



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS  
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA  
GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

THALES HENRIQUE CASTRO DE BARROS

**SENSOR À FIBRA ÓPTICA APLICADO AO CONTROLE DE QUALIDADE NA  
PRODUÇÃO DE FÁRMACOS**

Recife

2024

THALES HENRIQUE CASTRO DE BARROS

**SENSOR À FIBRA ÓPTICA APLICADO AO CONTROLE DE QUALIDADE NA  
PRODUÇÃO DE FÁRMACOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Engenheiro Biomédico.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marilú Gomes Netto Monte da Silva

Recife

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Barros, Thales Henrique Castro de.

Sensor à fibra óptica aplicado ao controle de qualidade na produção de fármacos / Thales Henrique Castro de Barros. - Recife, 2024.

45 p. : il.

Orientador(a): Marilú Gomes Netto Monte da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Tecnologia e Geociências, Engenharia Biomédica - Bacharelado, 2024.

1. controle de qualidade. 2. fotônica. 3. indústria farmacêutica. 4. sensor de índice de refração. I. Silva, Marilú Gomes Netto Monte da. (Orientação). II. Título.

620 CDD (22.ed.)

THALES HENRIQUE CASTRO DE BARROS

**SENSOR À FIBRA ÓPTICA APLICADO AO CONTROLE DE QUALIDADE NA  
PRODUÇÃO DE FÁRMACOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Engenheiro Biomédico.

Aprovado em: 29/02/2024

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marilú Gomes Netto Monte da Silva (Orientadora)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marilú Gomes Netto Monte da Silva (Examinador interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof.<sup>o</sup> Dr.<sup>o</sup> Emery Cleiton Cabral Correia Lins (Examinador interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho a todos aqueles que me ajudaram nesta jornada porque os frutos do meu trabalho hoje são frutos das sementes plantadas por cada um de vocês.

À minha mãe, minha maior apoiadora e força, Roseane.

Ao meu pai, Marcelo, minha eterna fonte de conselhos e ensinamentos.

À minha avó, Cenira, por todo cuidado que ainda hoje me permite passar pelos meus momentos de fragilidade.

À minha Bruna, por todo amor, cuidado e carinho que me permitem tentar voar mais alto.

Dedico também este trabalho à memória dos dois pais que a vida me deu e tão cedo me deixou: Cícero Pereira de Castro e Cícero Pereira de Castro Júnior. A vida que você viveu me inspira e espero que um dia possa olhar para trás com orgulho e honrar esse legado.

## AGRADECIMENTOS

A Deus por ser minha fortaleza, a luz que ilumina meus passos e que em sua infinita misericórdia me cercou de boas pessoas.

A minha orientadora, professora Marilú Gomes, por toda preocupação, cuidado e interesse em me tornar um profissional melhor para sociedade.

Ao meu estimado amigo, Rangel Cruz que, enquanto secretário do Departamento de Engenharia Biomédica, se colocou disponível para me ajudar durante toda minha caminhada no curso.

À minha mãe, Roseane Castro, por todo carinho, cuidado, dedicação e carinho, responsável por me manter caminhando em busca dos meus objetivos.

Ao meu pai, Marcelo Barros, por todo apoio e conselhos que muitas vezes me resgataram dos momentos de dúvidas.

À minha avó, Cenira Francisca de Castro, por ser meu colo materno, minha mãe adotiva, meu apoio emocional e minha fonte de risadas.

À minha companheira e melhor amiga, minha querida Bruna Brito Liberal, pelo humor bobo, carinho e dedicação. Por me ajudar a combater minhas inseguranças e por vibrar comigo nas minhas conquistas.

A toda minha família, em especial aos meus pequenos, Kauã Henrique e Giullia Rafaella, por preencherem minha vida de momentos felizes.

Ao meu falecido tio, Cícero Pereira de Castro Júnior, por me incentivar a sempre almejar o conhecimento, fazendo dele uma ferramenta para ajudar os outros. Seus ensinamentos moldaram minhas ações, ao passo que seu legado moldou minha vida.

Ao meu falecido avô, Cícero Pereira de Castro, por toda torcida, vibração e carinho que demonstrou em vida pelas minhas conquistas. Poder dar esse passo adiante sem ver você ao meu lado me dói o coração, mas sei que cuidará de mim onde quer que esteja.

À Auxiliadora Brito, Bismarck Lopes e Luma Liberal, anjos que Deus colocou em minha vida, a quem devo pelo carinho, cuidado e momentos felizes.

Minha caminhada, definitivamente, é melhor com vocês.

If I have seen further, it is by standing on the shoulders of giants.

– Sir Isaac Newton (Letter to Robert Hooke, 1665)

## RESUMO

O presente trabalho aborda o desenvolvimento de um sensor de índice de refração à fibra óptica baseado na relação entre a luz que é refletida a partir de uma ponta da fibra óptica e o índice de refração do meio onde esta ponta está inserida. O desenvolvimento desse sensor visa propô-lo como uma possível solução tecnológica para o controle de qualidade da produção de fármacos. Para embasar a viabilidade do dispositivo, são apresentados parâmetros operacionais como a sensibilidade do dispositivo e a resolução em termos de concentração mínima detectável para cada fármaco avaliado. Esses parâmetros operacionais são obtidos a partir de um processo de fabricação e caracterização prévio também descritos em detalhes, onde fica estabelecido o circuito óptico construído para viabilizar o funcionamento do sensor. Também é realizada uma breve discussão a respeito dos fármacos testados, evidenciando a importância de cada um deles e as implicações de uma má administração dessas medicações durante o processo terapêutico. Essas implicações são importantes, pois embora sejam comumente associadas a erros humanos ocorridos durante a administração, também podem ocorrer como consequência de desvios durante o processo produtivo. Por fim, uma breve discussão é apresentada com o intuito de sintetizar e avaliar os resultados obtidos, destacando possíveis limitações e ganhos associados a proposição do dispositivo.

**Palavras-chave:** controle de qualidade; fotônica; indústria farmacêutica; sensor de índice de refração.

## **ABSTRACT**

The present work addresses the development of an optical fiber refractive index sensor based on the relationship between the light reflected from an optical fiber tip and the refractive index of the medium where this tip is inserted. The development of this sensor aims to propose it as a possible technological solution for quality control in pharmaceutical production. To support the device's viability, operational parameters such as device sensitivity and resolution in terms of minimum detectable concentration for each drug evaluated are presented. These operational parameters are obtained from a previous manufacturing and characterization process also described in detail, where the optical circuit built to enable the sensor's operation is established. A brief discussion is also held regarding the drugs tested, highlighting their importance and the implications of poor administration of these medications during the therapeutic process. These implications are important because although they are commonly associated with human errors occurring during administration, they can also occur as a consequence of deviations during the production process. Finally, a brief discussion is presented with the aim of synthesizing and evaluating the results obtained, highlighting possible limitations and gains associated with the device proposition.

**Keywords:** pharmaceutical industry; photonics; quality control; refractive index sensor.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação simplificada do conceito de internet das coisas aplicado a uma residência. ....	28
Figura 2: Representação do corte transversal de uma fibra óptica com destaque para múltiplos sinais sendo propagados simultaneamente. ....	29
Figura 3: Representação de uma rede industrial de comunicação baseada em fibra óptica com diferentes tipos de dados trafegando simultaneamente, incluindo sensores à fibra óptica.....	31
Figura 4: Diferentes tipos de incidência previsto pela Lei de Snell, considerando um raio de luz que trafega de um meio mais refringente para um meio menos refringente. ....	33
Figura 5: Sensor de ponta de fibra óptica submerso durante o processo de medição, com destaque para as diferentes componentes luminosas após a incidência do sinal na interface. .	35
Figura 6: Representação da fibra óptica heterocore utilizada em (Subbanna et al., 2024). ....	38
Figura 7: Distribuição anual do número de pesquisas localizadas na base de dados do google acadêmico. ....	39
Figura 8: Representação do circuito óptico construído para execução das medidas. ....	40
Figura 9: Elemento sensor comparado ao tamanho de uma moeda. ....	41
Figura 10: Representação tridimensional do elemento sensor proposto. ....	42
Figura 11: Metodologia utilizada durante a calibração e, posteriormente, durante as medições. ....	44
Figura 12: Curva de calibração baseada na resposta do sensor a substâncias com índices de refração conhecidos. ....	44
Figura 13: Medidas realizadas com o sensor submerso em soluções de diclofenaco sódico..	47
Figura 14: Medidas realizadas com o sensor submerso em soluções de fosfato sódico de prednisolona. ....	50

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>24</b>
1.1. MOTIVAÇÃO E CONTEXTUALIZAÇÃO .....	24
1.2. OBJETIVOS.....	25
<b>1.2.1 Objetivo Geral .....</b>	<b>25</b>
<b>1.2.2 Objetivos Específicos.....</b>	<b>25</b>
1.3. ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO .....	26
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>27</b>
2.1. FIBRAS ÓPTICAS .....	27
<b>2.1.1 Contexto Atual da Fibra Óptica na Sociedade .....</b>	<b>27</b>
<b>2.1.2 Fibras Ópticas Operando Como Soluções para Sensoriamento .....</b>	<b>30</b>
2.2. SENSORES DE ÍNDICE DE REFRAÇÃO.....	31
<b>2.2.1 A Física da Fibra Óptica – Conceitos Básicos.....</b>	<b>32</b>
<b>2.2.2 O Sensor de Ponta de Fibra Óptica .....</b>	<b>34</b>
2.3. SENSORES À FIBRA ÓPTICA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA – UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	36
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>40</b>
3.1. CONSTRUÇÃO DO CIRCUITO ÓPTICO E DO ELEMENTO SENSOR.....	40
3.2. CARACTERIZAÇÃO DA RESPOSTA DO DISPOSITIVO .....	42
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>46</b>
4.1. DETECÇÃO DO DICLOFENACO SÓDICO .....	46
4.2. DETECÇÃO DO FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA .....	48
4.3. DISCUSSÕES COMPLEMENTARES .....	50
<b>5 CONCLUSÕES.....</b>	<b>52</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>54</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica é globalmente conhecida pelos altos investimentos em pesquisa e desenvolvimento (Lakdawalla, 2018), em especial, nas pesquisas que têm como intuito central a descoberta de novas drogas, tratamentos ou processos químicos que possam baratear a produção de algum fármaco (Lakdawalla, 2018). Em contrapartida, mediante a crescente preocupação em regulamentar suas atividades e garantir a segurança da população, diferentes países têm estabelecidos altos padrões de qualidade, constituindo órgãos governamentais especializados nesse tipo de controle (Haleem et al., 2015). Diante desse cenário, a indústria também tem investido em soluções tecnológicas, em especial sensores, capazes de ofertar um melhor gerenciamento da produção desses medicamentos, aumentando a eficiência dos processos produtivos (Claßen et al., 2017; Qian et al., 2021).

### 1.1. MOTIVAÇÃO E CONTEXTUALIZAÇÃO

Nos últimos anos, sensores e outros dispositivos baseados em fibras ópticas têm recebido grande destaque em decorrência da vigente ascensão da fibra óptica como a tecnologia central nas redes de telecomunicações (Barros et al., 2021a; Sabri et al., 2013). Essa popularização ocorre, pois, a ideia de sistemas ópticos versáteis que suportem a troca de informações e o sensoriamento de forma simultânea em uma única rede é especialmente atrativa para ambientes que busquem altos níveis de otimização e eficiência, como grandes indústrias (Gholamzadeh; Nabovati, 2008).

Paralelamente, esse cenário favorável para a emergência de tecnologias à fibra óptica também tem contribuído ativamente para o barateamento progressivo de elementos vinculados a essa tecnologia, como fontes de luz, fotorreceptores e outros componentes ópticos (Sabri et al., 2013). Por sua vez, a diminuição desses custos tem retroalimentado a expansão de dispositivos, em especial os sensores à fibra óptica para novas aplicações não necessariamente vinculadas a uma infraestrutura de comunicação pré-existente (Sabri et al., 2013).

Um bom exemplo para novas aplicações é a popularização desses dispositivos como soluções tecnológicas voltadas para a saúde dos indivíduos, onde é possível localizar fibras ópticas atuando em diversos equipamentos médico-hospitalares ou relacionados à consumíveis médicos, como medicamentos (Cusano et al., 2015; De Beer et al., 2011). Dentro desse contexto, sensores à fibra óptica podem ser particularmente interessantes no controle de qualidade de medicamentos durante sua produção ou mesmo durante sua ministração, evitando

desconformidades entre a concentração de princípio ativo disponível e o valor desejável (De Beer et al., 2011).

Outro ponto marcante que reforça essa possibilidade de uso para esse tipo de sensor são as características intrínsecas à fibra óptica, em especial a passividade química (Sabri et al., 2013). Por se tratar de, basicamente, um filamento de vidro, a fibra óptica é quimicamente inerte a maior parte das substâncias, principalmente quando se limita as substâncias utilizadas como insumos farmacêuticos (Sabri et al., 2013). Além disso, a fibra óptica também é termicamente estável, não produzindo aquecimentos significativos, centelhamento ou qualquer tipo de fenômeno que possa vir induzir mudanças no meio sensoriado (Sabri et al., 2013).

Por fim, os dispositivos à fibra óptica também apresentam características muitas vezes secundarizadas, mas que podem ser especialmente úteis para esse tipo de aplicação. São dispositivos flexíveis, com dimensões micrométricas e baixo peso, podendo, por exemplo, ser acoplados facilmente a reatores e monitorar reações químicas em tempo real (Sabri et al., 2013).

## 1.2. OBJETIVOS

Os objetivos traçados durante o desenvolvimento deste trabalho estão listados abaixo, incluindo o objetivo geral e os respectivos objetivos específicos referentes as etapas da construção do dispositivo proposto.

### 1.2.1 Objetivo Geral

Desenvolver um refratômetro baseado em fibra óptica e aplicá-lo no contexto do controle de qualidade de medicamentos e outros insumos médicos.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

- a) Elaborar um referencial teórico sobre os processos produtivos da indústria farmacêutica;
- b) Identificar o estado da arte vigente para sensores à fibra óptica aplicados no controle de qualidade de medicamentos;
- c) Projetar e construir o circuito óptico utilizado nas medições;
- d) Fabricar o elemento sensor e caracterizar sua resposta;
- e) Selecionar os insumos médicos alvos das medições;
- f) Realizar as medições dos índices de refração das substâncias pré-selecionadas.

### 1.3. ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

O presente trabalho encontra-se subdividido em 5 capítulos, onde ao final desses, encontra-se a referência bibliográfica usada no decorrer dos capítulos. Este Capítulo 1 foi destinado à introdução, apresentando a motivação e os objetivos do estudo.

O Capítulo 2 contém a revisão de conceitos teóricos indispensáveis para o correto entendimento da proposta apresentada nos capítulos posteriores, como a física por trás dos princípios de funcionamento da fibra óptica. Além desses conceitos, também são apresentados uma breve revisão da bibliografia acerca da utilização dos sensores à fibra óptica pela indústria farmacêutica e, paralelamente, uma contextualização a respeito da importância das fibras ópticas em alguns dos últimos avanços tecnológicos, principalmente aqueles atrelados ao fenômeno conhecido como Quarta Revolução Industrial.

No Capítulo 3 são apresentados os materiais e métodos utilizados na fabricação, caracterização e, posteriormente, testes com medições realizadas com o sensor proposto. Esse capítulo também apresenta o circuito óptico, bem como os detalhes acerca da fabricação do elemento sensor. Por fim, esse capítulo também determina, a partir da caracterização, os parâmetros operacionais do sensor como a resolução e a sensibilidade.

No Capítulo 4 é apresentada uma breve contextualização dos fármacos escolhidos, diclofenaco sódico e fosfato sódico de prednisolona, descrevendo os seus possíveis usos e impactos sobre o organismo. Esse capítulo também apresenta os resultados obtidos a partir das medições, analisando-os quantitativamente com o intuito de determinar a menor concentração detectável pelo dispositivo para cada um dos fármacos. Por fim, também discute alguns pontos importantes como as possíveis limitações do dispositivo.

E por fim, o Capítulo 5 expõe as considerações finais acerca de tudo que foi apresentado nos capítulos anteriores, destacando os próximos passos e os principais ganhos advindos do desenvolvimento desse trabalho.

## **2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

Este capítulo está subdividido em três subseções e visa apresentar os principais conceitos necessários para um melhor entendimento a respeito do dispositivo apresentado. A Seção 2.1 apresenta uma breve contextualização a respeito da importância atual das fibras ópticas, tecnologia na qual o sensor proposto se baseia. A Seção 2.2 aprofunda um pouco mais a discussão sobre as fibras ópticas, apresentando-as como sensores de índice de refração e introduzindo conceitos fundamentais para um melhor entendimento da proposta desse trabalho, como o princípio de funcionamento das fibras ópticas. Por fim, a Seção 2.3 contextualiza as fibras ópticas como possíveis soluções para a indústria farmacêutica através de uma breve revisão bibliográfica.

### **2.1. FIBRAS ÓPTICAS**

Fibras ópticas são comumente apontadas como um dos principais avanços tecnológicos relacionados ao processo conhecido como Quarta Revolução Industrial (QRI) (Zunino et al., 2020). Esses dispositivos recebem esse destaque pois são responsáveis pela modernização das telecomunicações, permitindo a troca de grandes volumes de informações sob alta velocidade, características marcantes dessa revolução (Zunino et al., 2020).

#### **2.1.1 Contexto Atual da Fibra Óptica na Sociedade**

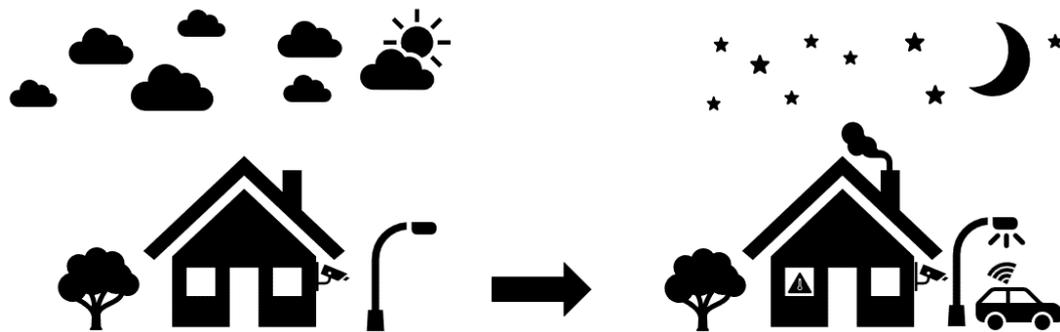
Também conhecida como a Indústria 4.0, a Quarta Revolução Industrial fomenta elementos como a digitalização de serviços e processos e a emergência de redes complexas com alto grau de autonomia e eficiência (Xu; David; Kim, 2018). Esses elementos transcendem as paredes dos parques industriais, se espalhando por longas distâncias, dando origem a conceitos como cidades inteligentes, repleta de dispositivos interconectados (Xu; David; Kim, 2018). A partir daí, as redes de comunicação têm evoluído a partir de cenários distintos, resultando em aumentos significativos em sua complexidade e no fluxo de dados transportados (Zunino et al., 2020).

Um desses cenários ocorre devido ao crescimento expressivo do número de dispositivos conectados à internet, característica marcante do conceito de Internet das Coisas (Zunino et al., 2020). Esse conceito da QRI prevê a existência de um ecossistema composto por dispositivos interconectados que trocam informações em tempo real com o intuito de melhorar a eficiência

de suas funções (Zunino et al., 2020). Como resultado, a infraestrutura existente de comunicação tem sido constantemente alvo de melhorias a fim de ampliar sua capacidade e alcance (Zunino et al., 2020).

A Figura 1 ilustra esse conceito de forma simplificada para uma residência, onde um automóvel interage com a rede doméstica de forma a notificar a chegada do proprietário para que dispositivos como lâmpada e o aquecedor sejam acionados de forma automática. Embora essa automação possa parecer uma simples questão de conforto, ela implica, por exemplo, na redução do consumo de energia, contribuindo, em última instância, com um aumento na eficiência da cidade.

Figura 1: Representação simplificada do conceito de internet das coisas aplicado a uma residência.



Fonte: Produzido pelo autor.

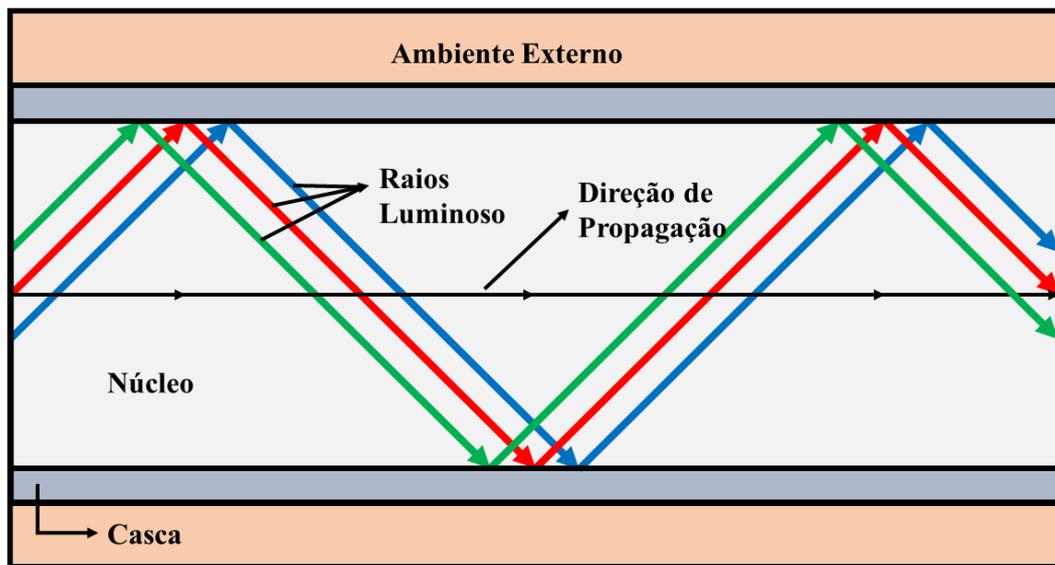
Embora a Figura 1 não ilustre explicitamente uma rede óptica, é notável observar que é a presença desse tipo de rede que viabiliza a conexão eficiente dos dispositivos mostrados. Ainda que alguns deles se utilizem de conexões sem fio, como *wireless* ou *bluetooth*, esses protocolos de comunicação normalmente são utilizados somente nas últimas etapas de uma rede muito mais complexa (Zunino et al., 2020). Nas demais conexões que compõem essa rede, a fibra óptica é utilizada devido a sua alta capacidade de transmissão, permitindo o transporte de um grande volume de dados (Zunino et al., 2020).

Outro cenário que fomenta a evolução das tecnologias das telecomunicações é a busca contínua pelo aumento das velocidades de transferências de dados e a confiabilidade atrelado a estas transferências (Winzer, 2015). Como resultado, por exemplo, dispositivos são continuamente desenvolvidos e testados com o intuito de operarem em frequências cada vez mais altas, em especial os dispositivos ópticos (Agrawal, 2021; Cohen et al., 2023; Winzer, 2015). Além disso, algoritmos são desenvolvidos para identificar erros nos dados transferidos e novos materiais são estudados na busca por inovações que permitam esses avanços,

demonstrando a atual preocupação na constituição de protocolos de alta confiabilidade (Cohen et al., 2023).

A partir dessas outras considerações, a fibra óptica também se mostra como uma das mais importantes tecnologias atuais, pois atende grande parte dos requisitos pré-estabelecidos na construção de uma infraestrutura capaz de viabilizar as inovações atreladas a QRI. Em primeiro lugar, a fibra óptica opera a partir da transmissão de pulsos de luz modulados, viabilizando, inclusive, o envio de informações distintas de forma simultânea sem risco de interferência entre os sinais (Agrawal, 2021; Halliday; Resnick; Walker, 2014), conforme ilustrado na Figura 2. Essa característica permite um aumento considerável na capacidade de transmissão nos canais à fibra óptica em relação as redes elétricas, resultando, por consequência, em um aumento na eficiência desses canais (Agrawal, 2021).

Figura 2: Representação do corte transversal de uma fibra óptica com destaque para múltiplos sinais sendo propagados simultaneamente.



Fonte: Produzido pelo autor.

Outras características marcantes da fibra óptica estão diretamente atreladas às suas propriedades materiais e estruturais. Por se tratar majoritariamente de capilares de vidro, as fibras ópticas apresentam alto grau de passividade química, permitindo a construção de infraestruturas capazes de operar com alto grau de eficiência mesmo em ambientes agressivos ou na presença de adversidades (Barros, 2023). Além disso, por não utilizar sinais elétricos e nem apresentar elementos condutores em sua composição, as fibras ópticas são imunes a

perturbações eletromagnéticas, permitindo que não haja interferências entre diferentes canais como ocorre nas redes elétricas tradicionais (Barros, 2023).

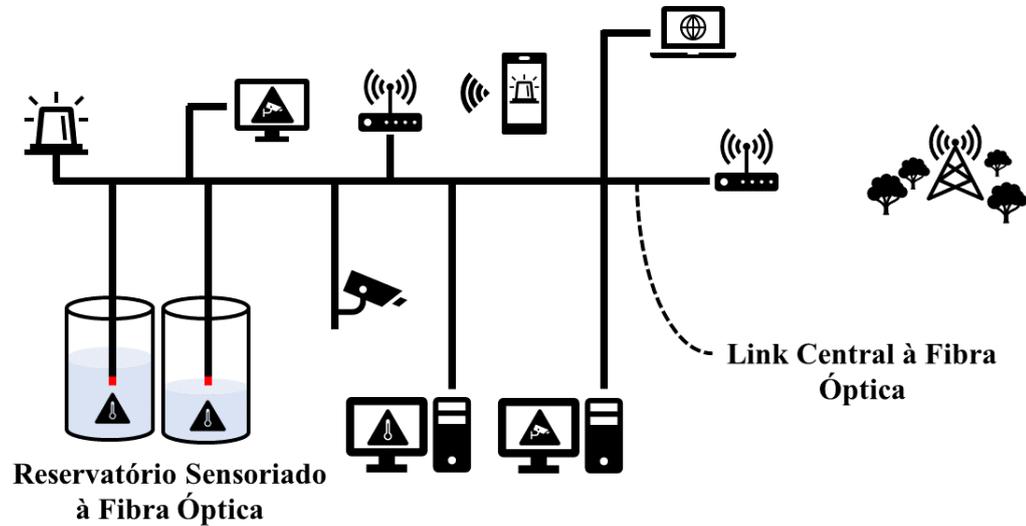
Ainda levando em conta a transmissão de informações por meio de cabos metálicos e sinais elétricos, os cabos a fibra óptica costumam se apresentar como alternativas sensivelmente mais leves, permitindo a utilização de um número bem maior de fibras ópticas para se obter uma equivalência de massa em relação as redes tradicionais (Barros, 2023; Silva et al., 2022). Tais cabos a fibra também apresentam alto grau de flexibilidade e alta resistência térmica, além de operarem sem produzir grandes aquecimentos ou faíscas por centelhamento, limitações importantes dos sistemas elétricos (Silva et al., 2022).

### **2.1.2 Fibras Ópticas Operando Como Soluções para Sensoriamento**

A partir dessas características, outro ponto que se sobressai a respeito das fibras ópticas é a possibilidade de utilizá-las como sensores. Dessa forma, os ganhos obtidos a partir das propriedades citadas anteriormente podem ser estendidos para esses novos tipos de sistemas, visto que tais propriedades são igualmente interessantes para sensoriamento (Haus, 2010). Um bom exemplo dessa possibilidade é a popularização dos sensores à fibra óptica como soluções em setores como a indústria de óleo e gás, notavelmente conhecida pela necessidade de dispositivos capazes de operar eficientemente em ambientes hostis (Barros, 2023).

Outro ponto marcante sobre esse tipo de tecnologia se baseia no fato de que, uma vez que diferentes sinais podem trafegar em uma fibra óptica sem que haja interferência entre eles, um mesmo canal óptico pode transportar informações voltadas para comunicação e para sensoriamento simultaneamente (Marin et al., 2022). Tal capacidade permite que diferentes tipos de sistemas alcancem um novo patamar de eficiência, permitindo um alto grau de integração, dispensando o uso de elementos voltados ao interfaceamento do sensor com a infraestrutura de rede. A Figura 3 ilustra um sistema como esse inserido em um ambiente industrial.

Figura 3: Representação de uma rede industrial de comunicação baseada em fibra óptica com diferentes tipos de dados trafegando simultaneamente, incluindo sensores à fibra óptica.



Fonte: Próprio Autor.

Diante dessas possibilidades, diversos tipos de sensores à fibra óptica têm sido alvo de estudos de forma a explorar diversas possibilidades de utilização, incluindo a construção de múltiplos sensores em uma mesma fibra óptica. Através desses tipos de sensores, diferentes grandezas podem ser sensoriadas, incluindo temperatura e índice de refração (Barros et al., 2021a; Peixoto E Silva et al., 2021). Esses parâmetros muitas vezes são utilizados como medidas intermediárias para a obtenção de outros parâmetros como a concentração de substâncias em soluções, ampliando as possibilidades de utilização (Barros et al., 2023a, 2023d).

## 2.2. SENSORES DE ÍNDICE DE REFRAÇÃO

Por se tratar de um parâmetro central no funcionamento da fibra óptica, uma das utilizações mais proeminentes dos sensores baseados nessa tecnologia é a medição do índice de refração (Barros et al., 2021b). Para esse tipo de detecção, diferentes metodologias podem ser implementadas a fim de viabilizar esse tipo de medição, como por exemplo a retirada de parte da casca que isola o sinal óptico no interior do núcleo da fibra óptica ou a construção de uma estrutura baseada em diferentes tipos de fibras ópticas (Alves et al., 2022a; Oliveira et al., 2023). Esse tipo de sensoriamento é especialmente interessante visto que o índice de refração, conforme já mencionado, é um parâmetro que pode ser utilizado para determinar diversos outros parâmetros, ampliando a gama de aplicações possíveis.

Além disso, a relação dessa grandeza com muitos outros parâmetros não se traduz necessariamente como dispositivos não seletivos, visto que sensores capazes de detectar uma molécula específica são recorrentes na literatura (Bencivenga et al., 2023). Normalmente para que se atinja tal nível de especificidade, técnicas como deposição por pulverização catódica são utilizadas, aumentando consideravelmente a complexidade na produção do dispositivo (Bencivenga et al., 2023). Essa relação de nível de especificidade e complexidade comumente está associada diretamente com a solução pretendida, levando em conta, por exemplo, a quantidade de artefatos passíveis de afetar a medida.

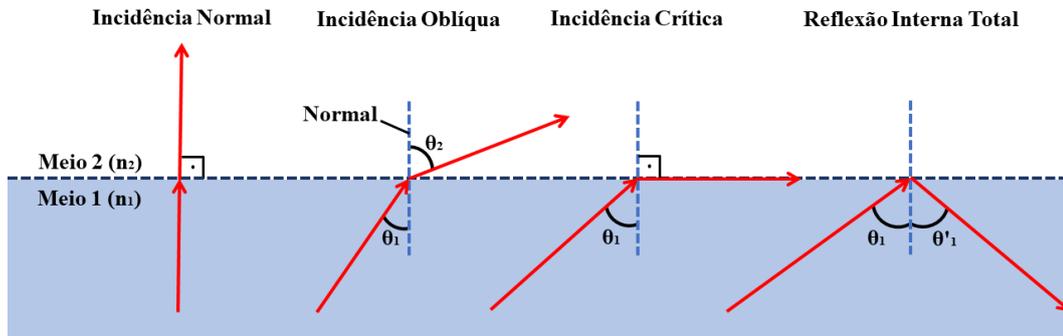
### 2.2.1 A Física da Fibra Óptica – Conceitos Básicos

Para entender o papel do índice de refração enquanto parâmetro central no funcionamento das fibras ópticas, faz-se necessário apresentar os princípios de funcionamento atrelados a este dispositivo. Conceitualmente, a fibra óptica é um guia de onda cilíndrico que conduz a luz de uma de suas extremidades até a outra fomentando múltiplas reflexões consecutivas (Agrawal, 2021). Tais reflexões ocorrem mediante a ocorrência do fenômeno conhecido como Reflexão Interna Total (RIT), uma consequência direta da Lei de Snell que aborda o desvio angular sofrido por um raio de luz ao cruzar uma interface que separa dois meios com índice de refração diferente (Fontana, 2021). A Lei de Snell é equacionada da seguinte forma:

$$n_1 \cdot \text{sen}\theta_1 = n_2 \cdot \text{sen}\theta_2 , \quad (1)$$

onde  $n$  representa o índice de refração e  $\text{sen}\theta$  representa o seno do ângulo entre o raio incidente e uma reta normal à interface de incidência (Fontana, 2021). Os subíndices “1” e “2” referem-se aos raios incidentes e refratados, respectivamente. Tais parâmetros podem ser melhor visualizados a partir da Figura 4, onde diferentes cenários previstos pela Lei de Snell também estão exibidos.

Figura 4: Diferentes tipos de incidência previsto pela Lei de Snell, considerando um raio de luz que trafega de um meio mais refringente para um meio menos refringente.



Fonte: Traduzido de (Barros, 2023).

Conforme mostrado na Figura 4 e descrito pela Lei de Snell, um raio de luz pode sofrer diferentes tipos de desvio a depender do seu ângulo original de incidência e dos índices de refração dos meios separados pela interface (Fontana, 2021). De maneira simplificada, um raio refratado só mantém sua trajetória inicial caso incida normalmente sobre a interface, sofrendo desvios para qualquer valor de  $\theta_1$  diferente de zero (Fontana, 2021).

Para esses casos em que há desvio, observa-se uma aproximação do raio refratado em relação a normal ( $\theta_1 > \theta_2$ ) desde que a luz se propague de um meio menos refringente para um meio mais refringente ( $n_1 < n_2$ ) (Fontana, 2021). Complementarmente, um afastamento pode ser observado caso ( $n_1 > n_2$ ), levantando a possibilidade de o raio refratado sofrer um desvio grande o suficiente para que passe a se propagar paralelamente a interface ( $\theta_2 = 90^\circ$ ) (Fontana, 2021). Esse último caso é chamado de incidência crítica, conforme mostra a Figura 4, e ser descrita através da Lei de Snell, onde, por meio dessa expressão, pode-se calcular o ângulo crítico ( $\theta_C$ ), ângulo de incidência necessário para que esse fenômeno ocorra:

$$n_1 \cdot \text{sen}\theta_C = n_2 \cdot \text{sen}(90^\circ) = n_2, \quad (2)$$

$$\text{sen}\theta_C = (n_2/n_1), \quad (3)$$

$$\theta_C = \text{sen}^{-1}(n_2/n_1), \quad (4)$$

onde se pode verificar que o ângulo crítico só pode ser determinado caso  $n_1 > n_2$ , conforme proposto inicialmente (Fontana, 2021).

Uma vez determinado o ângulo crítico, pode-se continuar a metodologia empregada anteriormente e prosseguir aumentando o ângulo de incidência, neste caso, o raio de luz reflete na interface e retorna para o seu meio de origem (Fontana, 2021). Como, teoricamente, toda luz incidente é refletida, esse é o fenômeno que recebe o nome de reflexão interna total, a partir do qual o funcionamento das fibras ópticas se baseiam (Fontana, 2021). Dessa forma, as fibras

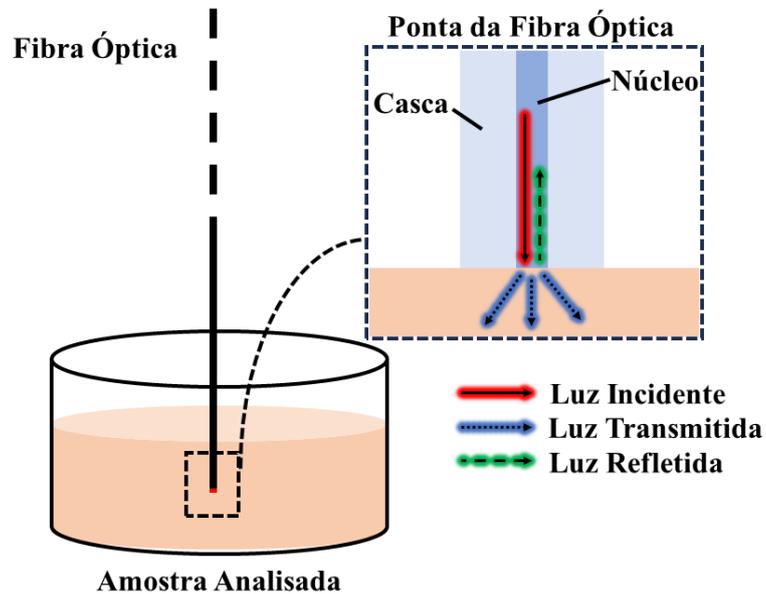
ópticas são, basicamente, dispositivos capazes de conduzir ondas eletromagnéticas na forma de luz que se propaga através de múltiplas reflexões internas totais (Agrawal, 2021).

Para fazer uso desse fenômeno, a fibra óptica é tipicamente constituída de dois cilindros concêntricos de diferentes materiais, sendo, conforme já mostrado na Figura 2, o mais interno chamado de núcleo e o mais externo chamado de casca (Agrawal, 2021). Como a luz deve trafegar de um meio mais refringente para um meio menos refringente, o núcleo apresenta o índice de refração maior que a casca, a qual tem como finalidade isolar o núcleo do meio externo, permitindo que a fibra óptica continue funcionando, mesmo em ambientes altamente refringentes como alguns óleos (Agrawal, 2021).

### **2.2.2 O Sensor de Ponta de Fibra Óptica**

Um dos mais simples sensores à fibra óptica é aquele baseado na detecção do sinal refletido a partir de uma fibra óptica com uma de suas extremidades submersas no meio analisado. Embora seja simples, esse dispositivo se mostra versátil visto que diferentes configurações podem ser desenvolvidas a partir desse contexto, como por exemplo a inserção de diversas extremidades em um único *link* por meio do uso de circuladores ópticos ou divisores (Silva, 2023). Além dessa versatilidade, as dimensões reduzidas do elemento sensor, a ponta da fibra, ampliam ainda mais as possíveis aplicações para esses dispositivos, incluindo a construção de dispositivos portáteis ou direcionados para aplicações de difícil acesso, onde a implementação de outros tipos de dispositivos se tornaria mais complexa (Silva, 2023). A Figura 5 ilustra a representação de um sensor de ponta de fibra submerso durante o processo de medição.

Figura 5: Sensor de ponta de fibra óptica submerso durante o processo de medição, com destaque para as diferentes componentes luminosas após a incidência do sinal na interface.



Fonte: Próprio Autor

O princípio de funcionamento desse tipo de dispositivo se baseia na relação de proporção existente entre a amplitude do sinal refletido na interface e os índices de refração dos meios separados por ela (Silva, 2023). Essa proporcionalidade pode ser verificada a partir das Equações de Fresnel que relacionam as intensidades das ondas eletromagnéticas refletida e transmitida a partir da incidência da onda original em uma interface que separa dois meios com índices de refração distintos (Fontana, 2021). As Equações de Fresnel para os coeficientes de reflectância estão exibidos abaixo:

$$R_S = \left| \frac{Z_2 \cdot \cos\theta_1 - Z_1 \cdot \cos\theta_2}{Z_2 \cdot \cos\theta_1 + Z_1 \cdot \cos\theta_2} \right|^2 \quad (5)$$

$$R_P = \left| \frac{Z_2 \cdot \cos\theta_2 - Z_1 \cdot \cos\theta_1}{Z_2 \cdot \cos\theta_2 + Z_1 \cdot \cos\theta_1} \right|^2, \quad (6)$$

onde  $R_S$  e  $R_P$  representam a reflectância de dois modos distintos de polarização para a onda propagante,  $Z_1$  e  $Z_2$  representam as impedâncias de onda dos dois meios, e  $\theta_1$  e  $\theta_2$  representam os ângulos das ondas incidente e transmitida em relação a normal, respectivamente. Esses mesmos ângulos podem ser observados na Figura 4.

Para visualizar mais diretamente a proporcionalidade mencionada, basta fazer algumas simplificações, lembrando que para a ponta de uma fibra óptica monomodo padrão, pode-se considerar que a incidência ocorre de forma perpendicular a interface ( $\theta_1 = \theta_2 = 0 \rightarrow \cos\theta_1 = \cos\theta_2 = 1$ ) e utilizar a relação:

$$Z_i = \frac{Z_0}{n_i}, \quad (7)$$

onde  $Z_i$  e  $n_i$  se referem a impedância de onda e o índice de refração de um meio qualquer, ao passo que  $Z_0$  representa a impedância de onda do vácuo. Aplicando estas simplificações nas Equações de Fresnel e considerando apenas um dos modos de propagação, a expressão pode ser reescrita como:

$$R = \left( \frac{n_f - n_m}{n_f + n_m} \right)^2 \quad (8)$$

onde  $n_f$  e  $n_m$  são os índices de refração do núcleo da fibra óptica e do meio analisado, respectivamente (Fontana, 2021; Silva, 2023).

Embora a expressão possa ser facilmente reescrita de forma a isolar a variável de interesse ( $n_m$ ), usualmente verifica-se a possibilidade de aproximar a relação entre a potência óptica que retorna até o medidor e o valor de índice de refração correspondente por funções obtidas experimentalmente (Silva, 2023). Essa iniciativa facilita a caracterização múltiplos dispositivos em uma linha de produção, além de evitar possíveis discrepâncias em decorrência de variações em alguns parâmetros como o nível de rugosidade na interface.

### 2.3. SENSORES À FIBRA ÓPTICA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA – UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os sensores à fibra óptica estão presentes em diversos setores industriais mesmo antes do advento da QRI. Parte desse sucesso é resultado direto de todas as características já mencionadas, tornando-os soluções eficientes mesmo operando em condições adversas, situação comum nas indústrias (Haus, 2010). Especificamente na indústria farmacêutica, os sensores à fibra óptica, ou os sensores ópticos de forma mais ampla, recebem destaque especial, tendo em vista seu alto grau de passividade e a capacidade de analisar compostos sem promover aquecimentos ou a passagem de correntes elétricas que podem desencadear processos químicos (Haus, 2010; Shah; Agrawal, 2011). Essas características, conforme já mencionado, são próprias da tecnologia, não necessitando de adaptações ou tratamentos complexos adicionais como ocorre com os sensores elétricos tradicionais (Haus, 2010).

Um primeiro bom exemplo do papel desses dispositivos na indústria farmacêutica é o seu uso no monitoramento de reações químicas em ambientes hostis (Shah; Agrawal, 2011). Embora à primeira vista essa aplicação não pareça particularmente interessante para a produção

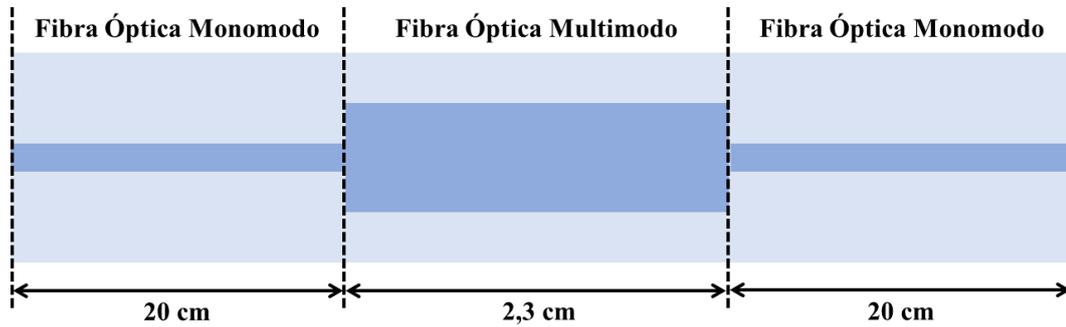
de fármacos, a possibilidade de utilizar essa tecnologia em autoclaves (Shah; Agrawal, 2011), por exemplo, pode ser um indicativo do potencial dessa tecnologia no controle de qualidade de processos voltados para a esterilização.

Paralelamente, há mais de 20 anos, sensores à fibra óptica já são utilizados como ferramenta no controle de qualidade da produção de medicamento (Dreassi et al., 1995; Shah; Agrawal, 2011). Por exemplo, Dreassi *et al.* utilizou pontas de fibras ópticas e um espectrômetro operando no infravermelho próximo para analisar quantitativamente a produção de fármacos em tempo real (Dreassi et al., 1995). A partir do teste realizado em amostras retiradas para controle de qualidade, Dreassi *et al.* apresenta uma instrumentação capaz de determinar a concentração de fármacos como cloridrato de benzidamina, paracetamol e ibuprofeno (Dreassi et al., 1995).

Mais recentemente, sensores plasmônicos têm ganhado notoriedade tendo em vista a alta especificidade destes dispositivos em detectar moléculas, como a azatioprina, um importante imunossupressor utilizado para diversos fins na dermatologia e oncologia (Barkat Rezaei; Rastegarzadeh; Kiasat, 2018). Essa especificidade é possível, pois esses dispositivos utilizam nanopartículas metálicas, normalmente de ouro ou prata, e moléculas conhecidas como agentes de agregação, sendo capazes de selecionar a molécula alvo da detecção (Jouyban; Rahimpour, 2020). O princípio de operação desses dispositivos normalmente se baseia na modulação de grandezas ópticas, como a absorbância, mediante o contato das nano partículas com a molécula alvo (Jouyban; Rahimpour, 2020).

Baseado nesse mesmo tipo de abordagem, Subbanna *et al.* propõem a utilização de um sensor plasmônico capaz de medir concentrações de ácido ascórbico, também conhecido como vitamina C (Subbanna et al., 2024). Esse sensor utiliza nanopartículas de ouro depositadas sobre uma estrutura conhecida como fibra óptica heteronúcleo, onde dois trechos de um determinado tipo de fibra óptica são intercalados por outro tipo de fibra óptica (Oliveira et al., 2023; Subbanna et al., 2024), conforme mostra a Figura 6.

Figura 6: Representação da fibra óptica heterocore utilizada em (Subbanna et al., 2024).

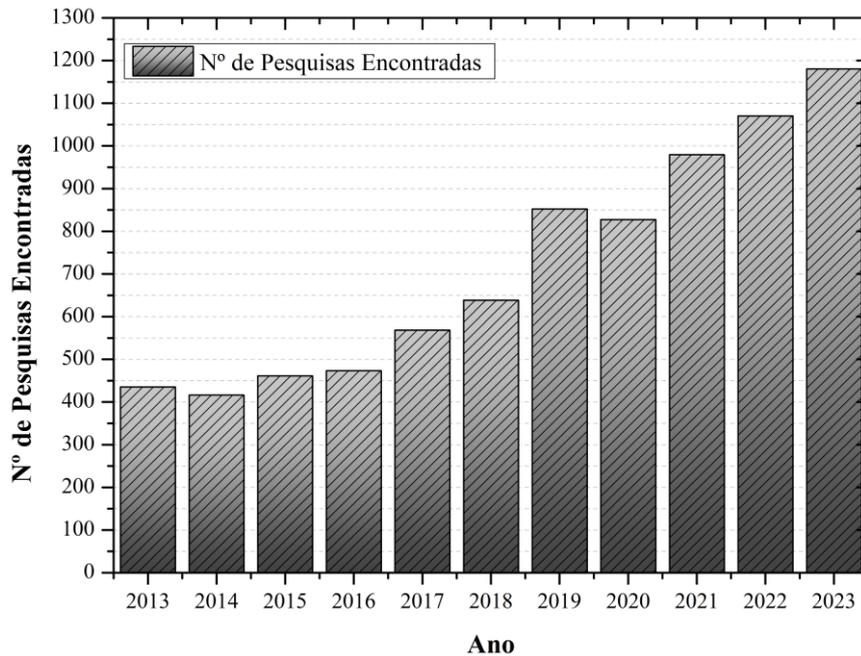


Fonte: Adaptado de (Subbanna et al., 2024).

Também com o intuito de detectar ácido ascórbico, You *et al.* propôs outro tipo de sensor à fibra óptica (You et al., 2024). Nesse segundo caso, o autor utilizou o campo eletromagnético residual que surge na interface que separa a fibra óptica do meio externo para detectar o composto de interesse (You et al., 2024). Esse campo eletromagnético residual também é chamado de onda evanescente, pois se trata de uma onda que se propaga acoplada ao sinal que trafega no interior da fibra, recebendo o nome de evanescente em decorrência do seu rápido decaimento à medida que se afasta da interface (Alves et al., 2022b; Barros et al., 2022a, 2023b). Sensores baseados na detecção dessas ondas evanescentes são comuns na literatura, embora não tenham sido encontrados muitos trabalhos aplicando-os em contextos vivenciados pela indústria farmacêutica (Barros et al., 2023c; Miranda et al., 2023; You et al., 2024).

Tal incipiência não evidencia necessariamente alguma limitação desse tipo de dispositivo, visto que em outros setores, por exemplo, esses sensores são amplamente empregados na detecção de contaminantes, adulterantes ou moléculas específicas, apresentando níveis semelhantes de resolução (Alves, 2020; Barros et al., 2022a, 2022b). Em vez disso, o número de soluções pouco diversificadas em conjunto com o aumento progressivo de pesquisas no decorrer dos anos, conforme mostrado na Figura 7, sugere que os sensores à fibra óptica estão em uma fase inicial de popularização e consolidação.

Figura 7: Distribuição anual do número de pesquisas localizadas na base de dados do google acadêmico.



Fonte: Produzido pelo Autor.

Embora o gráfico exibido na Figura 7 esteja em concordância com o pressuposto contexto de popularização progressiva dos sensores à fibra óptica, é válido salientar algumas considerações. Em primeiro lugar, como possivelmente alguns trabalhos possam ter sido excluídos da busca como resultado da escolha das palavras chaves (“*optical fiber*” e “*pharmaceutical*”), a partir daí o gráfico deve ser interpretado como uma amostragem simples da literatura a partir de termos comuns encontrados nos trabalhos referenciados anteriormente.

Outra observação interessante é a respeito o crescimento contínuo observado desde 2014 com o estabelecimento dos preceitos da Quarta Revolução Industrial, indicando a relação dessa tecnologia com esse fenômeno (Xu; David; Kim, 2018; Zunino et al., 2020). Diante desse contexto de pleno crescimento dos sensores à fibra óptica na indústria farmacêutica, o presente trabalho almeja contribuir apresentando mais uma possível solução tecnológica ainda que mais simples do que aquelas referenciadas anteriormente neste capítulo.

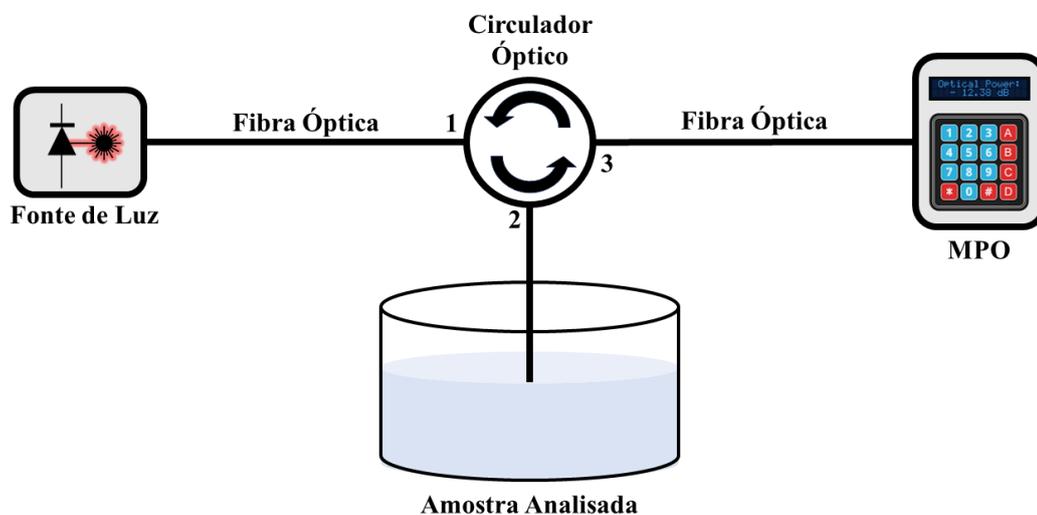
### 3 METODOLOGIA

Esse capítulo descreve a idealização, projeto, construção e caracterização do circuito proposto. Quanto a organização desse capítulo, na Seção 3.1, estão descritas as três primeiras etapas (idealização, projeto e construção), com destaque para a construção do circuito óptico e do elemento sensor. Já na Seção 3.2, está descrita a metodologia utilizada para caracterizar o sensor, a fim de estabelecer a curva responsável por descrever o seu funcionamento. A partir dessa curva, também são estabelecidos os parâmetros operacionais do dispositivo, como a sensibilidade e a resolução em termos de índice de refração. Esse último parâmetro será utilizado posteriormente para determinar a menor concentração do fármaco analisado.

#### 3.1. CONSTRUÇÃO DO CIRCUITO ÓPTICO E DO ELEMENTO SENSOR

A construção do circuito óptico se deu como resultado de múltiplas etapas, iniciando por uma profunda consulta à literatura a fim de determinar a tecnologia que seria utilizada. Os critérios utilizados para essa escolha foram a reprodutibilidade e a simplicidade, tendo em vista que, embora diversos, parte significativa dos dispositivos à fibra óptica presentes na literatura apresentam alta seletividade e alta sensibilidade, mas ao custo de processos de fabricação complexos, inviáveis comercialmente (Alves, 2020). Diante desse cenário, o sistema escolhido é composto por um diodo laser de 1550 nanômetros, um circulador óptico de três terminais e o medidor de potência óptica AQ2150A fabricado pela Ando Optical Communications Corporation, conforme mostra a Figura 8.

Figura 8: Representação do circuito óptico construído para execução das medidas.

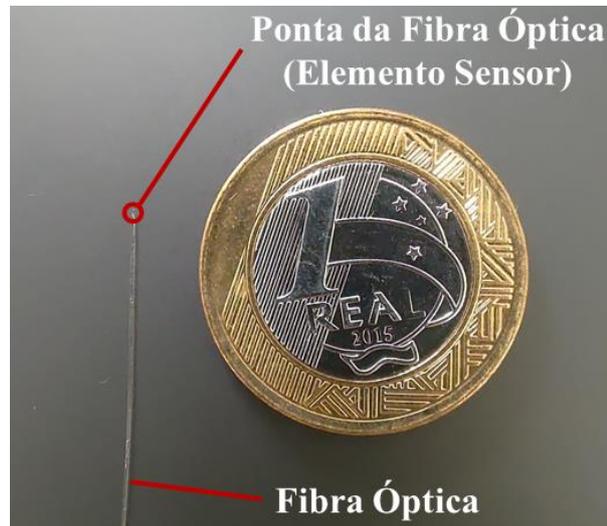


Fonte: Produzido pelo autor.

Dada a natureza inicial das medições, espera-se que em avanços posteriores, melhorias na instrumentação também sejam efetuadas. Por exemplo, a substituição do MPO por um circuito com fotodetector, inclusão de baterias e suporte à conectividade podem viabilizar a construção de uma solução compacta e portátil.

O elemento sensor, exibido na Figura 9, é composto por um prolongamento de fibra óptica proveniente do terminal central do circulador óptico que tem sua face clivada a fim de regularizar essa superfície. Uma vez que o princípio de funcionamento do dispositivo se baseia na interação entre o sinal óptico que é refletido ao chegar nessa face e o índice de refração do meio externo, sua operação é definida pelas Equações de Fresnel (Silva, 2023), anteriormente descritas.

Figura 9: Elemento sensor comparado ao tamanho de uma moeda.

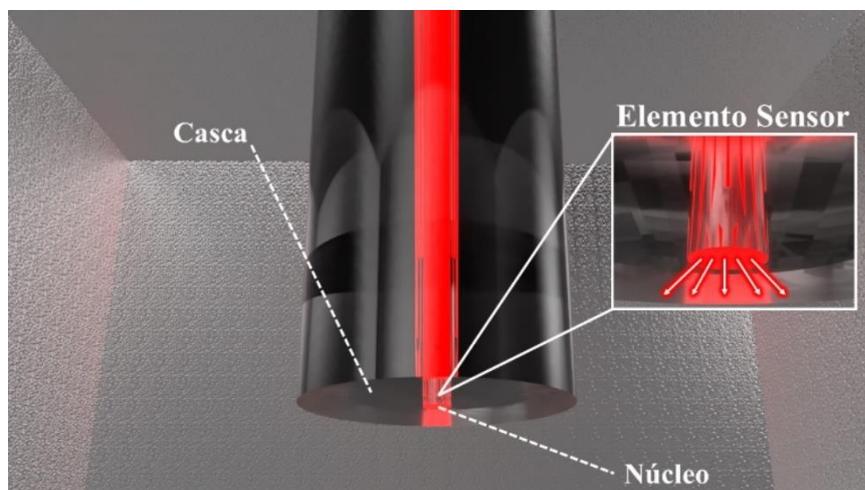


Fonte: Produzido pelo Autor.

Todo o circuito óptico foi construído através da realização de fusões, evitando a utilização de conectores e, conseqüentemente, reduzindo possíveis perdas de potência óptica típicas de conectorizações mecânicas. O processo de fusão das fibras ópticas é realizado através do alinhamento das fibras ópticas e de sua aproximação controlada mediante a incidência de um arco voltaico, responsável por derreter uniformemente a estrutura da fibra óptica. Durante esse mesmo processo, todas as emendas são avaliadas por *software* que utiliza microscopia e processamento de imagem para estimar possíveis perdas na emenda. A partir dessa análise, o processo de fusão pode ser repetido múltiplas vezes visando reduzir ainda mais quaisquer atenuações.

Outra etapa importante da construção do sistema é a clivagem das fibras ópticas que, basicamente, regulariza a superfície a partir de um corte transversal preciso. Esse processo é utilizado não só na construção do elemento sensor, como também durante o processo de fusão a fim de maximizar sua eficiência e reduzir possíveis perdas. O equipamento utilizado nesse corte recebe o nome de clivador e é fundamentalmente composto por uma estrutura responsável por alinhar e fixar a fibra e um elemento cortante precisamente alinhado, normalmente um disco diamantado. Uma vez clivado, o elemento sensor está pronto para ser utilizado e assume forma ilustrada pela Figura 10.

Figura 10: Representação tridimensional do elemento sensor proposto.



Fonte: Produzido pelo Autor.

Por fim, tem-se a última etapa do processo de fabricação: o teste do elemento sensor. Trata-se de um teste simples de estabilidade, responsável por avaliar a qualidade do corte realizado na ponta da fibra e indicar uma possível necessidade de realizar uma nova clivagem. Para a realização do teste, o sistema de medição é iniciado e realiza medições no ar por cerca de 15 a 20 minutos, onde os valores são registrados e comparados. Caso a clivagem tenha alcançado seu objetivo, não deve haver alterações no valor lido durante todo o processo, indicando que a superfície está regular o suficiente a ponto de minimizar variações resultantes de espalhamento ou acoplamento óptico.

### 3.2. CARACTERIZAÇÃO DA RESPOSTA DO DISPOSITIVO

Uma vez que o sistema utilizado nas medições tenha sido construído, tem-se início a etapa de calibração. Para tal, realiza-se medições preliminares utilizando-se substâncias de índice de refração bem conhecidos e amplamente disseminados pela literatura. Além disso, a

escolha dessas substâncias também leva em conta outras características que facilitem a obtenção e o manuseio desses materiais durante as medições. São exemplos dessas características a atoxidade e o baixo custo de obtenção.

Diante desse cenário, duas substâncias recebem um destaque especial por atenderem esses critérios: a água destilada e a glicerina, nome comercial do glicerol quando este apresenta pureza acima de 95%. Embora à primeira vista uma caracterização utilizando somente duas substâncias possa não representar com fidedignidade a resposta do sensor, a miscibilidade entre essas duas substâncias permite que soluções aquosas de glicerina com diferentes concentrações também possam ser produzidas e utilizadas.

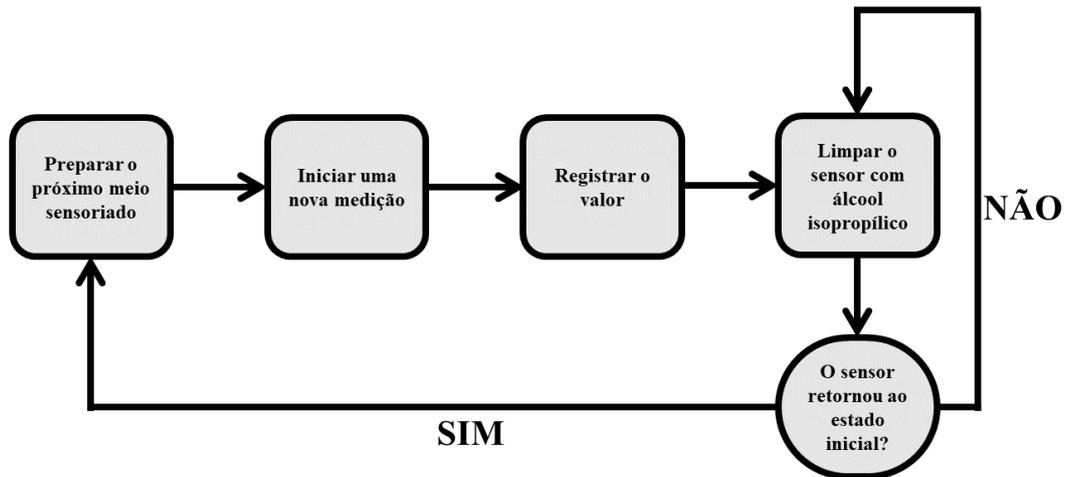
Paralelamente, por não apresentar interações moleculares complexas, como ocorre com a água e o etanol (Barros et al., 2023d), as soluções de glicerina apresentam uma relação aproximadamente linear entre a concentração de glicerina e o índice de refração, sendo dada por:

$$n_i = 1,318 + 0,001405 \cdot c_g , \quad (9)$$

onde  $n_i$  representa o índice de refração da solução e  $c_g$  representa a concentração (em percentual) de glicerina na solução (Teng et al., 2016).

Em conjunto com a definição das substâncias utilizadas na caracterização da resposta do sensor, também foi estabelecida uma metodologia com o intuito de uniformizar o processo de medição e reduzir eventuais distorções no resultado. Este processo pode ser visualizado na Figura 11 através de um diagrama de blocos, onde pode-se visualizar que, além da água destilada e da glicerina, o álcool isopropílico também é amplamente utilizado durante todo o processo de medição. Sua utilização busca apenas facilitar a limpeza do elemento sensor, em especial após as medições envolvendo glicerina, e, portanto, é comumente omitido dos gráficos referentes à calibração e aos resultados obtidos.

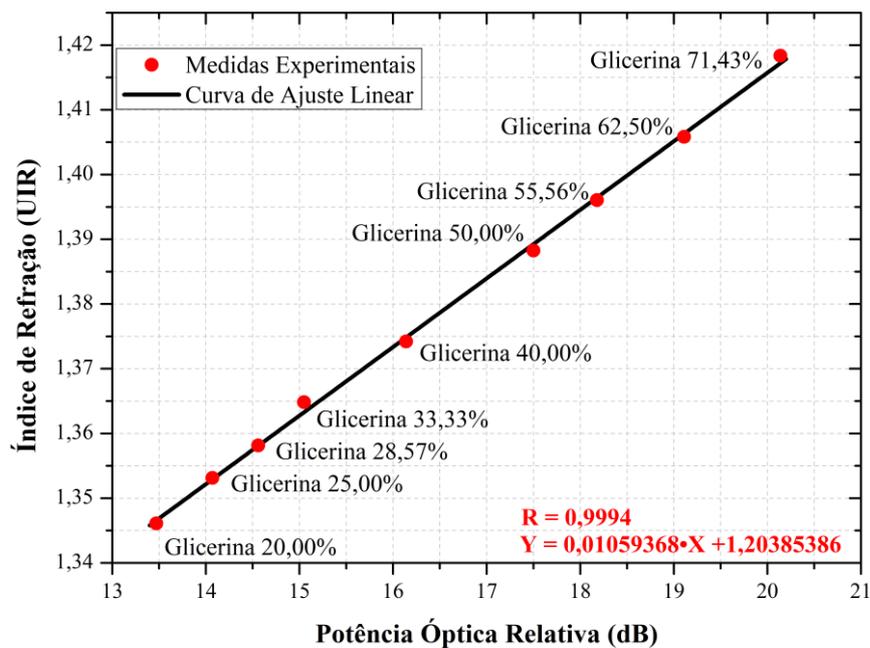
Figura 11: Metodologia utilizada durante a calibração e, posteriormente, durante as medições.



Fonte: Produzido pelo autor.

Uma vez definida a metodologia utilizada durante o processo de caracterização, tem-se a execução das medições com as soluções aquosas de glicerina. Os valores obtidos são registrados e utilizados na construção do gráfico exibido na Figura 12, onde pelo qual é possível estabelecer uma relação direta entre o índice de refração do meio sensoriado e a potência óptica medida pelo medidor de potência.

Figura 12: Curva de calibração baseada na resposta do sensor a substâncias com índices de refração conhecidos.



Fonte: Produzido pelo autor.

A partir do gráfico da Figura 12, é possível constatar a relação aproximadamente linear citada anteriormente, representada mais claramente pela curva de ajuste em preto e pela sua equação em vermelho. Tal equação também permite determinar a sensibilidade do sensor dada pelo coeficiente angular da reta, ou seja, aproximadamente  $0,0106 \text{ UIR/dB}$ . De posse do valor da sensibilidade, a resolução sendo definida como a menor variação capaz de ser detectada pelo sistema de aquisição pode ser determinada por:

$$R = |\Delta P| \cdot S, \quad (10)$$

onde  $\Delta P$  é a resolução em termos de potência óptica e  $S$  é a sensibilidade previamente definida a partir do coeficiente angular da reta. Utilizando  $\Delta P = 0,01 \text{ dB}$ , visto que é a menor variação detectável pelo medidor de potência óptica, o valor obtido para a resolução ( $R$ ) é de, aproximadamente,  $1,06 \cdot 10^{-4} \text{ UIR}$ . Embora trate-se de um resultado obtido pela definição matemática, vale salientar que o valor obtido para a resolução se trata de uma aproximação, pois só foi considerado a resolução nominal do medidor de potência utilizado.

Outra consideração importante feita a partir da Figura 12 é a faixa de valores utilizados na caracterização do dispositivo. Foram selecionadas soluções de glicerina com índices de refração menores que  $1,42 \text{ UIR}$ , visto que se trata da faixa onde grande parte das substâncias não oleosas, como a maioria dos medicamentos, estão concentradas. Além disso, por se tratar de uma substância viscosa, soluções com altas concentrações de glicerina tendem a necessitar de múltiplas etapas de limpeza, aumentando o risco de possíveis danos ao elemento sensor.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este capítulo apresenta detalhes a respeito das medições realizadas com o dispositivo após o processo de fabricação e caracterização do sensor. A Seção 4.1 apresenta os resultados obtidos a partir das medições, além de determinar a resolução do sensor para o fármaco avaliado: diclofenaco sódico. De forma similar, a Seção 4.2 apresenta os resultados e a resolução para as medidas com fosfato sódico de prednisolona. Além disso, ambas as seções apresentam uma breve contextualização a respeito dos usos e, principalmente, da má administração desses medicamentos. Por fim, a Seção 4.3 apresenta uma breve discussão complementar a partir dos resultados obtidos anteriormente, discorrendo, por exemplo, sobre algumas possíveis limitações do dispositivo.

### 4.1. DETECÇÃO DO DICLOFENACO SÓDICO

Uma vez que o sistema tenha sido corretamente caracterizado, tem início as medições com os fármacos. O primeiro deles foi o diclofenaco sódico, um anti-inflamatório não-esteroidal utilizado com o intuito de tratar dores resultantes de processos inflamatórios (Adeyeye; Li, 1990). A escolha desse medicamento se deu por se tratar de uma medicação amplamente utilizada no combate a dores, incluindo dores de origem reumática (Al Ragib et al., 2018).

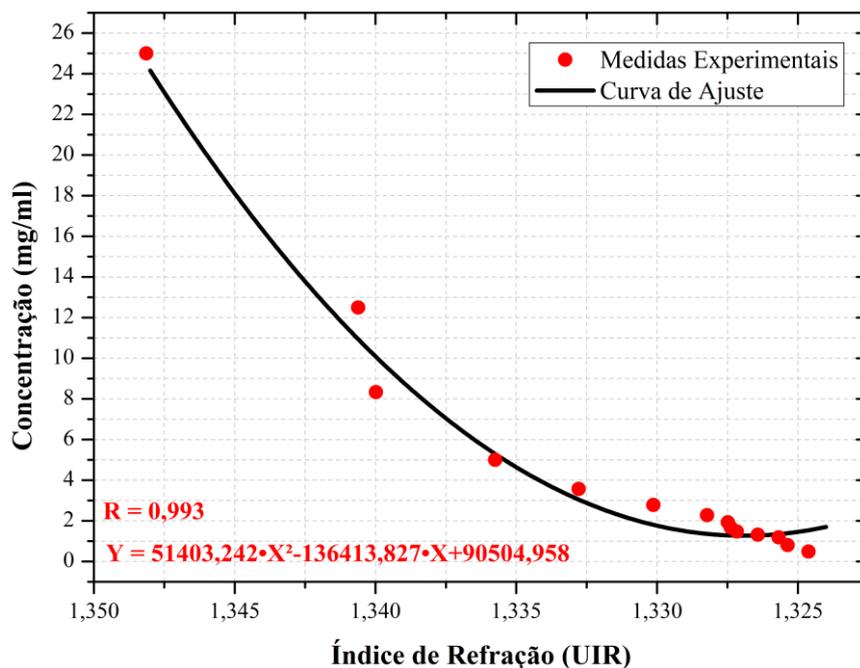
Parte dessa popularidade é resultado da alta velocidade de seus efeitos, em torno de 15 a 30 minutos, resultando em uma solução rápida para pacientes com dores de moderadas a graves. Essa alta velocidade de atuação está diretamente associada ao mecanismo de ação desse medicamento que atua bloqueando a síntese de prostaglandinas (Adeyeye; Li, 1990). Essas moléculas são derivadas de ácidos graxos e atuam como sinalizadores químicos de ação local, coordenando uma rápida resposta anti-inflamatória e moderando o fluxo sanguíneo na região (Simmons; Botting; Hla, 2004).

Embora seja um mecanismo local, a inibição da síntese de prostaglandinas pode potencializar efeitos fisiológicos secundários, em especial quando essa inibição ocorre por longos períodos ou a partir de uma superdosagem (Simmons; Botting; Hla, 2004). Por fim, vale ressaltar que resultados disponíveis na literatura apontam desvios encontrados em versões comerciais desse medicamento, onde a disponibilidade do princípio ativo está abaixo da recomendada (Al Ragib et al., 2018). Dentro desse contexto, o controle dessa disponibilidade é fundamental para que o usuário o utilize de forma efetiva (Al Ragib et al., 2018). Esse tipo de

administração evita um prolongamento desnecessário do tratamento, bem como uma possível superdosagem, ambas situações com alto potencial para desencadear efeitos adversos como úlceras e hemorragias (Simmons; Botting; Hla, 2004).

As medições com diclofenaco sódico, assim como as demais, foram realizadas em conformidade com a metodologia apresentada na Figura 11. Tais medidas estão exibidas no gráfico da Figura 13, bem como a curva de ajuste obtida a partir dessas medições. A partir da Figura 13, é possível observar um comportamento não linear entre a concentração e o índice de refração, diferentemente do observado nas soluções aquosas de glicerina. Esse comportamento pode ser descrito com relativo grau de precisão a partir da equação de segundo grau exposta em vermelho no gráfico, visto que o coeficiente de ajuste encontrado é de 0,993.

Figura 13: Medidas realizadas com o sensor submerso em soluções de diclofenaco sódico.



Fonte: Produzido pelo autor.

Assim como a sensibilidade pode ser obtida a partir do coeficiente angular da reta exibida na Figura 12, também pode-se determinar a sensibilidade do sensor a partir da relação não linear exposta na Figura 13. Nesse caso, deve-se generalizar a sensibilidade definindo-a como a derivada da curva, observando que para uma reta, retorna-se à situação da curva exibida na Figura 12. Embora a partir dessa derivação obtenha-se a sensibilidade como uma relação linear entre concentração e índice de refração:

$$\frac{d(51403,242 \cdot X^2 - 136413,827 \cdot X + 90504,958)}{dx} = 102806,484 \cdot X - 136413,827 \quad (11)$$

onde  $X$  representa o índice de refração da solução de diclofenaco sódico, este resultado não é particularmente útil quando deseja-se avaliar o comportamento do sensor. Para contornar essa limitação aparente, pode-se definir uma região de interesse onde, por se tratar de uma relação contínua e bem definida, pode-se calcular um valor para essa sensibilidade.

Diante desse cenário, uma região de operação interessante para delimitar essa análise é a vizinhança do ponto referente à concentração de  $25 \text{ mg}$ . Essa escolha busca abordar a dose disponibilizada comercialmente, permitindo avaliar a sensibilidade mediante pequenos desvios de concentração, tipicamente as situações mais comuns em uma linha de produção. O valor obtido por esse método foi de  $2183,706 \text{ mg/ml} \cdot \text{UIR}$ , permitindo que a menor concentração detectável desse composto seja de  $0,231 \text{ mg/ml}$ .

#### 4.2. DETECÇÃO DO FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA

O segundo grupo de medições foram aquelas realizadas utilizando fármaco fosfato sódico de prednisolona. Trata-se do corticosteroide mais popularmente utilizado para fins médicos, amplamente utilizado no tratamento de processos alérgicos, distúrbios endócrinos e osteomusculares, doenças dermatológicas, reumáticas, oftalmológicas e respiratórias (Wakelin; Maibach; Archer, 2023). Essa ampla gama de possíveis indicações está relacionada com seus diferentes efeitos no organismo, como a ação anti-inflamatória, imunossupressora e vasoconstritora (Wakelin; Maibach; Archer, 2023). Em decorrência desses diversos efeitos sobre o organismo humano, a prednisolona é alvo de diversos estudos visando sua detecção ou um melhor controle sobre a dose administrada (Wakelin; Maibach; Archer, 2023; Wang et al., 2023).

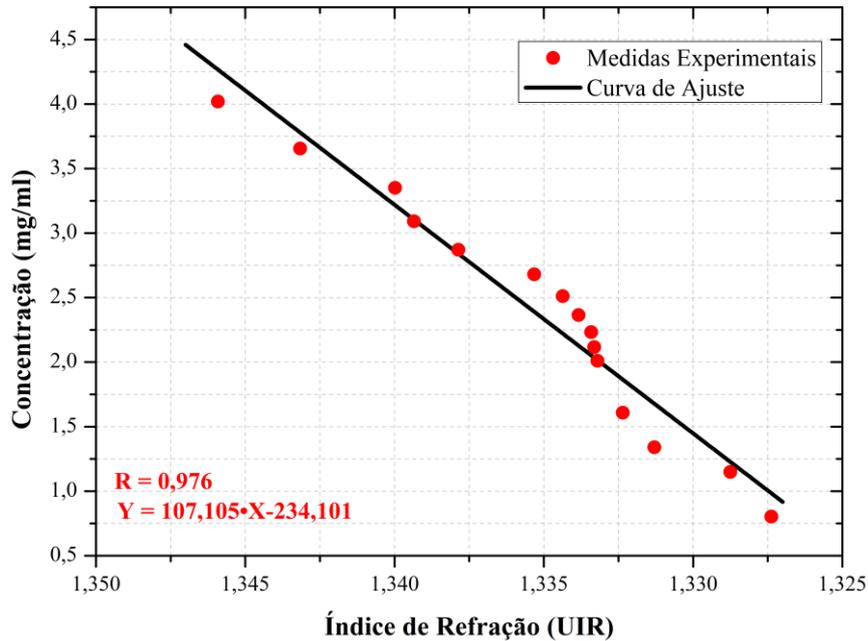
Do ponto de vista da detecção, por exemplo, sensores são utilizáveis como ferramenta antidoping, visto que essa substância pode promover o ganho de massa corporal, a perda de água por transpiração e, principalmente, a redução no tempo de recuperação após exercícios de alta intensidade (Wang et al., 2023). Este último efeito é consequência direta de sua ação anti-inflamatória, visto que exercícios realizados por atletas de alto desempenho costumam desencadear respostas inflamatórias no organismo, permitindo uma redução considerável no desconforto muscular e um aumento no rendimento do atleta durante eventos esportivos (Wang et al., 2023).

Em termos do controle sobre a dose administrada, o cerne da preocupação sobre a disponibilidade do princípio ativo entregue durante o tratamento se dá pela alta variabilidade na tolerância dos pacientes a prednisolona (Stanbury; Graham, 1998). Dessa forma, a indústria farmacêutica deve assegurar a minimização de possíveis desvios entre a concentração teórica do fármaco e a concentração efetivamente disponibilizada. Um exemplo dessa variabilidade na tolerância se dá pelos diferentes graus de suscetibilidade para o desenvolvimento da síndrome de Cushing a partir de uma terapia baseada em prednisolona (Stanbury; Graham, 1998). Nesses casos alguns pacientes toleram até cerca de  $30\text{ mg}/\text{dia}$  de prednisolona até o surgimento dos sintomas, enquanto outros passam a apresentar os sintomas dessa síndrome com pouco menos de metade dessa dose (Stanbury; Graham, 1998).

Por fim, vale salientar que além desses efeitos, doses abaixo da recomendação médica podem resultar em um aumento no tempo necessário para a obtenção dos efeitos almejados com a terapia. Por sua vez, esse maior tempo de exposição se configura como fator de risco para uma série de efeitos adversos, comprometendo diferentes mecanismos fisiológicos, como a atuação do sistema imunológico e de alguns hormônios (Stanbury; Graham, 1998).

Do ponto de vista das medições, todo processo foi mais uma vez realizado em conformidade com a metodologia ilustrada na Figura 11, estando as medidas exibidas no gráfico da Figura 14 junto com a curva de ajuste obtida a partir dessas medições. A partir da Figura 14 é possível constatar um comportamento ligeiramente mais linear do que aquele observado na Figura 13, permitindo a utilização de uma reta como curva de ajuste. O nível de precisão obtido com esse ajuste foi relativamente alto e pode ser verificado mais uma vez pelo coeficiente de ajuste:  $R = 0,976$ .

Figura 14: Medidas realizadas com o sensor submerso em soluções de fosfato sódico de prednisolona.



Fonte: Produzido pelo Autor.

Por se tratar de uma reta, a sensibilidade do sensor a prednisolona pode ser estimada de forma semelhante ao que foi feito com as medições de glicerina, ou seja, a partir do coeficiente angular da curva de ajuste. Realizando essa estimativa, a sensibilidade obtida é de  $107,105 \text{ mg/ml} \cdot \text{UIR}$ , o que resulta em uma resolução de aproximadamente  $0,011 \text{ mg/ml}$ .

#### 4.3. DISCUSSÕES COMPLEMENTARES

Uma vez apresentado os resultados obtidos após as medições com os fármacos, algumas considerações adicionais podem ser estabelecidas para uma melhor compreensão acerca das reais contribuições deste trabalho. A primeira dessas considerações é quanto ao nível de desenvolvimento do sensor proposto. Esse trabalho apresenta as medições iniciais realizadas com o dispositivo, indicando que, embora os parâmetros operacionais obtidos sejam satisfatórios para a proposta de controle de qualidade, melhorias podem ser realizadas a fim de obter uma maior sensibilidade, bem como melhorias em outros recursos, como a inclusão de memória para armazenamento de medições.

Paralelamente, quanto as limitações do sensor, talvez a mais restritiva delas seja a falta de seletividade em relação as substâncias avaliadas. Em contextos gerais, essa falta de especificidade compromete a utilização do sensor, visto que uma infinidade de moléculas pode

estar presente afetando o índice de refração da solução, tornando inviável a identificação detalhada desses compostos. Apesar disso, tais limitações podem ser contornadas dentro do contexto de controle de qualidade, visto que, o sensor se propõe prioritariamente a verificar inconformidades no valor do índice de refração de uma solução e não identificar com precisão as moléculas presentes.

Além disso, essa simplicidade e versatilidade atreladas ao dispositivo proposto também implicam em uma ampla faixa de possíveis aplicações e um baixo custo, tornando-o escalável e facilmente substituível em caso de falhas, bastando apenas uma nova clivagem. Especificamente sobre a falta de seletividade, essa característica indica que não há necessariamente uma limitação química que impeça o sensor de realizar medições com outros fármacos. Nesse contexto, a única limitação do dispositivo se resume ao índice de refração do meio sensoriado, visto que para meios com índice de refração próximo ao do núcleo da fibra óptica, grande parte da luz escapa a partir da ponta da fibra óptica, gerando uma grande perda óptica que inviabiliza a medição, conforme descrito na Subseção 2.2.2. Apesar disso, possivelmente muitos fármacos apresentam um índice de refração menor do que esse limite, visto que se trata de uma faixa de valores mais comum para materiais oleosos, como a glicerina pura (Barros et al., 2021a).

Como não foram localizados sensores similares na literatura, comparações mais diretas podem não constituir uma análise eficiente a respeito dos resultados obtidos. Entretanto, outros pontos comuns à sensores de índice de refração à fibra óptica podem ser abordados a fim de enriquecer possíveis discussões. Um desses pontos é a vida útil limitada desses tipos de sensores em decorrência da progressiva passivação sofrida pelos elementos sensores (Barros, 2023; Vanhove et al., 2013). Esse fenômeno ocorre, pois no decorrer do funcionamento do dispositivo, moléculas se depositam na região sensora e gradativamente reduzem a sensibilidade do dispositivo (Barros, 2023; Vanhove et al., 2013). Esse efeito ocorre de forma menos significativa na ponta da fibra óptica clivada, pois o processo de clivagem minimiza a presença de rugosidades que possam favorecer a deposição de resíduos.

Por fim, também é válido mencionar que tal simplicidade também favorece a exploração do contexto de superposição discutidos no Capítulo 2, onde uma fibra óptica permite a superposição de vários sistemas com propósitos diferentes. A partir dessa possibilidade, o sensor proposto pode ser utilizado como parte de um sistema mais complexo que realiza uma série de outras medições de forma similar ao que foi proposto por Silva (2023), onde o dispositivo similar integrou uma rede de sensores multiparâmetros (Silva, 2023).

## 5 CONCLUSÕES

O presente trabalho apresentou um sensor de índice de refração à fibra óptica como ferramenta de controle de qualidade na produção de fármacos. Para demonstrar a viabilidade desse dispositivo, medidas utilizando soluções com diferentes concentrações de diclofenaco sódico e, posteriormente, fosfato sódico de prednisolona foram utilizadas. Após essas medições, verificou-se que o sensor apresentou uma resolução de  $0,231 \text{ mg/ml}$  para o primeiro fármaco e  $0,011 \text{ mg/ml}$  para o segundo.

O dispositivo responsável por efetuar essas medições foi um circuito óptico constituído de uma fonte de luz, um fotodetector, um circulador óptico e o elemento sensor: a ponta de uma fibra óptica clivada. A construção desse circuito, incluindo a sua representação em diagrama também foi apresentada, assim como o processo de fabricação do elemento sensor, basicamente um corte preciso e perpendicular ao sentido da fibra óptica.

Após a descrição desse processo de fabricação, também foi discriminada a metodologia utilizada na caracterização da resposta do dispositivo que, posteriormente, seria a mesma utilizada na execução das medições. Essa caracterização foi realizada a partir de medições em meios com índice de refração conhecidos, os quais foram escolhidos através de critérios como a disponibilidade e a facilidade de manuseio. Diante disso, os meios escolhidos foram soluções aquosas de glicerina com diferentes concentrações, visto que a relação entre a concentração de glicerina e o índice de refração da mistura é bem conhecida.

Por fim, foram realizadas algumas considerações a respeito do funcionamento do dispositivo, em especial que se trata de um estudo introdutório que busca avaliar a utilização do dispositivo no contexto apresentado. Também foram discutidas as duas principais limitações encontradas para a aplicação do sensor como solução tecnológica: a falta de seletividade e o funcionamento restrito para meios menos refringentes que o núcleo. No primeiro caso, destacou-se o não interesse pela identificação dos compostos presentes na amostra avaliada, mas o intuito de utilizar o sensor para verificar desconformidades no valor do índice de refração. Quanto a segunda limitação, verificou-se que a maior parte dos fármacos deve satisfazer a condição estabelecida, excetuando os materiais oleosos que costumam apresentar índices de refração mais altos.

Dado o estado inicial de desenvolvimento do sensor proposto, espera-se no decorrer dos próximos meses trabalhar continuamente no seu aperfeiçoamento tanto do ponto de vista dos seus parâmetros operacionais quanto do ponto de vista da sua fabricação enquanto dispositivo. Dessa forma, espera-se obter uma maior sensibilidade, ao passo que recursos como melhorias

nas interfaces utilizadas para a disponibilização dos dados, adição de baterias para uma maior autonomia e suporte à protocolos de comunicação e conectividade são desenvolvidos.

Como foi verificada uma ausência de trabalhos semelhantes na literatura, espera-se que o desenvolvimento desse tipo de solução contribua para o surgimento de novos dispositivos, ampliando ainda mais a difusão dos sensores à fibra óptica na indústria farmacêutica. Portanto, uma vez que o sensor proposto atinja um grau de desenvolvimento adequado, espera-se também explorar novos tipos de soluções que utilize novas tecnologias como outros tipos de sensores ou que explore outras modalidades de detecção.

## REFERÊNCIAS

- ADEYEYE, C. M.; LI, P.-K. Diclofenac Sodium. **Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients**, v. 19, n. C, p. 123–144, 1990.
- AGRAWAL, G. P. **Fiber-Optic Communication Systems**. [s.l.] John Wiley & Sons, Inc., 2021.
- AL RAGIB, A. et al. Comparative Study on Quality Analysis on Marketed Diclofenac Sodium Tablets of Different Brands Available in Bangladesh. 2018.
- ALVES, H. P. **Fibra óptica com perfil D: fabricação e aplicações em sensoriamento**. Recife: Federal University of Pernambuco, 18 dez. 2020.
- ALVES, H. P. et al. Influence of Surface Roughness on the Sensitivity of a D-shaped Optical Fiber-Based Refractive Index Sensor. **Sensors and Actuators A: Physical**, v. 344, 2022a.
- ALVES, H. P. et al. Influence of surface roughness on the sensitivity of a D-shaped optical fiber-based refractive index sensor. **Sensors and Actuators A: Physical**, v. 344, 1 set. 2022b.
- BARKAT REZAEI, Z.; RASTEGARZADEH, S.; KIASAT, A. In-situ decorated silver nanoparticles on electrospun poly (vinyl alcohol)/chitosan nanofibers as a plasmonic sensor for azathioprine determination. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 559, p. 266–274, 20 dez. 2018.
- BARROS, T. H. C. et al. **D-Shaped Plastic Optical Fibers: Fabrication and Characterization as Refractive Index Sensor**. Proceedings of 2021 SBMO/IEEE MTT-S International Microwave and Optoelectronics Conference (IMOC 2021). **Anais...Fortaleza: 2021a**.
- BARROS, T. H. C. et al. **D-Shaped Plastic Optical Fibers: Fabrication and Characterization as Refractive Index Sensor**. 2021 SBMO/IEEE MTT-S International Microwave and Optoelectronics Conference, IMOC 2021. **Anais...2021b**.
- BARROS, T. H. C. et al. **Computational Modeling of D-shaped Optical Fiber Nitrate and Sulfate Sensor**. SBFoton IOPC 2022 - SBFoton International Optics and Photonics Conference. **Anais...2022a**.
- BARROS, T. H. C. et al. **D-shaped Optical Fiber Refractive Index Sensor for Application in Fuel Oil Mixtures and Leakage Detection**. Proceedings of the Rio Oil & Gas Expo and Conference. **Anais...Rio de Janeiro: Brazilian Petroleums and Gas Institute - IBP, nov. 2022b**.
- BARROS, T. H. C. **D-shaped Optical Fiber Sensors for the Oil and Gas Industry**. Master's Degree Thesis—Recife: Federal University of Pernambuco, 2023.
- BARROS, T. H. C. et al. **Diesel Adulteration Sensor Based on D-Shaped Optical Fiber**. 20th SBMO/IEEE MTT-S International Microwave and Optoelectronics Conference, IMOC 2023. **Anais...Barcelona: 2023a**.

BARROS, T. H. C. et al. **D-shaped Plastic Optical Fiber Sensor for Detection of Ethanol Fuel Adulteration**. International Conference on Optical MEMS and Nanophotonics. **Anais...**2023b.

BARROS, T. H. C. et al. **Multipoint sensor based on D-shaped optical fiber for detection of leaks in pipelines**. Proceedings of the Rio Pipeline Conference & Exhibition. **Anais...**Rio de Janeiro: Brazilian Petroleum and Gas Institute - IBP, 28 fev. 2023c.

BARROS, T. H. C. et al. **D-shaped Plastic Optical Fiber Sensor for Detection of Ethanol Fuel Adulteration**. 2023 International Conference on Optical MEMS and Nanophotonics (OMN) and SBFoton International Optics and Photonics Conference (SBFoton IOPC). **Anais...**Campinas: Sociedade Brasileira de Fotônica (SBFoton), jul. 2023d.

BENCIVENGA, D. et al. Plasmonic optical fiber biosensor development for point-of-care detection of malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 199, p. 177–188, 1 abr. 2023.

CLASSEN, J. et al. **Spectroscopic Sensors for in-line Bioprocess Monitoring in Research and Pharmaceutical Industrial Application**. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, Springer Verlag. 1 jan. 2017.

COHEN, A. et al. AES as Error Correction: Cryptosystems for Reliable Communication. **IEEE Communications Letters**, v. 27, n. 8, p. 1964–1968, 1 ago. 2023.

CUSANO, A. et al. **Lab-on-Fiber Technology**. 1. ed. Switzerland: Springer International Publishing, 2015. v. 56

DE BEER, T. et al. **Near Infrared and Raman Spectroscopy for the In-Process Monitoring of Pharmaceutical Production Processes**. **International Journal of Pharmaceutics**. Elsevier B.V., 30 set. 2011.

DREASSI, E. et al. Quantitative Fourier Transform Near-infrared Spectroscopy in the Quality Control of Solid Pharmaceutical Formulations. **Analyst**, v. 120, p. 1, 1995.

FONTANA, E. **Tratado de Eletromagnetismo**. 1. ed. Campinas: Editora da Unicamp, 2021. v. 1

GHOLAMZADEH, B.; NABOVATI, H. Fiber Optic Sensors. **International Journal of Electrical, Computer, Energetic, Electronic and Communication Engineering**, v. 2, n. 6, 2008.

HALEEM, R. M. et al. Quality in the pharmaceutical industry - A literature review. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 23, n. 5, p. 463–469, 1 out. 2015.

HALLIDAY, D.; RESNICK, R.; WALKER, J. **Fundamentals of Physics**. 10. ed. [s.l.] John Wiley & Sons, 2014.

HAUS, J. **Optical Sensors: Basics and Applications**. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010.

- JOUYBAN, A.; RAHIMPOUR, E. **Optical sensors based on silver nanoparticles for determination of pharmaceuticals: An overview of advances in the last decade.** *Talanta*. Elsevier B.V., 1 set. 2020.
- LAKDAWALLA, D. N. **Economics of the Pharmaceutical Industry.** *Journal of Economic Literature*. American Economic Association, 1 jun. 2018.
- MARIN, J. M. et al. **Simultaneous distributed acoustic sensing and communication over a two-mode fiber.** 2022.
- MIRANDA, L. S. C. et al. **Computational Modeling of D-shaped Optical Fiber Corrosion Sensor for Oil Environment.** Proceedings of the Rio Pipeline Conference & Exhibition. *Anais...Rio de Janeiro: Brazilian Petroleum and Gas Institute - IBP*, 28 fev. 2023.
- OLIVEIRA, H. J. B. et al. **Refractive Index Sensor based on Hetero-core fiber Interrogated by a Laser/photodetector at 1550 nm.** International Conference on Optical MEMS and Nanophotonics. *Anais...2023*.
- PEIXOTO E SILVA, M. S. et al. Evaluation of Fiber Optic Raman Scattering Distributed Temperature Sensor between -196 and 400 °C. *IEEE Sensors Journal*, v. 21, n. 2, p. 1527–1533, 15 jan. 2021.
- QIAN, L. et al. Nanomaterial-based Electrochemical Sensors and Biosensors for the Detection of Pharmaceutical Compounds. *Biosensors and Bioelectronics*, v. 175, 1 mar. 2021.
- SABRI, N. et al. **Toward optical sensors: Review and applications.** Journal of Physics: Conference Series. *Anais...Institute of Physics Publishing*, 2013.
- SHAH, R. Y.; AGRAWAL, Y. K. Introduction to Fiber Optics: Sensors for Biomedical Applications. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 73, n. 1, p. 17, 2011.
- SILVA, A. S. R. DA et al. Sensores Raman Distribuídos de Temperatura à Fibra Óptica para Poço de Petróleo - Análise de Confiabilidade e Testes Acelerados de Vida. *Rio Oil and Gas Expo and Conference*, v. 22, n. 2022, p. 79–80, 26 set. 2022.
- SILVA, M. S. P. **Sensores multiparâmetros baseados em reflectometria Raman anti-stokes no domínio do tempo em fibra óptica.** Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 28 jul. 2023.
- SIMMONS, D. L.; BOTTING, R. M.; HLA, T. **Cyclooxygenase isozymes: The biology of prostaglandin synthesis and inhibition.** *Pharmacological Reviews*, set. 2004.
- STANBURY, R. M.; GRAHAM, E. M. **Systemic Corticosteroid Therapy - Side Effects and Their Management.** v. 82, p. 704–708, 1998.
- SUBBANNA, B. B. et al. An Experimental Approach for the Detection and Analysis of Ascorbic Acid Using Optical Fiber-Based Biosensor with LSPR. *Plasmonics*, 2024.

TENG, C. X. et al. The influence of temperature to a refractive index sensor based on a macro-bending tapered plastic optical fiber. **Optical Fiber Technology**, v. 31, p. 32–35, 1 set. 2016.

VANHOVE, E. et al. Final capping passivation layers for long-life microsensors in real fluids. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 178, p. 350–358, 2013.

WAKELIN, S. H.; MAIBACH, H. I.; ARCHER, C. B. **Handbook of Systemic Drug Treatment in Dermatology: Third Edition**. 3. ed. [s.l.: s.n.].

WANG, W. et al. Sensor for Prednisolone Detection in Sports Doping. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 29, 2023.

WINZER, P. J. Optical Fiber Networks Challenges and Solutions. **Optics and Photonics News**, v. 26, n. 3, p. 28–35, 2015.

XU, M.; DAVID, J. M.; KIM, S. H. The Fourth Industrial Revolution: Opportunities and Challenges. **International Journal of Financial Research**, v. 9, n. 2, p. 90–95, 1 abr. 2018.

YOU, T. et al. An infrared evanescent wave sensor for detection of ascorbic acid in food and drugs. **Journal of Lightwave Technology**, 2024.

ZUNINO, C. et al. **Factory Communications at the Dawn of the Fourth Industrial Revolution**. **Computer Standards and Interfaces** Elsevier B.V., 1 ago. 2020.