

Determinação Potenciométrica e Condutimétrica de Carbonato de Lítio em Comprimido Antidepressivo: Uma Sugestão de Prática Para o Ensino de Química Analítica Instrumental

Potentiometric and Conductimetric Determination of Lithium Carbonate in Antidepressant Tablet: a Suggested Practice for Teaching Instrumental Analytical Chemistry

Luis Henrique Gomes^a, Claudinei R. da Cruz,^a Natália Tiago Rocha,^a Beatriz P. de Castilho,^a Pedro Henrique M. P. Lima,^a Luis Antônio da Silva,^a Valéria A. Alves^{a,*}

^a Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação, Departamento de Química, Unidade 3 da Univerdecidade, CEP 38064-200, Uberaba-MG, Brasil

*E-mail: valeria.alves@uftrm.edu.br

Recebido: 22 de Agosto de 2023

Aceito: 7 de Dezembro de 2023

Publicado online: 14 de Dezembro de 2023

Lithium carbonate (Li_2CO_3) makes up antidepressant pills used in the treatment of bipolar disorder. Potentiometric and conductimetric acid-base titrations were used to determine the Li_2CO_3 content in tablet and in pure Li_2CO_3 , named as chemical reference substance (SQR). Potentiometric and conductimetric titration curves were constructed and processed using the CurTiPot-Cond program. The results obtained were compared with those obtained by the official method described in the Brazilian Pharmacopoeia (FB), the acid-base return titration. The results obtained by the acid-base return titration showed that the amounts of Li_2CO_3 in the analyzed drug are in accordance with those described in the drug inserts, and presented precision and accuracy. The F Test and Student's t Test demonstrated that the results obtained by potentiometric and conductimetric titrations were consistent with those obtained by the official method. The feasibility of measuring Li_2CO_3 in antidepressant pills was demonstrated using the two instrumental analytical techniques. By using a contextualized approach in the teaching and learning process, showing that Analytical Chemistry plays an essential role in the quality control of medicines, it is believed that classes can become more attractive and relevant for students, enhancing this process.

Keywords: Lithium carbonate; potentiometry; conductimetry; CurTiPot-Cond.

1. Introdução

O carbonato de lítio (Li_2CO_3) é um sólido cristalino branco, solúvel em água, inodoro e possui sabor levemente alcalino. É utilizado na psiquiatria, no tratamento de algumas doenças mentais.¹ É utilizado na composição de comprimidos antidepressivos e tem como propriedade ser estabilizador de humor. A ação do lítio percorre o interior dos neurônios, estabilizando assim os impulsos elétricos cerebrais; possui propriedades neuroprotetoras ao estabilizar as membranas neuronais, ajudando na redução do risco de suicídio.²

O carbonato de lítio é indicado também para a depressão e controle de transtorno bipolar; devido às suas características ele só pode ser adquirido com receita médica. O medicamento pode ser prescrito nos seguintes casos do transtorno bipolar: episódios de mania aguda, manutenção da terapia, hiperatividade psicomotora, entre outros, e algumas das contraindicações do consumo de lítio, ele não pode ser usado por pessoas alérgicas ao princípio ativo do medicamento ou de componentes que fazem parte da fórmula.²

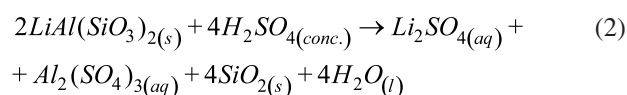
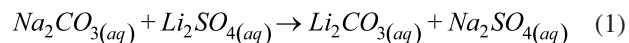
O lítio deve ser ingerido com água, pois a sua absorção é mais lenta com o estômago vazio; muitos pacientes ingerem durante alguma refeição, para evitar enjoos. Esse medicamento é muito eficaz e, dependendo da dosagem, ocorrem alguns efeitos colaterais como: acne, náusea, aumento de peso, tremor, delírio e palpitações.²

Durante o tratamento, o paciente deve evitar ingerir uma grande quantidade de café ou outras bebidas com cafeína, pois a cafeína provoca perda de água e pode ocorrer reações secundárias provocadas pelo uso do lítio.³

Em 2015 o Ministério da Saúde disponibilizou uma cartilha para a promoção do uso racional de medicamento, onde basicamente contém instruções para uma pessoa saber antes de utilizar um medicamento e se realmente precisa dele, pois muitos se automedicam em casa sem consultar um médico.⁴

O Li_2CO_3 pode ser obtido a partir da reação do sulfato de lítio (Li_2SO_4) com o carbonato de

sódio (Na_2CO_3), Equação (1), e é consideravelmente menos solúvel que os carbonatos de outros metais alcalinos.⁵ O Li_2SO_4 , por sua vez, é formado a partir da reação do mineral $\text{LiAl}(\text{SiO}_3)_2$, com o ácido sulfúrico (H_2SO_4), Equação (2).⁶



A indústria nacional utiliza essa rota ácida para a produção de carbonato de lítio, desde a década de 40. Mas, devido à necessidade de utilização de insumos caros e importados, como a barrilha e o ácido sulfúrico, tem-se buscado aumentar a sustentabilidade do processo e a competitividade da indústria nacional no mercado global.⁷

O Li_2CO_3 apresenta inúmeras aplicações, além de ser utilizado como medicamento. É empregado na fabricação de vidros resistentes a grandes variações de temperatura, cerâmicas e esmaltes, e pode ser utilizado como um agente fundente, proporcionando a redução na temperatura de fusão de processos variados. Foi amplamente utilizado na produção de tubos de raios catódicos de televisões, componente em cimentos de secagem rápida, obtenção de cloreto de lítio (LiCl) e de hidróxido de lítio (LiOH), e como aditivo para a produção de alumínio.¹

Nos anos 50 o carbonato de lítio foi o primeiro medicamento utilizado para estabilizar o humor. Apenas nos anos 60 e 70 foram observados resultados positivos para transtornos bipolares.⁸

O fármaco contendo Li_2CO_3 , usado no tratamento e profilaxia da desordem bipolar, pode ser encontrado como Acolitium®, Carbolim®, Carbolitium®, Liticarb®, Litiocar®, Neolitium® e Neurolithium®. As propriedades terapêuticas do Li_2CO_3 têm sido relatadas desde 1949, no entanto, seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado.¹ Sabe-se que os íons de lítio influenciam o transporte de íons de sódio nas células nervosas e musculares, o que resulta em íons de lítio atuando como antagonistas dos íons de sódio.⁹

Os transtornos bipolares acontecem através de episódios de mania e depressão. Normalmente, se iniciam em jovens de 21 anos e, com o passar do tempo esses episódios tendem a aumentar.⁸

Os remédios para esse tipo de transtorno servem para aliviar os sintomas de mania ou depressão e evitar a ocorrência de crises.¹⁰ Com o tratamento espera-se resultados cada vez melhores, redução do número de pessoas que tenta o suicídio e melhoria da qualidade de vida.¹¹

Nesse trabalho realizou-se o doseamento de carbonato de lítio, Li_2CO_3 , em amostras de comprimido antidepressivo e em amostras da substância química de referência (SQR), que corresponde ao Li_2CO_3 puro (reagente). Avaliou-se as potencialidades das técnicas de potenciometria (titulação potenciométrica) e de condutimetria (titulação condutimétrica) para isso, já que não foi encontrado na

literatura esse tipo de investigação. Há evidências de que essas técnicas mostraram-se úteis para o doseamento de outros fármacos em amostras, como o ácido acetilsalicílico, AAS, em medicamentos de referência e genérico.¹² O AAS apresenta propriedades antipiréticas, antirreumáticas, analgésicas e anticoagulantes, sendo também utilizado em distúrbios cardiovasculares e diabetes.¹³

Assim, é possível que as técnicas de potenciometria e condutimetria sejam utilizadas para a detecção do ponto final das titulações propostas, em alternativa ao método oficial de análise descrito na Farmacopeia Brasileira,¹⁴ o qual baseia-se na titulação de retorno ácido-base (método clássico). Considera-se de grande importância a determinação do teor de Li_2CO_3 em comprimidos antidepressivos por métodos alternativos, e posterior comparação com as quantidades especificadas na bula dos comprimidos, bem como com os resultados obtidos pelo método oficial de doseamento de carbonato de lítio.

A potenciometria é uma técnica eletroanalítica bastante conhecida e é utilizada, em princípio, para medições de pH. É uma técnica instrumental que tem como objetivo determinar as atividades de espécies iônicas em solução, por meio das medidas de diferença de potencial entre o eletrodo de referência e o eletrodo indicador, e sem o consumo apreciável de corrente elétrica. O potencial do eletrodo indicador se relaciona com a atividade da espécie de interesse, o analito.¹⁵ O eletrodo de referência desenvolve um potencial fixo e constante, o qual independe da atividade do analito.¹⁶

As medidas baseiam-se no princípio de uma cela galvânica, onde o eletrodo indicador e o eletrodo de referência formam uma pilha, cuja diferença de potencial é medida em circuito aberto, utilizando-se um potenciômetro (voltímetro de elevada impedância de entrada) conectado aos dois eletrodos (eletrodo de referência no positivo e o indicador no negativo). Como o potencial da célula eletroquímica depende da atividade dos íons envolvidos na reação da célula, obtém-se uma relação entre o potencial relativo de um eletrodo e a atividade da espécie iônica em solução, representada pela equação de Nernst. Dessa forma, a medida do potencial de um eletrodo reversível permite calcular a atividade da espécie de interesse (analito).¹⁷

A instrumentação é simples, fazendo com que essa técnica seja indicada para processos de controle analítico, alternativamente a outras metodologias convencionais, mais trabalhosas e de maior custo.¹⁸ Os componentes mais importantes da potenciometria são os eletrodos, pois a partir do potencial de célula eletroquímica se obtém a atividade iônica. A potenciometria relativa, também conhecida como titulação potenciométrica, é utilizada para obter dados experimentais a partir dos quais a concentração do analito pode ser determinada.¹⁹

As titulações potenciométricas fornecem dados que são mais confiáveis do que aqueles gerados por titulações que empregam indicadores químicos. O fato de não requerer um indicador visual também é uma vantagem, pois possibilita

a análise de soluções turvas ou de reações em que não há mudanças de cor. Quanto ao tempo da análise, elas podem ser rápidas quando automatizadas, mas quando feitas manualmente consomem mais tempo do que aquelas envolvendo indicadores.²⁰

A condutimetria é uma técnica analítica que usa a medida de condutividade elétrica (κ) de soluções, a qual resulta da contribuição individual de cada íon presente na solução, ao se aplicar uma diferença de potencial elétrico oscilante entre dois eletrodos.²¹ Dessa forma, a força eletromotriz favorece o transporte de cargas elétricas em solução, as cargas positivas utilizam-se das espécies aniônicas para se moverem para o polo negativo e as cargas negativas utilizam-se das espécies catiônicas para se moverem para o polo positivo. Pode-se utilizar essa propriedade para obter-se informação sobre a concentração dos íons em solução.²¹

No entanto, a condutimetria é mais utilizada para medidas relativas, como por exemplo, para encontrar o ponto final de titulações.²¹ Dessa forma, nesse caso tem-se que a relação da condutividade com a concentração do analito baseia-se na titulação condutimétrica. Nesta, à medida que se adiciona o reagente titulante, tem-se a variação da condutividade da solução titulada, a qual se deve à variação da sua composição química.²²

Em tempos de ensino remoto, por causa da pandemia do coronavírus, materiais didáticos relevantes foram desenvolvidos por docentes nas universidades, e disponibilizados na *internet*. Vale mencionar dois vídeos que têm relação com os conteúdos de potenciometria²³ e condutimetria,²¹ abordados no presente trabalho, e estão inseridos numa série de outros vídeos sobre técnicas eletroanalíticas. Todos foram disponibilizados no canal do *youtube* “Desmistificando a Eletroanalítica”.²⁴

Considera-se que, a potenciometria e a condutimetria, a exemplo da espectrometria de absorção molecular no Ultravioleta-Visível (UV-VIS), a qual vem sendo utilizada na detecção e na quantificação de fármacos em formulações farmacêuticas, inclusive no controle de qualidade de indústrias farmacêuticas, pois cumpre os seguintes requisitos essenciais para as análises de rotina: rapidez (quando automatizada), baixo custo operacional e confiabilidade de resultados,¹³ também podem apresentar tal aplicação.¹² Além disso, essas técnicas também podem ser usadas para fins didáticos, como uma sugestão de atividade experimental na disciplina de Química Analítica Instrumental, no Ensino Superior.¹²

Okumura, Cavalheiro e Nobrega²⁵ utilizaram uma técnica analítica espectroscópica, a Fotometria de Chama, para o doseamento de carbonato de lítio em comprimidos antidepressivos, os quais encontraram um erro relativo de -0,60%, mostrando a viabilidade do uso dessa técnica para fins didáticos.

Baseado nos resultados promissores das técnicas de potenciometria e de condutimetria para quantificação de AAS em formulações farmacêuticas,¹² pretende-se nesse trabalho avaliar a potencialidade das mesmas no doseamento

de Li_2CO_3 em amostras de comprimido antidepressivo, já que não foi encontrado na literatura trabalho correlato.

O objetivo desse trabalho é determinar o teor de carbonato de lítio (Li_2CO_3) em amostras de comprimido antidepressivo, cujo fabricante não será informado, e da SQR, utilizando a volumetria ácido-base com detecção potenciométrica e condutimétrica, e comparar com o método oficial de análise, baseado na titulação de retorno ácido-base, contido na Farmacopeia Brasileira.

Para a realização do presente trabalho, as seguintes etapas foram realizadas:

- Preparação das amostras de medicamento.
- Utilização do programa de computador CurTiPot-Cond, disponível gratuitamente, para realizar a construção e a análise das curvas de titulação potenciométrica e condutimétrica obtidas experimentalmente.
- Utilização de ferramentas estatísticas (Teste *F* e Teste *t* de *Student*) para comparação dos resultados obtidos a partir da utilização do método oficial de análise contido na Farmacopeia Brasileira (titulação de retorno ácido-base) e das titulações potenciométrica e condutimétrica, com os valores descritos na bula do medicamento e daqueles obtidos a partir das técnicas analíticas instrumentais (titulações potenciométrica e condutimétrica), com o método oficial de análise.

Considera-se relevante a proposição de metodologia analítica aplicada na determinação de carbonato de lítio em amostras de comprimido antidepressivo e em amostras da SQR, avaliando as suas potencialidades, com vistas à utilização nas aulas práticas de Química Analítica Instrumental no Ensino Superior, para o processo de ensino e aprendizagem de diversos conceitos fundamentais nessa área da Química. Ao utilizar uma abordagem contextualizada no processo de ensino e aprendizagem, mostrando que a Química tem um papel essencial no controle de qualidade de medicamentos, acredita-se que as aulas possam se tornar mais atrativas e relevantes para os estudantes, potencializando esse processo.

2. Experimental

2.1. Instrumentação e reagentes

Todas as soluções foram preparadas em água ultrapura obtida com purificador da Gehaka, modelo *Master System/MS2000* (São Paulo-SP, Brasil). As pesagens foram realizadas em uma balança analítica da *BEL Engineering*, modelo *210A* (Piracicaba-SP, Brasil). O carbonato de lítio, Li_2CO_3 , e os padrões primários carbonato de sódio, Na_2CO_3 , e biftalato de potássio, $\text{HK}(\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_4)$, foram secos numa estufa de esterilização e secagem da Vulcan, modelo *EES-46D* (Araucária-PR, Brasil). Para a realização da titulação potenciométrica utilizou-se um medidor de pH de bancada da Akso Produtos Eletrônicos Ltda, modelo *Simpla/PH140* (São Leopoldo-RS, Brasil). Para a realização da titulação

condutométrica utilizou-se um condutivímetro de bancada da MS Tecnopon Equipamentos Especiais Ltda, modelo *Luca-150* (Piracicaba-SP, Brasil), munido de uma cela condutimétrica com $K = 1 \text{ cm}^{-1}$. No caso de ambas as titulações utilizou-se um agitador da Tecnal, modelo *TE-080* (Piracicaba-SP, Brasil) e uma bureta digital de 50 mL da Titrette® (Wertheim, Alemanha).

Os reagentes utilizados neste trabalho foram: carbonato de sódio, Na_2CO_3 , 99,5 % ($105,99 \text{ g mol}^{-1}$), da Proquimios Comércio e Indústria (Rio de Janeiro-RJ, Brasil); ácido clorídrico, HCl, 37 % ($36,46 \text{ g mol}^{-1}$), da Neon (São Paulo-SP, Brasil); solução padrão de condutividade $146,9 \mu\text{S cm}^{-1}$, da Dinâmica (Indaiatuba-SP, Brasil); soluções tampão de pH 4,0 e 7,0, da Dinâmica (Indaiatuba-SP, Brasil); alaranjado de metila, $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$, 95,0 % ($327,33 \text{ g mol}^{-1}$), da Êxodo Científica (Hortolândia-SP, Brasil); biftalato de potássio, $\text{HK}(\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_4)$, 99,95-100,05 % ($204,22 \text{ g mol}^{-1}$), da Êxodo Científica (Hortolândia-SP, Brasil); hidróxido de sódio, NaOH 97 % ($39,997 \text{ g mol}^{-1}$), da Dinâmica (Indaiatuba-SP, Brasil); álcool etílico absoluto P.A. ACS, $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, 99,8 % ($46,07 \text{ g mol}^{-1}$), da Dinâmica (Indaiatuba-SP, Brasil); fenoltaleína, $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$, $\leq 100 \%$ ($318,32 \text{ g mol}^{-1}$), da Dinâmica (Indaiatuba-SP, Brasil); carbonato de lítio, Li_2CO_3 , 99 % ($73,89 \text{ g mol}^{-1}$), da Dinâmica (Indaiatuba-SP, Brasil). O fármaco foi recebido por doação e contém 300 mg de carbonato de lítio na sua composição.

2.2. Determinação do carbonato de lítio em medicamento antidepressivo e na substância química de referência utilizando as titulações potenciométrica e condutimétrica ácido-base

A preparação e a padronização das soluções $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ de hidróxido de sódio (NaOH) e $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ de ácido clorídrico (HCl), utilizadas nos experimentos de determinação do carbonato de lítio nas amostras de medicamento antidepressivo e da SQR, foram realizadas conforme procedimento já descrito na literatura.²⁶

Foram pesados 20 comprimidos para determinação da sua massa média. Em seguida, foram pulverizados utilizando-se um almofariz com pistilo. Esse número de comprimidos pulverizados teve como base o procedimento para dosagem de ácido acetilsalicílico (AAS) em comprimidos, descrito na Farmacopeia Brasileira.¹⁴ Isso porque o procedimento descrito na Farmacopeia Brasileira¹⁴ para doseamento de Li_2CO_3 não informa o número de comprimidos a ser pulverizado. Esses comprimidos já pulverizados também foram utilizados nos experimentos de titulação condutimétrica e de retorno ácido-base, descritos posteriormente.

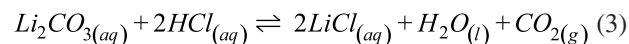
Vale ressaltar que a massa de um comprimido é em torno de 400 mg. Para as análises realizadas, pesou-se amostras de comprimido de 500 mg, conforme método analítico oficial descrito na Farmacopeia Brasileira.¹⁴ Para essa massa de amostra de comprimido, a quantidade esperada de carbonato de lítio é de 375 mg.

Transferiu-se uma quantidade do comprimido pulverizado equivalente a 0,5000 g de amostra para um tubo Falcon de 50 mL (usou-se um tubo Falcon, ao invés de um béquer, para garantir que o eletrodo de vidro combinado (EVC) e a célula condutimétrica ficassem imersos na solução. Transferiu-se 25,00 mL de solução de HCl $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ (previamente padronizada contra o carbonato de sódio, Na_2CO_3) para o tubo Falcon, utilizando uma bureta de 25 mL. Acrescentou-se uma barra de agitação magnética na suspensão e mergulhou-se o EVC, calibrado com soluções tampão de pH 4,0 e 7,0, e a cela condutimétrica, calibrada com uma solução padrão $146,9 \mu\text{S cm}^{-1}$, na solução.

Colocou-se o titulante, solução de NaOH $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ (previamente padronizada contra o biftalato de potássio, $\text{HK}(\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_4)$), numa bureta digital de 50 mL e titulou-se o excesso de HCl. O sistema de titulação potenciométrica e condutimétrica montado pode ser visto Figura 1. Mediu-se o pH e a condutividade inicial ($V_{\text{titulante}}=0$) e adicionou-se o titulante de 0,50 em 0,50 mL, procedendo sempre à leitura e anotação dos valores do pH e da condutância registrados no medidor de pH e no condutivímetro, respectivamente, após a estabilização dos mesmos. Nas imediações do ponto final os volumes do titulante foram adicionados em intervalos de 0,25 mL. Continuou-se a titulação até os valores de pH e de condutividade atingirem um “patamar”. A titulação foi realizada em triplicata. Tabelou-se os dados e construiu-se as curvas pH *versus* Volume de titulante (mL); dpH/dV *versus* Volume de titulante (mL), $\text{d}^2\text{pH/dV}^2$ *versus* Volume de titulante (mL), Condutividade ($\mu\text{S cm}^{-1}$) *versus* Volume de titulante (mL) e Condutividade corrigida ($\mu\text{S cm}^{-1}$) *versus* Volume de titulante (mL), utilizando o programa de computador CurTiPot-Cond (Versão 4.3.1, maio/2021) para Microsoft Excel®.²⁷

Determinou-se o volume no ponto final (V_{PF}) e, a partir disso, calculou-se o teor de Li_2CO_3 nas amostras analisadas, em mg/amostra. O teor de Li_2CO_3 obtido por meio da aplicação das técnicas propostas foi comparado com o valor esperado, a partir do valor informado pelo fabricante, o qual corresponde a 300 mg/comprimido.

Considerando-se a equação química que representa a reação química que ocorre entre o analito (Li_2CO_3) e o ácido clorídrico adicionado em excesso, Equação (3), tem-se que cada mL de HCl $0,5000 \text{ mol L}^{-1}$ equivale a 18,47 mg de Li_2CO_3 :



Realizou-se o mesmo procedimento descrito anteriormente para uma amostra de 0,3000 g de Li_2CO_3 (substância química de referência ou SQR), para comparação com as curvas de titulação potenciométrica e condutimétrica das amostras de comprimido antidepressivo e para avaliação da precisão e exatidão dos métodos analíticos instrumentais. O Li_2CO_3 foi previamente seco em estufa a $200 \text{ }^\circ\text{C}$, durante 1 h.

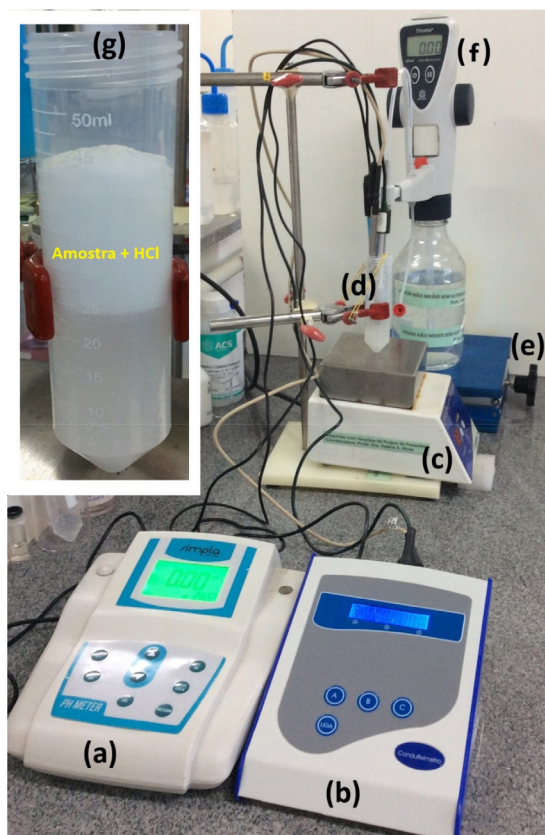


Figura 1. Fotografia do aparato experimental utilizado para a realização das titulações potenciométrica e condutimétrica. (a) medidor de pH; (b) condutivímetro de bancada; (c) agitador magnético; (d) tubo Falcon contendo o sistema reacional, o EVC e a célula condutimétrica; (e) suporte elevador; (f) bureta digital; (g) ênfase do tubo Falcon contendo o sistema reacional, antes do início da titulação

2.3. Determinação do carbonato de lítio em medicamento antidepressivo e na substância química de referência utilizando a titulação de retorno ácido-base

Determinou-se a concentração de carbonato de lítio no comprimido por meio da titulação de retorno ácido-base, conforme recomendado pela Farmacopeia Brasileira, adaptado.¹⁴ Transferiu-se quantidade do comprimido já pulverizado equivalente a 0,5000 g de amostra para um Erlenmeyer de 125 mL e adicionou-se 25,00 mL de solução de HCl 0,5 mol L⁻¹. Titulou-se o excesso de HCl com solução de NaOH 0,5 mol L⁻¹, utilizando-se alaranjado de metila como indicador. Foram adicionadas 3 gotas da solução indicadora, que mudou de vermelho para amarelo, no ponto final da titulação.

A titulação foi realizada em triplicata. Tabelou-se os dados e, a partir dos valores de V_{pp} , determinou-se o teor de carbonato de lítio nas amostras analisadas, conforme exposto para as titulações potenciométrica e condutimétrica. Realizou-se o mesmo procedimento descrito, para uma amostra de 0,3000 g de Li₂CO₃ (SQR), para avaliação da precisão e exatidão do método analítico. O Li₂CO₃ foi previamente seco em estufa a 200 °C, durante 1 h.

3. Resultados e Discussão

3.1. Determinação de carbonato de lítio em medicamento antidepressivo e na substância química de referência utilizando-se as titulações de retorno ácido-base (método oficial), potenciométrica e condutimétrica

As Tabelas 1S (ver Informação Suplementar) e 1 apresentam os consolidados dos dados obtidos experimentalmente e dos cálculos realizados para determinação da quantidade de carbonato de lítio no medicamento antidepressivo e na amostra de Li₂CO₃ puro (substância química de referência ou SQR), para todas as amostras analisadas, usando o método clássico, ou seja, a titulação de retorno ácido-base, e os métodos analíticos instrumentais, tais como as titulações potenciométrica e condutimétrica.

Na Informação Suplementar encontra-se o detalhamento dos cálculos realizados para determinação da quantidade de carbonato de lítio na Amostra 1 do medicamento antidepressivo por meio da titulação de retorno ácido-base. Realizou-se cálculos semelhantes para determinação da quantidade de carbonato de lítio nas amostras da substância química de referência (SQR), os quais estão reunidos nas Tabelas 1S (ver Informação Suplementar) e 1. Esses cálculos também são representativos para determinação da quantidade de carbonato de lítio em todas as amostras analisadas, a partir dos métodos analíticos instrumentais, tais como as titulações potenciométrica e condutimétrica.

Os valores de V_{NaOH} gastos nas titulações potenciométrica e condutimétrica (ver Tabelas 1S) foram obtidos usando o programa CurTiPot-Cond, seguindo os procedimentos fornecidos por meio de vídeos, cujos *links* estão disponibilizados no próprio programa de computador para Microsoft Excel[®].²⁷ A Figura 2 apresenta curvas de titulação condutimétrica e potenciométrica, e as curvas de primeira e segunda derivada, representativas das amostras analisadas, de medicamento e da SQR.

Utilizou-se ferramentas estatísticas (Teste *F* e Teste *t* de Student) para comparação dos resultados obtidos a partir da utilização do método oficial de análise contido na Farmacopeia Brasileira (titulação de retorno ácido-base) e das titulações potenciométrica e condutimétrica para determinação de Li₂CO₃ em amostras de comprimido antidepressivo, apresentados na Tabela 1, com os valores descritos na bula do medicamento.

Os parâmetros obtidos mediante o uso de técnicas de estatística, apresentados na Tabela 2, mostraram que as quantidades de carbonato de lítio determinadas estão de acordo com as descritas na bula do medicamento, ao nível de confiança de 95%, visto que os valores de $F_{\text{calculado}} < F_{\text{crítico}}$ e $t_{\text{calculado}} < t_{\text{crítico}}$, indicando que há concordância entre a precisão e a exatidão para os dois grupos de dados, referentes às quantidades de Li₂CO₃ obtidas pelo método oficial e pelas titulações potenciométrica e condutimétrica

Tabela 1. Consolidação dos resultados obtidos para as amostras de comprimido antidepressivo analisadas e para as amostras de Li_2CO_3 puro (SQR)

Método analítico: titulação de retorno ácido-base				
Amostra	$m_{\text{Li}_2\text{CO}_3}$ média (experimental) $\pm s$ (mg)	s_r (%)	$m_{\text{Li}_2\text{CO}_3}$ média (esperada) (mg)	E_r médio (%)
Medicamento antidepressivo	371,1 \pm 9,4	2,53	369,6	+0,40
Amostra de Li_2CO_3 puro (SQR)	306,8 \pm 0,2	0,06	300,3	+2,16
Método analítico: titulação potenciométrica				
Amostra	$m_{\text{Li}_2\text{CO}_3}$ média (experimental) $\pm s$ (mg)	s_r (%)	$m_{\text{Li}_2\text{CO}_3}$ média (esperada) (mg)	E_r médio (%)
Medicamento antidepressivo	357,2 \pm 4,2	1,18	368,1	-2,96
Amostra de Li_2CO_3 puro (SQR)	308,6 \pm 2,8	0,91	301,7	+2,29
Método analítico: titulação condutimétrica				
Amostra	$m_{\text{Li}_2\text{CO}_3}$ média (experimental) $\pm s$ (mg)	s_r (%)	$m_{\text{Li}_2\text{CO}_3}$ média (esperada) (mg)	E_r médio (%)
Medicamento antidepressivo	357,9 \pm 4,4	1,23	368,1	-2,77
Amostra de Li_2CO_3 puro (SQR)	306,4 \pm 5,1	1,66	301,7	+1,56

com as quantidades de Li_2CO_3 nas amostras de comprimido antidepressivo.

O Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO) estabelece um desvio padrão relativo (s_r) máximo aceitável através da equação de Horwitz, Equação (1):²⁸

$$s_r = 2^{(1 - 0,5 \log C)} \quad (1)$$

onde C é a razão entre a massa do analito e a massa da amostra, dada por razão analito/matriz, ou fração mássica. No presente trabalho, $C = 0,375 \text{ g} / 0,500 \text{ g} = 0,75$. Substituindo esse valor na Equação (1) tem-se um s_r máximo de 2,1%. Pode-se observar que todos os valores de s_r foram abaixo de 2,1%, exceto no caso das medidas da amostra de medicamento pela titulação de retorno ácido-base, cujo valor foi ligeiramente acima, 2,5%. Isso pode ser atribuído à

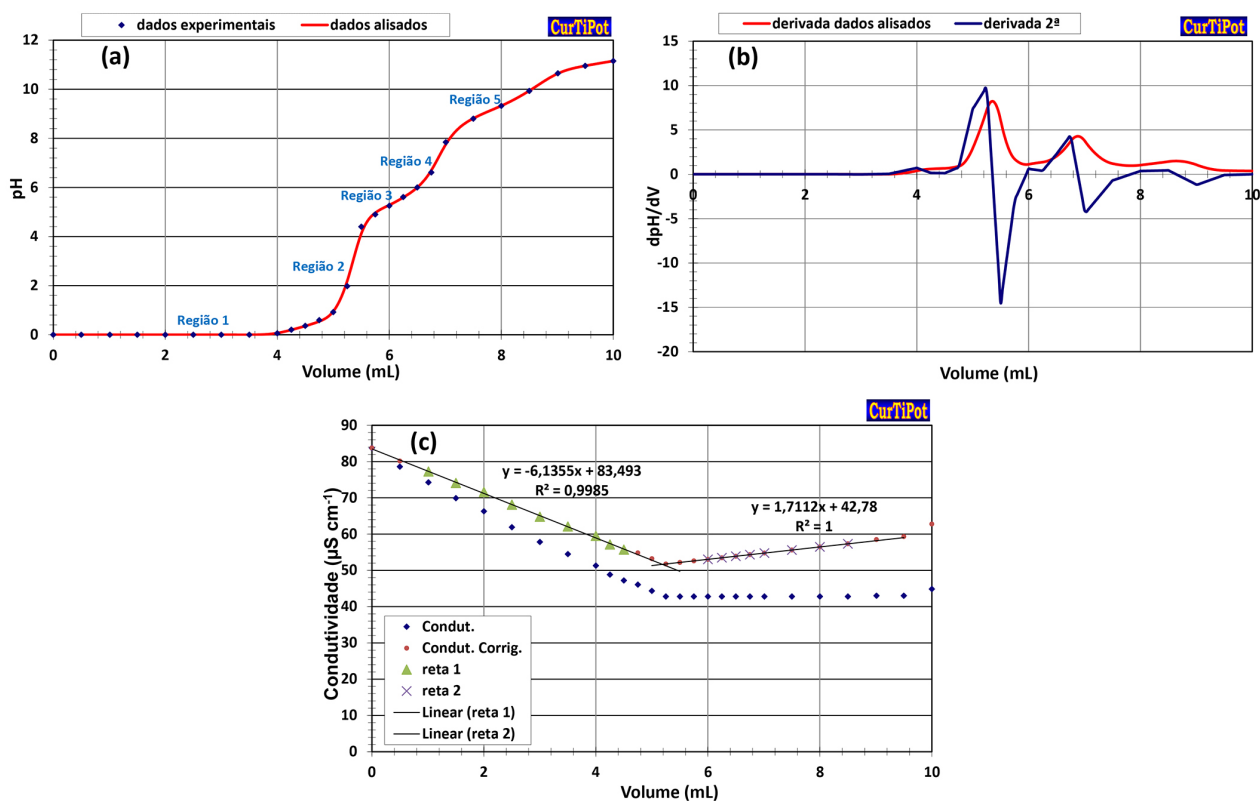


Figura 2. (a) Curva de titulação potenciométrica (sigmoideal); (b) curvas da 1ª e da 2ª derivadas da curva de titulação potenciométrica; (c) curva de titulação condutimétrica, mostrando a condutividade e a condutividade corrigida. As curvas de titulação foram elaboradas e o V_{PF} foi determinado usando-se o programa CurTiPot-Cond. Analisou-se a Amostra 1 do medicamento antidepressivo e solução padrão de NaOH como titulante

Tabela 2. Teste F entre as variâncias (s^2) e teste t entre os valores obtidos de teor de Li_2CO_3 em amostras de comprimido antidepressivo, utilizando-se a titulação de retorno ácido-base (método oficial) e as titulações potenciométrica e condutimétrica, em comparação com o valor descrito na bula do medicamento

Variável estatística	Método oficial e Valor da bula
$F_{\text{calculado}}$ e $F_{\text{crítico}}$	2,20 e 19,0
$t_{\text{calculado}}$ e $t_{\text{crítico}}$	0,23 e 4,3
Variável estatística	Titulação potenciométrica e Valor da bula
$F_{\text{calculado}}$ e $F_{\text{crítico}}$	4,94 e 19,0
$t_{\text{calculado}}$ e $t_{\text{crítico}}$	1,84 e 4,3
Variável estatística	Titulação condutimétrica e Valor da bula
$F_{\text{calculado}}$ e $F_{\text{crítico}}$	4,52 e 19,0
$t_{\text{calculado}}$ e $t_{\text{crítico}}$	1,71 e 4,3

dificuldade de detecção do ponto final da titulação de retorno ácido-base utilizando-se indicador alaranjado de metila. Tem-se que, em geral, os métodos analíticos mostraram-se precisos.

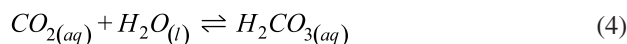
Segundo Fabris; João e Borges,²⁹ o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabelecem que o erro relativo, que expressa a exatidão do método, não pode exceder 15%. Os valores de Erro relativo médio dos resultados das análises do medicamento antidepressivo e da amostra de Li_2CO_3 puro (SQR), utilizando o método oficial e as titulações potenciométrica e condutimétrica, não excederem esse valor. Dessa forma, tem-se que os métodos analíticos mostraram-se exatos.

As curvas de titulação potenciométrica das amostras analisadas do medicamento antidepressivo apresentaram comportamento semelhante ao da amostra de Li_2CO_3 puro (SQR). Em princípio, o pH medido antes da adição de titulante (NaOH) deve-se aos íons H^+ em excesso, oriundos dos 25,00 mL de HCl adicionados à amostra, dado que apenas parte desse volume reagiu com o analito (Li_2CO_3). Até o ponto final, a titulação envolveu a neutralização dos íons H^+ com íons OH^- (Região 1), conforme mostrado na Figura 2.

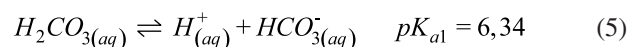
Como trata-se de uma reação química entre um ácido forte com uma base forte, tem-se uma região íngreme ao redor do ponto final (Região 2 da Figura 2). Após o ponto final esperaria-se um aumento de pH devido ao excesso de íons OH^- . No entanto, após a região íngreme da curva (Região 2 da Figura 2), observou-se uma região onde o pH apresentou uma menor variação com o volume de titulante (Região 3 da Figura 2: em torno de pH 5 a 7); depois uma região onde o pH apresentou um aumento mais brusco (Região 4 da Figura 2) e, finalmente, novamente uma região que apresentou uma menor variação de pH com o volume de titulante (Região 5 da Figura 2: em torno de pH 9 a 11).

Uma hipótese para esse comportamento diferente, em

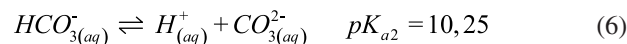
relação a uma curva simples de titulação de um ácido forte com uma base forte, seria a presença do ácido carbônico no meio reacional. Sabe-se que há produção de CO_2 no sistema reacional, devido à reação entre o analito (Li_2CO_3) e o HCl, conforme a Equação (3), e que a quantidade produzida de CO_2 é considerável, o que se pode constatar visualmente, quando se adiciona HCl à amostra sólida (ou ao Li_2CO_3 puro) (ver Figura 1g). Considerando que pode ocorrer a dissolução do CO_2 em água até uma certa extensão, de acordo com a Equação (4):³⁰



a formação do ácido carbônico aquoso no meio reacional pode contribuir com essa hipótese, o qual pode ter reagido com a base (titulante) e ter formado o sistema tampão após o ponto final (Região 2 da Figura 2), de acordo com a Equação (5),³⁰ originando a Região 3 da Figura 2:



O íon bicarbonato pode ter reagido com a base (titulante) e ter formado o sistema tampão $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$ após a Região 4 da curva de titulação potenciométrica (Figura 2), de acordo com a Equação (6),³⁰ originando a Região 5 da Figura 2:



O volume do ponto final da titulação potenciométrica foi determinado pela curva de segunda derivada (ver curva em cor azul na Figura 2). No caso, considerou-se o volume correspondente à região onde o pH aumentou mais rapidamente com o volume de titulante (Região 2 da Figura 2). Após o ponto final da titulação o sistema reacional apresentou um comportamento complexo, com duas regiões de tampão.

As curvas de titulação condutimétrica do medicamento antidepressivo apresentaram comportamento semelhante ao da amostra de Li_2CO_3 puro (SQR). A condutividade medida antes da adição de NaOH deve-se aos íons H^+ , Li^+ e Cl^- presentes na cela condutimétrica. Até o ponto final a titulação envolveu a neutralização dos íons H^+ com os íons OH^- .

A queda dos valores de condutividade no início da titulação ocorre porque os íons H^+ possuem uma condutância iônica molar maior que aquela dos outros íons presentes na solução. Após o ponto final, a condutividade permaneceu constante. Notou-se que, quando a curva de titulação condutimétrica foi corrigida pela diluição, a porção da curva após o ponto final apresentou um ligeiro aumento. O volume no ponto final foi determinado no ponto onde as duas retas se cruzaram (ver Figura 2).

No entanto, considerando-se a titulação de um ácido forte com uma base forte, o comportamento observado da condutividade, após o ponto final, não condiz com o esperado. Esperaria-se um aumento mais acentuado da

condutividade corrigida, devido ao excesso de íons OH^- , o qual apresenta condutividade maior que a dos íons Na^+ , Li^+ e Cl^- .^{12,31}

Conforme discutido no caso da técnica de titulação potenciométrica, esse comportamento diferente, em relação a uma curva simples de titulação de um ácido forte com uma base forte, pode ser atribuído à complexidade da composição química desse sistema reacional.

A literatura³² aponta sobre o formato da curva de titulação condutométrica quando há formação de um sistema tampão no meio reacional após o ponto final da titulação, onde observa-se que a condutividade permanece aproximadamente constante. No presente trabalho, é possível que a condutividade não apresentou um aumento significativo após o ponto final da titulação devido à ação dos sistemas tampão H_2CO_3/HCO_3^- e HCO_3^-/CO_3^{2-} , os quais consumiram os íons OH^- . Os demais íons presentes no sistema reacional (Na^+ , Li^+ , Cl^- , HCO_3^- e CO_3^{2-}) apresentam valores de condutividade relativamente próximos e bem menores do que a dos íons OH^- , o que explica porquê a condutividade corrigida do sistema reacional aumentou apenas discretamente após o ponto final da titulação.

Utilizou-se ferramentas estatísticas (Teste F e Teste t de Student) para comparação dos resultados obtidos a partir da utilização das duas técnicas instrumentais (titulações potenciométrica e condutométrica ácido-base), para determinação de Li_2CO_3 em amostras de comprimido antidepressivo, com aqueles obtidos utilizando-se o método oficial de análise (titulação de retorno ácido-base), contido na Farmacopeia Brasileira. Os parâmetros obtidos mediante o uso de técnicas de estatística são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Teste F entre as variâncias (s^2) e teste t entre os valores obtidos de teor de Li_2CO_3 em amostras de comprimido antidepressivo, utilizando-se as titulações potenciométrica e condutimétrica, em comparação com o método oficial

Variável estatística	Titulação potenciométrica e Método oficial
$F_{\text{calculado}}$ e $F_{\text{crítico}}$	4,97 e 19,0
$t_{\text{calculado}}$ e $t_{\text{crítico}}$	2,35 e 4,3
Variável estatística	Titulação condutimétrica e Método oficial
$F_{\text{calculado}}$ e $F_{\text{crítico}}$	4,55 e 19,0
$t_{\text{calculado}}$ e $t_{\text{crítico}}$	2,21 e 4,3

A fim de comparar as precisões e as exatidões dos sistemas investigados com o método oficial, utilizou-se os Testes F e t , respectivamente. A partir dos dados resultantes da aplicação desses testes pôde-se concluir que a precisão e a exatidão estimada para os dois sistemas investigados, titulações potenciométrica e condutométrica, não diferiram estatisticamente do método oficial, ao nível de confiança de 95%, visto que os valores de $F_{\text{calculado}} < F_{\text{crítico}}$ e $t_{\text{calculado}} < t_{\text{crítico}}$, respectivamente, em ambos os casos, para todas as amostras analisadas.

Dessa forma, os testes estatísticos demonstraram que os resultados obtidos por titulações potenciométrica e condutimétrica foram concordantes com aqueles obtidos pelo método oficial, o que torna possível recomendar que essas sejam utilizadas como alternativa ao método oficial.

Contudo, é importante ressaltar que, devido à complexidade da composição química do sistema reacional, o perfil das curvas experimentais de titulação potenciométrica e condutimétrica diferiram de uma curva simples de titulação de um ácido forte com uma base forte, e estão associados com a presença do ácido carbônico no meio reacional, conforme já exposto. Interessante ressaltar que ambas as técnicas reforçam a formação dos sistemas tampão H_2CO_3/HCO_3^- e HCO_3^-/CO_3^{2-} . Diante dos resultados obtidos, pode-se dizer que as duas técnicas analíticas instrumentais apresentaram exatidão e precisão.

Baseado nos resultados obtidos, tem-se que foi possível demonstrar a viabilidade do doseamento de Li_2CO_3 em amostras de comprimido antidepressivo utilizando as técnicas analíticas instrumentais de titulação potenciométrica e condutométrica. Da mesma forma, essas técnicas mostraram-se viáveis para quantificação de AAS em formulações farmacêuticas.¹³

A exploração das técnicas analíticas instrumentais de titulação potenciométrica e condutimétrica, bem como o método oficial, corroboram com a implementação das mesmas nas aulas práticas para determinação de carbonato de lítio em comprimido antidepressivo, tornando o ensino de Química Analítica no Ensino Superior mais atraente para os estudantes, e contribuindo para o processo de ensino e aprendizagem de diversos conceitos fundamentais dessa área da Química.

4. Conclusões

Os resultados obtidos a partir do método analítico oficial descrito na Farmacopeia Brasileira, a titulação de retorno ácido-base, e das técnicas de titulação potenciométrica e condutimétrica, mostraram que as quantidades de carbonato de lítio determinadas estão de acordo com a descrita na bula do medicamento antidepressivo.

O método analítico oficial apresentou precisão apenas para o doseamento de Li_2CO_3 na amostra da SQR, pois o valor de s_r ficou abaixo de 2,1%, e exatidão, porque os valores de E_r médio dos resultados das análises do medicamento e da amostra de Li_2CO_3 puro (SQR) não excederem 15%, conforme estabelecido pelo INMETRO e pela ANVISA.

As técnicas de titulação potenciométrica e condutimétrica também foram investigadas, para análise das amostras do medicamento e do Li_2CO_3 puro (SQR), as quais também apresentaram precisão e exatidão. Os valores de s_r ficaram abaixo de 2,1% para as duas técnicas analíticas. E os valores de E_r médio dos resultados das análises das amostras do medicamento e do Li_2CO_3 puro (SQR) não excederem 15%

Os experimentos de titulação potenciométrica revelaram que o sistema reacional apresentou um comportamento complexo, com duas regiões de tampão após o ponto final da titulação, referentes aos sistemas tampão H_2CO_3/HCO_3^- e HCO_3^-/CO_3^{2-} .

Os experimentos de titulação condutimétrica corroboraram a formação dos sistemas tampão H_2CO_3/HCO_3^- e HCO_3^-/CO_3^{2-} , pois esperava-se que a condutividade aumentasse mais acentuadamente após o ponto final, devido ao excesso de íons OH^- , o qual apresenta condutância maior que a dos íons Na^+ . No entanto, observou-se que a condutividade corrigida aumentou apenas ligeiramente. É possível que a condutividade não aumentou conforme esperado devido à ação dos sistemas tampão mencionados, os quais consomem parte dos íons OH^- em excesso. Os outros íons presentes no sistema reacional (Na^+ , Li^+ , Cl^- , HCO_3^- e CO_3^{2-}) apresentam valores de condutância relativamente próximos, e bem menores do que a condutância dos íons OH^- , o que explica os valores de condutividade corrigidos obtidos após o ponto final da titulação.

Os testes estatísticos demonstraram que os resultados obtidos por titulações potenciométrica e condutimétrica foram concordantes com aqueles obtidos pelo método oficial contido na Farmacopeia Brasileira, o que torna possível recomendar que essas duas técnicas analíticas instrumentais sejam utilizadas como alternativa ao método oficial, incrementando as aulas práticas de Química Analítica Instrumental da graduação, para determinação de carbonato de lítio em amostras de comprimidos antidepressivos e de Li_2CO_3 puro (SQR).

Agradecimentos

Os autores agradecem o Prof. Ivano Gebhardt Rolf Gutz, Professor Titular do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, pela disponibilização do Programa CurTiPot-Cond e pelo esclarecimento de algumas dúvidas relacionadas ao uso do mesmo.

Referências Bibliográficas

- Sítio da Sociedade Brasileira de Química. Carbonato de lítio, Li_2CO_3 . Disponível em: <<http://qnint.sbq.org.br/novo/index.php?hash=molecula.82>>. Acesso em: 19 agosto 2023.
- Almeida, C.; Viva bem: Lítio traz equilíbrio no transtorno bipolar, mas exige controle contínuo. Disponível em: <<https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2021/01/05/litio-traz-equilibrio-no-transtorno-bipolar-e-exige-controle-continuo.htm>>. Acesso em: 19 agosto 2023.
- Badaró, S. A.; CARBOLITIUM®: carbonato de lítio. EUOFARMA LABORATÓRIOS S.A. Disponível em: <<https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/carbolitium.pdf>>. Acesso em: 19 agosto 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Cartilha para a promoção do uso racional de medicamentos, 2015. Brasília: Ministério da Saúde. [Link]
- Ostroushko, Y. I.; Buchikhin, P. I.; Alekseeva, V. V.; Naboishchikova, T. F.; Kovda, G. A.; Shelkova, S. A.; Alekseeva, P. N.; Makovetskaya, M. A.; Lithium: Chemistry and Technology (Litii, Ego Khimiya i Tekhnologiya). U.S. Atomic Energy Commission, Division of Technical Information, Published by the Central Administration Board for the Application of Atomic Energy, Council of Ministers, SSSR, Moscow, 1960. Translated from Russian by Helen Basil, 1962.
- Prakash, S.; Tuli, G. D.; Basu, S. K.; Madan, R. D.; *Advanced Inorganic Chemistry*, vol. 1, S. Chand and Company Limited: New Delhi, India, 2022.
- Moreira, G. C.; Gonçalves, C. C.; França, S. C. A.; Braga, P. F. A. Uma nova rota tecnológica para a produção de hidróxido de lítio a partir de minério de espodumênio. *Holos* **2017**, *6*, 162. [Crossref]
- López-Muñoz, F.; Shen, W. W.; D'Ocon, P.; Romero, A.; Álamo, C.; A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *International Journal of Molecular Sciences* **2018**, *19*, 2143. [Crossref]
- Vardanyan, R. S.; Hruby, V. J.; *Synthesis of Essential Drugs*, 1ª ed., Elsevier Science: Amsterdam; Boston, 2006.
- Bowden, C. L.; Treatment options in bipolar disorder: mood stabilizers. *Medscape Psychiatry & Mental Health eJournal* **1997**, *2*. [Link]
- Yatham, L. N.; Kennedy, S. H.; Parikh, S. V.; Schaffer, A.; Bond, D. J.; Frey, B. N.; Sharma, V.; Goldstein, B. I.; Rej, S.; Beaulieu, S.; Alda, M.; MacQueen, G.; Milev, R. V.; Ravindran, A.; O'Donovan, C.; McIntosh, D.; Lam, R. W.; Vazquez, G.; Kapczynski, F.; McIntyre, R. S.; Kozicky, J.; Kanba, S.; Lafer, B.; Suppes, T.; Calabrese, J. R.; Vieta, E.; Malhi, G.; Post, R. M.; Berk, M.; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders: an International Journal of Psychiatry and Neurosciences* **2018**, *20*, 97. [Link]
- Sousa, A. G.; Chagas, F. W. M.; Gois, L. C.; Silva, J. G.; Determinação Condutométrica e Potenciométrica de Ácido Acetilsalicílico em Aspirina®: Uma Sugestão de Prática para a Análise Instrumental. *Revista Virtual de Química* **2018**, *10*, 502. [Link]
- Goes Junior, E. J.; Roeder, J. S.; Oliveira, K. B. L.; Ferreira, M. P.; Silva, J. G.; Validação de método espectrofotométrico de análise para a quantificação de ácido acetilsalicílico em formulações farmacêuticas: uma proposta de aula experimental para análise instrumental. *Química Nova* **2019**, *42*, 99. [Crossref]
- BRASIL. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, 6ª edição. Volume II – Monografias. Insumos Farmacêuticos e Especialidades, 2019. Brasília: ANVISA. [Link]
- Kellner, R.; Mermet, J.-M.; Otto, M.; Widmer, H. M.; Analytical Chemistry, Wiley – VCH, Verlag GmbH: Weinheim, Germany, 1998.

16. Rosa, G.; Gauto, M.; Gonçalves, F.; Química Analítica: práticas de laboratório - Série Tekne, Bookman: Porto Alegre, 2013.
17. Fernandes, J. C. B.; Kubota, L. T.; Oliveira Neto, G.; Eletrodos íon-seletivos: histórico, mecanismo de resposta, seletividade e revisão dos conceitos. *Química Nova* **2001**, *24*, 120. [[Link](#)]
18. Couto, C. M. C. M.; Montenegro, C. B. S. M.; Reis, S.; Complexação da tetraciclina, da oxitetraciclina e da clortetraciclina com o catião (II). Estudo potenciométrico. *Química Nova* **2000**, *23*, 1. [[Link](#)]
19. Cunha, P. H. C.; Bonifacio, V. G.; Determinação potenciométrica de cloridrato de hidroxizina em formulações farmacêuticas. In: Congresso de Ensino, Pesquisa e Extensão da Universidade Estadual de Goiás (CEPE/UEG): Inovação: Inclusão Social e Direitos, 2016. Pirenópolis, GO. [[Link](#)]
20. Skoog, D. A.; West, D. M.; Holler, F. J.; Crouch, S. R.; *Fundamentos de Química Analítica*, Tradução da 9ª edição norte-americana, Cengage Learning Brasil: São Paulo, 2015.
21. Paixão, T. R. L. C.; Condutometria. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=2GRuzGouxCE>>. Acesso em: 20 dezembro 2022.
22. Matos, S. P.; Técnicas de análise química: métodos clássicos e instrumentais - 1ª edição, Editora Saraiva: São Paulo, 2015.
23. Paixão, T. R. L. C.; Potenciometria. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=694-byry9ek>>. Acesso em: 20 dezembro 2022.
24. Paixão, T. R. L. C.; Desmistificando a Eletroanalítica. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=nmlmPBeyiFg>>. Acesso em: 20 dezembro 2022.
25. Okumura, F.; Cavalheiro, É. T. G.; Nobrega, J. A.; Experimentos simples usando fotometria de chama para ensino de princípios de espectrometria atômica em cursos de química analítica. *Química Nova* **2004**, *27*, 832. [[Link](#)]
26. Goes Junior, E. J.; Roeder, J. S.; Oliveira, K. B. L.; Ferreira, M. P.; Silva, J. G.; Validação de método espectrofotométrico de análise para a quantificação de **ácido** acetilsalicílico em formulações farmacêuticas: uma proposta de aula experimental para análise instrumental. *Química Nova* **2019**, *42*, 99 (material suplementar). [[Link](#)]
27. Gutz, I. G. R.; Programa CurTiPot -: pH e Curvas de Titulação Potenciométrica: Análise e Simulação, versão 4.3.1. [[Link](#)]
28. Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial, Coordenação Geral de Acreditação. Orientação Sobre Validação de Métodos Analíticos, DOQ-CGCRE-008, Revisão 09, 2020. [[Link](#)]
29. Fabris, B. T.; João, J. J.; Borges, E. M.; Quantificação de nitrito em água utilizando um scanner de mesa. *Revista Virtual de Química* **2020**, *12*, 569. [[Crossref](#)]
30. Baccan, N.; Andrade, J. C.; Godinho, O. E. S.; Barone, J. S. *Química analítica quantitativa elementar*, 3ª. ed. rev., ampl. e reestr., Blucher: São Paulo, 2001.
31. Kopal Júnior, J.; Sartório, L.; Manual de Análise Instrumental, 1ª ed., Moderna: São Paulo, 1978.
32. Martins, J. V.; Souza, A. P. R.; Salles, M. O.; e Serrano, S. H. P.; Determinação de ácido acético em amostra de vinagre adulterada com ácido clorídrico - um experimento integrado de titulação potenciométrica e condutométrica. *Química Nova* **2010**, *33*, 755. [[Crossref](#)]