 500 mg e solução com volume final de 5 mL. Os resultados mostraram não haver uma variação significativa no sinal analítico (Figura 3), mas o aumento da concentração de SDS a partir de 0,2 mol L⁻¹ faz com que o sinal de absorção não específica aumente ao ponto do equipamento não conseguir corrigi-lo. Logo, a condição ideal escolhida foi a utilização de 0,1 mol L⁻¹ de SDS na solução final, garantindo uma maior estabilidade da emulsão e que o de sinal de absorção não específica fosse facilmente corrigido.

3.4. Avaliação da influência da natureza e da concentração do ácido

A utilização do ácido nítrico e/ou ácido clorídrico em baixas concentrações neste trabalho tem como função prevenir a hidrólise dos cátions metálicos e garantir que os analitos estarão presentes na sua forma menos volátil dentro do tubo de grafite durante o tratamento térmico.^{41,42} Sendo assim, a influência da natureza do ácido foi avaliada utilizando o ácido clorídrico e o ácido nítrico e a influência da concentração final do ácido foi avaliada em uma faixa

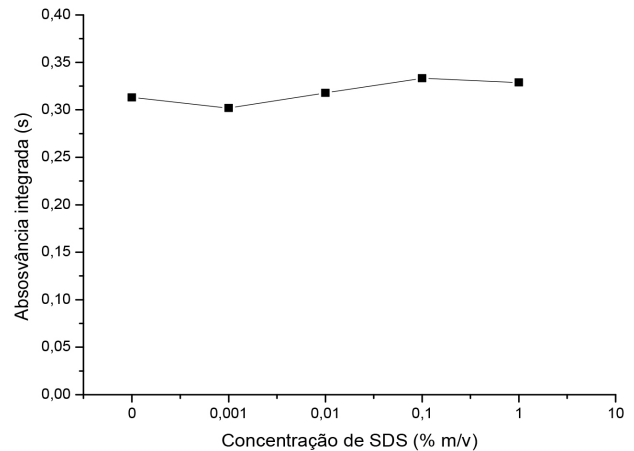


Figura 3. Avaliação da natureza e concentração de SDS, emulsão preparada com 500 mg de amostra em 5 mL de água ultrapura

de 0 a 4 mol L⁻¹, em uma solução de 0,1 mol L⁻¹ de SDS e uma massa de amostra de 500 mg com volume final de 5 mL. De acordo com os dados da Figura 4, a condição ideal encontrada foi utilizando ácido nítrico com concentração final de 0,1 mol L⁻¹, uma vez que a partir deste ponto não houve aumento significativo do sinal analítico.

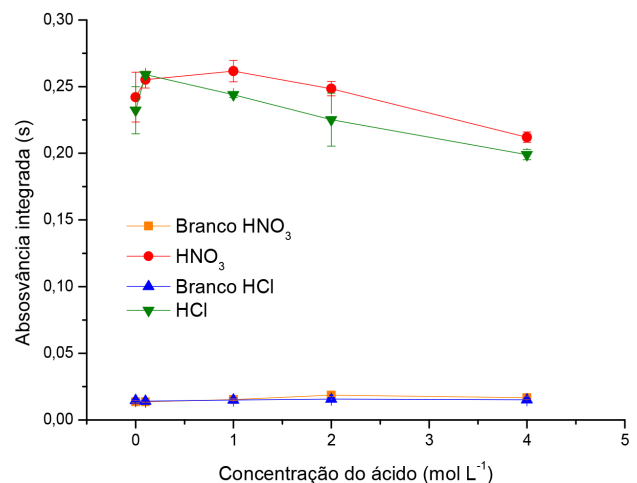


Figura 4. Avaliação da natureza e concentração de ácido, emulsão preparada com 500 mg de amostra em 5 mL de solução aquosa 0,1 mol L⁻¹ de SDS

3.5. Avaliação da influência do tempo de sonicação

A influência do tempo de sonicação na determinação de níquel foi avaliada a fim de obter uma maior homogeneidade na emulsão e com isso maior estabilidade, visto que a velocidade de separação das fases é maior quanto maiores forem as gotículas da fase dispersa. Utilizou-se uma emulsão formada por 500 mg de amostra em 5 mL de solução aquosa de ácido nítrico 0,1 mol L⁻¹ e de SDS 0,1 mol L⁻¹, em uma faixa de tempo de sonicação de 0 a 60 min, porém como visto na Figura 5 não houve variação significativa no sinal analítico na faixa estudada, sendo assim não foi necessário a sonicação da emulsão.

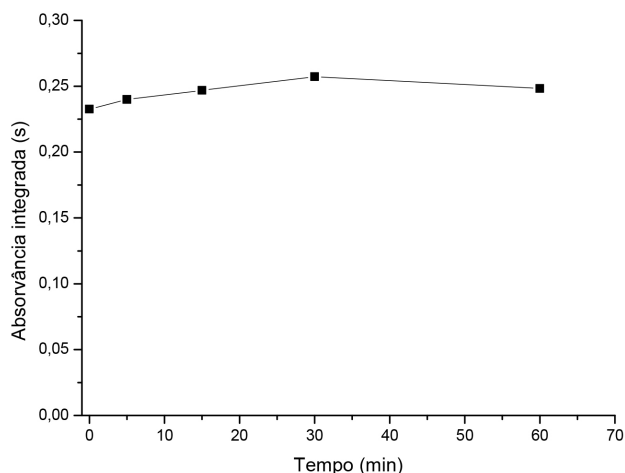


Figura 5. Avaliação da influência do tempo de sonicação, emulsão preparada com 500 mg de amostra em 5 mL de solução aquosa de ácido nítrico 0,1 mol L⁻¹ e 0,1 mol L⁻¹ de SDS

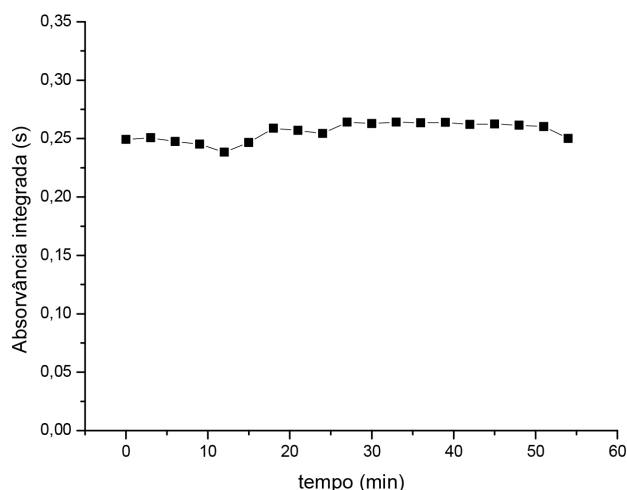


Figura 6. Avaliação da estabilidade da emulsão, preparada com 500 mg de amostra em 5 mL de solução aquosa de ácido nítrico 0,1 mol L⁻¹ e 0,1 mol L⁻¹ de SDS

3.6. Avaliação da estabilidade da emulsão

Uma emulsão é considerada fisicamente estável quando em repouso, a fase dispersa não forma gotículas e não se depositam no fundo do recipiente.⁴² Esta otimização foi realizada, através da medição do sinal analítico de níquel, durante 55 min, em intervalos de 3 min, à temperatura ambiente, em uma emulsão formada com 500 mg de amostra em 5 mL de solução aquosa de ácido nítrico 0,1 mol L⁻¹ e SDS 0,1 mol L⁻¹.

Como mostrado na Figura 6 os sinais analíticos para níquel se mostram estáveis até 55 min, não sendo observada variação significativa no sinal. O coeficiente de variação encontrado para o sinal analítico foi 4,66%. Assim, considerando o tempo decorrido entre o preparo da amostra e o final das medições, pode-se constatar que os pontos apresentaram uma variação muito pequena do sinal em relação ao tempo.

4. Parâmetros Analíticos e Aplicação

A estratégia de quantificação foi realizada através da utilização da curva de adição de analito, uma vez que

foi verificada influência de interferência não espectral nas determinações, que foi identificada pela comparação estatística entre as inclinações da curva analítica e da curva de adição de analito, como visto na Tabela 2. Para este fim, um teste *t-Student* foi aplicado, a um nível de confiança de 95%. Além disso, na Tabela 2 são apresentados outros parâmetros de mérito do método proposto para a determinação de níquel nas amostras de repelentes. O limite de detecção (LD) foi calculado como três vezes o desvio padrão do branco, o limite de quantificação (LQ) como dez vezes, sendo que a inclinação da curva de adição de analito da amostra A1 foi tomada como sensibilidade, a precisão foi avaliada calculando o desvio padrão relativo de 10 alíquotas da amostra A1, de modo independente. Já o ensaio de recuperação foi realizado adicionando 5 e 20 µg L⁻¹ de níquel na amostra A1 antes da injeção direta da amostra no equipamento. Posteriormente as amostras “fortificadas” sofreram o mesmo tratamento dado às amostras não “fortificadas” e as concentrações de níquel foram determinadas pelo método proposto antes e após a adição de níquel.

Diante da inexistência de material certificado para este tipo de amostra, além da comparação com os resultados

Tabela 2. Parâmetros de mérito do método desenvolvido para a determinação de níquel em amostras de repelentes de uso tópico

| Parâmetros de mérito | Ni |
|--|---------------------------|
| Curva de adição de analito típica (amostra A1) | A = 0,0043 [Ni] + 0,019 |
| Curva analítica | A = 0,0030 [Ni] + 0,008 |
| Faixa linear | 0 a 50 µg L ⁻¹ |
| Coefficiente de correlação (r) | 0,998 |
| Limite de detecção ^a | 2,07 ng g ⁻¹ |
| Limite de quantificação | 6,90 ng g ⁻¹ |
| Recuperação | 100 – 121% |
| Precisão (n= 10) | 5,11% |

^aLD = 3s/S; ^bLQ = 10s/S, onde s é o desvio padrão e S a inclinação da reta.

obtidos por dissolução ácida assistida por aquecimento convencional, a recuperação foi realizada para também avaliar a exatidão da metodologia proposta. Os percentuais de recuperação encontrados para as amostras de repelentes como os níveis de 5 e 20 $\mu\text{g L}^{-1}$ foram de 100 a 121%, indicando que o método apresenta boa exatidão.⁴³ Após a otimização dos parâmetros experimentais, a metodologia desenvolvida foi aplicada na determinação da concentração total de níquel, em amostras de repelentes de uso tópico contendo DEET. Os resultados obtidos mostrados na Tabela 3 foram comparados com os resultados obtidos após a dissolução ácida assistida por aquecimento convencional. De acordo com o teste t-pareado realizado (95% de confiança), não há diferença significativa entre os valores encontrados acima do limite de quantificação, no método proposto e no método com dissolução ácida.

De acordo com os resultados mostrados na Tabela 3 pode-se observar que das três marcas analisadas, apenas na amostra A1 foi encontrada uma quantidade de níquel acima do limite de quantificação, apesar do valor ser considerado baixo, a amostra inicialmente em desacordo com RESOLUÇÃO RDC nº 83 de junho 2016 (ANVISA), que estabelece que o níquel não deve estar presente em amostras de cosméticos, no entanto é permitida sua presença em concentrações traços, caso sua presença seja tecnologicamente inevitável nos procedimentos de fabricação corretos, e com a condição de que o produto acabado seja comprovadamente seguro, cabe salientar não existir nenhuma observação desse tipo na embalagem da amostra.

Tabela 3. Determinação de níquel em amostras de repelente de uso tópico. Resultados expressos como média \pm desvio padrão (n=3)

| | Método proposto | Dissolução ácida |
|--------------------------|--|-----------------------------|
| | ng g ⁻¹ \pm DP ^a | ng g ⁻¹ \pm DP |
| A1 | 101,2 \pm 3,0 | 105,0 \pm 1,7 |
| A2 | <LQ ^b | <LQ |
| A3 | <LQ | <LQ |
| $t_{\text{calculado}}^c$ | 0,0717 | |

^aDesvio padrão; ^bLimite de quantificação; ^cValor de $t_{\text{calculado}}$ na aplicação de um teste *t* de Student pareado, com nível de confiança de 95%, na comparação dos resultados obtidos através da injeção direta da emulsão e dissolução ácida ($t_{\text{tabelado}} = 4,30$).

5. Conclusões

Os resultados obtidos mostram a viabilidade da utilização de injeção direta da emulsão para a determinação de níquel em repelentes de uso tópico, uma vez que os resultados encontrados utilizando o método proposto não apresentou diferença estatística significativa quando comparado ao método tradicional de dissolução ácida, além de apresentarem algumas vantagens, tais como a simplificação no pré-tratamento da amostra e redução do tempo gasto nessa etapa; e a possibilidade de analisar uma pequena quantidade de amostra.

Agradecimentos

Os autores agradecem a UFRJ (Universidade Federal do Rio de Janeiro), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil) e FAPERJ (Fundação Carlos Chagas de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro, Brasil) pelas bolsas de estudo e pesquisa concedidas e pelos auxílios financeiros que tornaram possível a realização deste estudo.

Referências Bibliográficas

- Peterson, C.; Coats, J.; Insect repellents past, present, and future. *Pesticide Outlook* **2001**, *12*, 154. [Crossref]
- Organização Pan-Americana de Saúde. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/dengue>. Acesso: 18 outubro 2021.
- Boletim Epidemiológico. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_38-para-resumo.pdf> Acesso: 30 de março de 2022.
- Thavara, U.; Tawatsin, A.; Chomposri, J.; Suwonkerd, W.; Chansang, U.; Asavadachanukorn, P.; Laboratory and field evaluations of the insect repellent and DEET against mosquito vectors in Thailand. *Journal of the American Mosquito Control Association* **2001**, *17*, 190. [Crossref] [PubMed]
- Stefani, G. P.; Pastorino, A. C.; Castro, A. P. B. M.; Fomin, A. B. F.; Jacob, C. M. A.; Repelentes de insetos: recomendações para uso em crianças. *Revista Paulista de Medicina* **2009**, *27*, 181. [Crossref]
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução - RDC Nº 19, DE 10 de Abril de 2013. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0019_10_04_2013.html> Acesso em: 26 outubro 2021.
- Lupi, E.; Hatz, C.; Schlagenhauf, P.; The efficacy of repellents against Aedes, Anopheles, Culex and Ixodes spp. e A literature review. *Travel Medicine and Infectious Disease* **2013**, *11*, 374. [PubMed]
- Chauhan, A. S.; Bhadauria, R.; Singh, A. K., Lodhi, S.S., Chaturvedi, D. K., Tomar, V. S.; Determination of Lead and cadmium in cosmetic products. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* **2010**, *92*. [Link]
- Ahmed, A. Y.; Ageela, A.; Hamza, I. A. A.; Cobalt and lead concentrations in cosmetic products sold at local markets in Saudi Arabia. *Toxicology Reports* **2021**, *8*, 1693. [Crossref]
- Onwordi, C. T.; Orizu, C. O.; Wusu, A. D.; Ogunwande, I. A.; Potentially toxic metals exposure from body creams sold in Lagos. *Nigeria Research* **2011**, *3*, 30. [Link]
- Al-Saleh, I.; Al-Enazi, S.; Trace metals in lipsticks. *Toxicological Environmental Chemistry* **2011**, *93*, 1149. [Crossref]
- Nnorom, I.C.; Igwe, J.C.; Oji-Nnorom, C.G.; Trace metal contents of facial (make-up) cosmetics commonly used in Nigeria. *African Journal Biotechnology* **2005**, *4*, 1133. [Crossref]
- Nohynek, G. J.; Antignac, E.; Re, T.; Toutain, H.; Safety Assessment of personal care products/cosmetics and their

- ingredients. *Toxicology and Applied Pharmacology* **2010**, *243*, 239. [[Crossref](#)]
14. Li, Y.; Liu, Z.; Zhang, Y.; Jiang, L.; Cai, Y.; Chen, X.; Zhou, X.; Li, H.; Li, F.; Zhang, J.; Liu, C.; Investigation and probabilistic health risk assessment of trace elements in good sale lip cosmetics crawled by Python from Chinese e-commerce market. *Journal of Hazardous Materials* **2021**, *405*, 124279. [[Crossref](#)]
 15. Liu, S.; Hammond, K.; Rojas-Cheatham, A.; Concentrations and potential health risks of metals in lip products. *Environmental Health Perspectives* **2013**, *121*, 705. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 16. Khalid, A.; Hussain, B. I.; Riaz, M.; Rehman, G.; Ain, Q.; Hussain, B. T.; Rasool, N.; Zubair, M.; Munir, S.; Determination of lead, cadmium, chromium, and nickel in different brands of lipsticks. *International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences* **2013**, *2*, 1003. [[Link](#)]
 17. Sainio, E. L.; Henriks, M. L.; Kanerva, L.; Metals and arsenic in eye shadows. Contact Dermatitis **2000**, *42*, 5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 18. Bocca, B.; Forte, G.; Petrucci, F.; Cristaudo, A.; Levels of nickel and other potentially allergenic metals in Ni-tested commercial body creams. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2007**, *44*, 1197. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 19. Grosser, Z.; Davidowski, L.; Thompson, L.; The determination of metals in cosmetics. *PerkinElmer Application Note* **2011**. [[Link](#)]
 20. Peregrino, C. P.; Moreno, M. V.; Miranda, S.; Rubio, A. D.; Leal, L. O.; Mercury levels in locally manufactured mexican skin-lightening creams. *International Journal Environmental Research and Public Health* **2011**, *8*, 2516. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 21. Alqadami, A. A.; Abdalla, M. A.; Allothman, Z. A.; Omer, K.; Application of solid phase extraction on multiwalled carbon nanotubes of some heavy metal ions to analysis of skin whitening cosmetics using ICP-AES. *International Journal Environmental Research and Public Health* **2013**, *10*, 361. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 22. Volpe, M. G.; Nazzaro, M.; Coppola, R.; Rapuano, F.; Aquino, R. P.; Determination and assessments of selected heavy metals in eye shadow cosmetics from China, Italy, and USA. *Microchemical Journal* **2012**, *101*, 65. [[Crossref](#)]
 23. Barros, A. I.; Silva, T. V.; Ferreira, E. C.; Neto, J. A.; Determination of lead in eye shadow and blush by high-resolution continuum source graphite furnace atomic absorption spectrometry employing direct solid sampling. *Journal Brazilian Chemistry Society* **2015**, *26*, 140. [[Crossref](#)]
 24. 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 Analytical Atomic Spectrometry* **2017**, *32*, 1780. [[Crossref](#)]
 25. Soares, A. R.; Nascentes, C. C.; Development of a simple method for the determination of lead in lipstick using alkaline solubilization and graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Talanta* **2013**, *105*, 272. [[Crossref](#)]
 26. Chen, W. N.; Jiang, S. J.; Chen, Y. C.; Sahayam, A. C.; Determination of Pb in lipsticks by flow injection chemical vapor generation isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry. *Microchemical Journal* **2015**, *119*, 128. [[Crossref](#)]
 27. De Paula, C. E. R.; Cassella, R. J.; Cruz, G. F.; Rezende, C. M. S.; Determination of Cr and Mn in moisturizing creams by graphite furnace atomic absorption spectrometry through direct introduction of the samples in the form of emulsions. *Microchemical Journal* **2016**, *127*, 1. [[Crossref](#)]
 28. Cassella, R. J.; Brum, M. D.; Lima, C. F.; Fonseca, T. C. O.; Direct determination of Cu and Fe in jet fuel by electrothermal atomic absorption spectrometry with injection of sample as detergent emulsions. *Fuel* **2021**, *90*, 1215. [[Crossref](#)]
 29. Aucelio, R. Q.; Curtius, A. J.; Welz, B. Sequential determination of Sb and Sn in used lubricating oil by electrothermal atomic absorption spectrometry using Ru as a permanent modifier and microemulsion sample introduction. *Journal Analytical Atomic Spectrometry* **2000**, *15*, 1389. [[Crossref](#)]
 30. Aucelio, R. Q.; Curtius, A. J.; Evaluation of electrothermal atomic absorption spectrometry for trace determination of Sb, As and Se in gasoline and kerosene using microemulsion sample introduction and two approaches for chemical modification. *Journal Analytical Atomic Spectrometry* **2002**, *17*, 242. [[Crossref](#)]
 31. União Europeia, Resolução 1223/2009 Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/endocrine_disruptors/docs/cosmetic_1223_2009_regulation_en.pdf>. Acesso em: 26 outubro 2021. [[Link](#)]
 32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução nº 83 em 17 de junho de 2016 Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2016/rdc0083_17_06_2016.pdf>. Acesso em: 26 outubro 2021.
 33. Lupi, E.; Hatz, C.; Schlagenhauf, P.; The efficacy of repellents against Aedes, Anopheles, Culex and Ixodes spp.: a literature review. *Travel Medicine and Infectious Disease* **2013**, *11*, 374. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 34. Thyssen, J. P.; Menné, T.; Metal Allergy: a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications. *Chemical Research Toxicology* **2010**, *23*, 309. [[Crossref](#)]
 35. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Dermatite de Contato. Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/doencas/dermatite-de-contato/>>. Acesso em: 05 maio 2021. [[Link](#)]
 36. Zeng, Q.; Zhang, A.; Assessing potential mechanisms of arsenic-induced skin lesions and cancers: Human and in vitro evidence. *Environmental Pollution* **2020**, *260*, 113919. [[Crossref](#)]
 37. Lajunen, L. H. J.; Spectrochemical Analysis by Atomic Absorption and Emission; The Royal Society of Chemistry: UK, 1992.
 38. Froes, R. E. S.; Windemoller, C. C.; da Silva, J. B. B.; Emprego da Modificação Química Permanente para a determinação de metais em matrizes diversas por Espectrometria de Absorção Atômica em Forno de Grafite, *Revista Analytica* **2006**, *23*, 32. [[Link](#)]
 39. Ansel, H.; Popovich, G.; Allen, L.; *Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*, 6a ed., Premier: São Paulo, 2000.
 40. Cassella, R. J.; Barbosa, B. A. R. S.; Santelli, R. E.; Rangel, A. T.; Direct determination of arsenic and antimony in naphtha by electrothermal atomic absorption spectrometry with microemulsion sample introduction and iridium permanent modifier. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2004**, *379*, 66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

41. Campos, R. C.; Santos, H. R.; Grinberg, P.; Determination of copper, iron, lead and nickel in gasoline by electrothermal atomic absorption spectrometry using three-component solutions, *Spectrochimica Acta Part B* **2002**, *57*, 15. [[Crossref](#)]
42. Cassella, R. J.; Brum, D. M.; de Paula, C. E. R.; Lima, C. F.; Extraction induced by emulsion breaking: a novel strategy for the trace metals determination in diesel oil samples by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* **2010**, *25*, 1704. [[Crossref](#)]
43. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução nº 166 em 24 de julho de 2017 Disponível em: <https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19194581/do1-2017-07-25-resolucao-rdc-n-166-de-24-de-julho-de-2017-19194412>. Acesso em: 31 março 2022.