



Determinação de baixas concentrações de lítio em águas de abastecimento público por cromatografia de íons: validação de método

Determination of low concentrations of lithium in public water supply by the ion chromatography: method validation

RIALA6/1776

Sergio DOVIDAUSKAS*, Isaura Akemi OKADA, Felipe Rodrigues dos SANTOS

*Endereço para correspondência: Núcleo de Ciências Químicas e Bromatológicas, Centro de Laboratório Regional Instituto Adolfo Lutz de Ribeirão Preto VI. Rua Minas nº 877, Ribeirão Preto, SP, Brasil, CEP: 14085-410. Tel: 16 3625 5046. E-mail: sergio.dovidauskas@ial.sp.gov.br

Recebido: 13.02.2019 - Aceito para publicação: 13.06.2019

RESUMO

Esta nota apresenta a validação de um método para realizar a determinação de lítio em concentrações menores do que $40 \mu\text{g L}^{-1}$ em amostras de águas de abastecimento público, utilizando-se cromatografia de íons e calibração externa, com a curva analítica obtida por regressão linear (mínimos quadrados ordinários). O método é seletivo, e apresenta limite de detecção igual a $1,0 \mu\text{g L}^{-1}$ e limite de quantificação igual a $2,0 \mu\text{g L}^{-1}$. Os ensaios de recuperação em três níveis de concentração apresentaram resultados entre 99,4 e 101,9%. Na avaliação da precisão nos mesmos três níveis de concentração, os coeficientes de variação exibiram valores entre 1,1 e 4,0%.

Palavras-chave. validação de método, cromatografia de íons, lítio, águas de abastecimento.

ABSTRACT

This note presents the validation of a method for determining the lithium at concentrations less than $40 \mu\text{g L}^{-1}$ in the public water supply, by using the ion chromatography and external calibration, and the analytical curve was obtained by the linear regression (ordinary least squares). The employed method is selective, showing the detection limit equal to $1.0 \mu\text{g L}^{-1}$ and the quantification limit equal to $2.0 \mu\text{g L}^{-1}$. Recovery tests in three concentration levels presented results from 99.4 to 101.9%. On the precision evaluation in the same three concentration levels, the coefficients of variation exhibited values between 1.1 and 4.0%.

Keywords. method validation, ion chromatography, lithium, water supply.

Lítio é utilizado no tratamento do transtorno bipolar, depressão unipolar e prevenção de suicídio¹ sendo comuns, para administração via oral, as preparações de carbonato de lítio na forma de comprimidos de 300 mg contendo 56,3 mg de Li⁺. No início do tratamento do transtorno bipolar, por exemplo, podem ser utilizadas doses mais elevadas do medicamento, seguindo-se um ajuste para uma dose de manutenção que pode variar entre 900 e 1.500 mg Li₂CO₃ por dia (169,1 a 281,8 mg Li⁺ por dia)². Por outro lado, pesquisas têm encontrado correlações negativas entre taxas de suicídio e baixas concentrações de lítio em águas para consumo humano (abaixo de 219 µg L⁻¹)³. Em adição, tem sido sugerido também um efeito benéfico da presença de baixas concentrações de lítio em águas (até 27 µg L⁻¹) na prevenção da demência⁴.

Em um recente estudo realizado em águas de abastecimento de 88 municípios da região nordeste do Estado de São Paulo, Brasil, foram encontradas pequenas quantidades de lítio em 34,8% de 4.347 amostras analisadas, sendo 28 µg L⁻¹ a concentração máxima obtida⁵. Para a determinação das concentrações de lítio utilizou-se a cromatografia de íons e calibração externa, com curva analítica obtida a partir de soluções padrão de concentrações entre 10 e 200 µg L⁻¹, e o método usado incluiu também determinações simultâneas dos íons Na⁺, NH₄⁺, K⁺, Ca²⁺ e Mg²⁺ em diferentes níveis de concentração; no caso do lítio, para a obtenção da função linear de calibração foi realizado um ajuste por mínimos quadrados ordinários, obtendo-se 2 µg L⁻¹ como limite de detecção (LD) e 5 µg L⁻¹ como limite de quantificação (LQ)⁶. Uma vez que naquele trabalho exploratório não se dispunha a priori de informações sobre os níveis do íon nas águas de abastecimento da região, as concentrações mensuradas se distribuíram em apenas 14% do intervalo de concentrações da curva analítica utilizada. Não obstante, em uma segunda etapa pretende-se aumentar o número de amostras analisadas naqueles municípios onde o lítio foi quantificado, com o objetivo de se obter um perfil mais preciso sobre a sua ocorrência na região, o que inclui também as determinações de outros íons e variáveis⁵. Do ponto de vista analítico, para que essa segunda etapa possa ser

realizada de maneira mais precisa, o intervalo de concentrações da curva analítica do lítio deve ser reduzido de modo a compreender de 0 a 150% das concentrações esperadas, seguindo recomendações da International Union of Pure and Applied Chemistry⁷. Assim, um novo método foi planejado utilizando uma curva incluindo as seguintes concentrações: 2; 10; 20; 30; e 40 µg L⁻¹. Por outro lado, mantiveram-se as determinações simultâneas dos íons Na⁺, NH₄⁺, K⁺, Ca²⁺ e Mg²⁺ nas condições previamente validadas⁶. Tendo em vista que essa curva inclui o LD do lítio da curva anterior e que, portanto, as inferências estatísticas relacionadas a essa região de concentrações passam a ser questionáveis quanto às possíveis distribuições normais dos erros⁷, optou-se por uma validação completa do novo método de determinação de lítio. Esse trabalho descreve esta validação, que seguiu documento orientativo da Coordenação Geral da Acreditação do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro)⁸ e normas da International Organization for Standardization (ISO)⁹.

Todos os reagentes utilizados eram de grau analítico (Sigma-Aldrich e Merck) e todas as soluções aquosas de padrões e eluentes foram preparadas com água tipo I obtida em um sistema de purificação marca Millipore, modelo Milli-Q Direct 8. A cromatografia dos cátions Li⁺, Na⁺, NH₄⁺, K⁺, Ca²⁺ e Mg²⁺, foi realizada em equipamento marca Metrohm, modelo 930 COMPACT IC FLEX DEG, nas seguintes condições: eluente, solução de HNO₃ 1,7 mmol L⁻¹ contendo 0,7 mmol L⁻¹ de ácido dipicolínico; vazão, 0,9 mL min⁻¹; temperatura ambiente; coluna marca Metrohm, modelo Metrosep C4 150/4.0. Antes da análise cromatográfica, as amostras foram filtradas em filtros 0,45 µm. No tratamento dos dados foram utilizados os softwares Microsoft Excel[®] 2013 e Origin[®] 9.1Pro.

A seletividade do método é evidenciada na **Figura**, que apresenta os cromatogramas de cinco soluções padrão contendo os seis cátions; no detalhe observa-se o sinal analítico do Li⁺, correspondendo às concentrações 2; 10; 20; 30; e 40 µg L⁻¹ (as concentrações dos íons Na⁺, NH₄⁺, K⁺, Ca²⁺ e Mg²⁺ foram previamente descritas⁶). A **Tabela** exhibe as áreas de pico do

íon Li^+ para essas cinco soluções em dez curvas analíticas independentes, incluindo-se também as respectivas médias, variâncias e desvios padrão, uma vez que o teste de Shapiro-Wilk ($\alpha = 0,05$) indicou distribuição normal para todas as cinco séries de 10 medidas, constatando-se ainda a ausência de valores aberrantes por meio do teste de Grubbs ($\alpha = 0,05$). Quando o teste de homogeneidade de variâncias foi aplicado conforme ISO 8466-1⁹ ($\alpha = 0,01$), o resultado indicou homoscedasticidade, enquanto o resultado do teste de linearidade, aplicado de acordo com a mesma norma e usando as médias de áreas de pico de cada solução padrão, indicou que a função de calibração é linear ($\alpha = 0,05$). Assim, utilizando-se o ajuste da função por regressão linear pelo método dos mínimos quadrados ordinários, obteve-se uma equação do tipo $y = a + b.x$, sendo $a = 2,85.10^{-4} \mu\text{S cm}^{-1} \text{ min}$ e $b = 8,27.10^{-4} \mu\text{S cm}^{-1} \text{ min } \mu\text{g}^{-1} \text{ L}$; o desvio padrão residual foi igual $2.10^{-4} \mu\text{S cm}^{-1} \text{ min}$, com coeficiente de determinação ajustado (R^2_{aj}) igual a 0,9997.

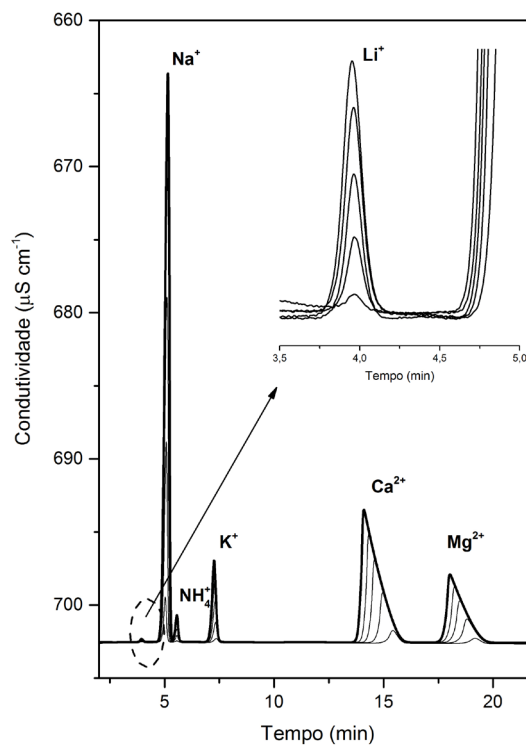


Figura. Cromatogramas das cinco soluções padrão contendo os seis íons (Li^+ , Na^+ , NH_4^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+})

Tabela. Áreas de pico do íon lítio contido nas cinco soluções padrão da Figura

Curva	Áreas de pico ($\mu\text{S cm}^{-1} \text{ min}$)				
	Padrão 1 ($2 \mu\text{g L}^{-1}$)	Padrão 2 ($10 \mu\text{g L}^{-1}$)	Padrão 3 ($20 \mu\text{g L}^{-1}$)	Padrão 4 ($30 \mu\text{g L}^{-1}$)	Padrão 5 ($40 \mu\text{g L}^{-1}$)
1	0,00237	0,00830	0,01659	0,02447	0,03383
2	0,00199	0,00906	0,01653	0,02470	0,03378
3	0,00233	0,00823	0,01691	0,02527	0,03331
4	0,00221	0,00864	0,01670	0,02471	0,03367
5	0,00183	0,00853	0,01685	0,02503	0,03431
6	0,00168	0,00906	0,01628	0,02464	0,03282
7	0,00193	0,00896	0,01615	0,02508	0,03376
8	0,00190	0,00879	0,01684	0,02574	0,03340
9	0,00171	0,00868	0,01639	0,02479	0,03362
10	0,00220	0,00833	0,01704	0,02511	0,03333
Média	0,00202	0,00866	0,01663	0,02495	0,03358
Variância	6,2E-08	9,6E-08	8,5E-08	1,4E-07	1,6E-07
Desvio padrão	0,00025	0,00031	0,00029	0,00037	0,00040

O cálculo do LD do método envolveu a equação abaixo⁸:

$$LD = 3,3 \cdot \frac{s}{b}$$

onde b é o valor do coeficiente angular da curva analítica obtida com as médias de áreas de pico de cada solução padrão, e s é o desvio padrão das áreas de pico da solução padrão de menor concentração (ver **Tabela**). Dessa forma, o LD apresentou um valor igual a $1,0 \mu\text{g L}^{-1}$.

Com relação ao LQ do método, assumiu-se o seu valor como a menor concentração entre aquelas utilizadas nas soluções padrão para a construção da curva analítica, ou seja, $LQ = 2,0 \mu\text{g L}^{-1}$.

Tanto o valor de LD como o valor de LQ foram confirmados experimentalmente através de análises de duas séries de amostras de águas de abastecimento isentas de lítio, cada série com seis replicatas. As amostras foram contaminadas de modo que a primeira série apresentasse concentrações iguais ao LD, e a segunda série apresentasse concentrações iguais ao LQ. No caso do LD, o método foi capaz de detectar a presença do íon Li^+ em todas as replicatas, enquanto a análise das seis replicatas ao nível do LQ indicou uma média de $1,9 \mu\text{g L}^{-1}$ (recuperação = 95%) com desvio padrão igual a $0,3 \mu\text{g L}^{-1}$ (coeficiente de variação = 15%). Tanto a exatidão como a precisão para o LQ foram consideradas satisfatórias.

Para avaliar a tendência do método e a sua precisão em condições de repetibilidade, realizaram-se ensaios de recuperação em três níveis de concentração ($4, 20$ e $36 \mu\text{g L}^{-1}$), obtidos pela adição de solução padrão de lítio a amostras de águas de abastecimento isentas do íon. Cada nível envolveu seis replicatas e as recuperações calculadas foram: para $4 \mu\text{g L}^{-1}$, 101,9% de recuperação, com coeficiente de variação igual a 4,0%; para $20 \mu\text{g L}^{-1}$, 99,4% de recuperação, com coeficiente de variação igual a 1,1%; para $36 \mu\text{g L}^{-1}$, 100,2% de recuperação, com coeficiente de variação igual a 1,4%. Tanto a exatidão como a precisão foram consideradas satisfatórias.

Em conclusão: todos os parâmetros avaliados na validação descrita nesta nota apresentaram características adequadas para a determinação de baixas concentrações de lítio (menores que $40 \mu\text{g L}^{-1}$)

em amostras de águas de abastecimento público. Não obstante, cabe aqui salientar que o valor do LD obtido ($1,0 \mu\text{g L}^{-1}$) é menor que o normalmente atingido na absorção atômica com chama ar-acetileno ($2 \mu\text{g L}^{-1}$) e na espectrometria de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente ($4 \mu\text{g L}^{-1}$)¹⁰. Assim, a cromatografia de íons para a determinação de pequenas quantidades de lítio em amostras de águas é uma alternativa viável em relação a métodos envolvendo equipamentos mais dispendiosos.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo apoio financeiro (Processo FAPESP nº 2017/24883-0) e pela bolsa concedida a Felipe Rodrigues dos Santos (Processo FAPESP nº 2018/20342-7).

REFERÊNCIAS

1. Aprahamian I, Sousa RT, Valiengo LCL, Machado-Vieira R, Forlenza OV. Lithium safety and tolerability in mood disorders: a critical review. *Rev Psiquiatr Clín*. 2014;41(1):9-14. <http://dx.doi.org/10.1590/0101-60830000411914>
2. Rosa AR, Kapczinski F, Oliva R, Stein A, Barros HMT. Monitoramento da adesão ao tratamento com lítio. *Rev Psiquiatr Clín*. 2006;33(5):249-61. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832006000500005>
3. Vita A, Peri LD, Sacchetti E. Lithium in drinking water and suicide prevention: a review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(1):1-5. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000048>
4. Kessing LV, Gerds TA, Knudsen NN, Jorgensen LF, Kristiansen SM, Voutchkova D et al. Association of lithium in drinking water with the incidence of dementia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(10):1005-10. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2362>
5. Dovidauskas S, Okada IA, Iha MH, Cavallini ÁG, Okada MM, Briganti RC et al. Mapeamento da qualidade da água de abastecimento público no nordeste do Estado de São Paulo (Brasil). *Vigil Sanit Debate*. 2017;5(2):53-63. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.00862>

6. Dovidauskas S, Okada IA, Iha MH, Cavallini ÁG, Okada MM, Briganti RC. Parâmetros físico-químicos incomuns em água de abastecimento público de um município da região nordeste do Estado de São Paulo (Brasil). *Vigil Sanit Debate*. 2017;5(1):106-15. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.00840>
7. Thompson M, Ellison SLR, Wood R. Harmonized Guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis. *Pure Appl Chem*. 2002;74(5):835-55. <http://dx.doi.org/10.1351/pac200274050835>
8. Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia - INMETRO. DOQ-CGCRE-008 - Orientação sobre validação de métodos analíticos. Rev 07. Rio de Janeiro (RJ): Coordenação Geral de Acreditação; 2018. Disponível em: http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/CGCRE/DOQ/DOQ-CGCRE-8_07.pdf
9. International Organization for Standardization - ISO. ISO 8466-1. Water quality - Calibration and evaluation of analytical methods and estimation of performance characteristics. Part 1: Statistical evaluation of the linear calibration function, 1990.
10. APHA, AWWA, WEF. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 22.ed. Eaton AD, Clesceri LS, Greenberg AE, editors. Washington (DC): American Public Health Association, American Water Works Association, Water Environment Federation; 2012.