



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Engenharia de Alimentos

MARCELLA VITORIA GALINDO

BISFENOL A E BENZOFENONAS EM FÓRMULA INFANTIL: DESENVOLVIMENTO
DE METODOLOGIA ANALÍTICA E OCORRÊNCIA

CAMPINAS

2020

MARCELLA VITORIA GALINDO

BISFENOL A E BENZOFENONAS EM FÓRMULA INFANTIL: DESENVOLVIMENTO
DE METODOLOGIA ANALÍTICA E OCORRÊNCIA

Dissertação apresentada à Faculdade de Engenharia
de Alimentos da Universidade Estadual de Campinas
como parte dos requisitos exigidos para a obtenção
do título de Mestra em Ciência de Alimentos.

Orientadora: Helena Teixeira Godoy

Coorientador: Wellington da Silva Oliveira

Este trabalho corresponde à versão final da
dissertação defendida pela aluna Marcella Vitoria
Galindo, e orientada pela prof^a. Dra Helena
Teixeira Godoy

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Engenharia de Alimentos
Claudia Aparecida Romano - CRB 8/5816

G133b Galindo, Marcella Vitoria, 1996-
Bisfenol A e benzofenonas em fórmula infantil : desenvolvimento de metodologia analítica e ocorrência / Marcella Vitoria Galindo. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Helena Teixeira Godoy.
Coorientador: Wellington da Silva Oliveira.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia de Alimentos.

1. Cromatografia líquida de alta eficiência. 2. Bisfenol A. 3. Benzofenonas. 4. Fórmulas infantis. I. Godoy, Helena Teixeira. II. Oliveira, Wellington da Silva. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia de Alimentos. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Bisphenol A and benzophenones in infant formula : development of analytical methodology and occurrence

Palavras-chave em inglês:

High performance liquid chromatography

Bisphenol A

Benzophenones

Infant formulas

Área de concentração: Ciência de Alimentos

Títuloção: Mestra em Ciência de Alimentos

Banca examinadora:

Helena Teixeira Godoy [Orientador]

Leandro Wang Hantao

Maria Rosa de Moraes

Data de defesa: 08-04-2020

Programa de Pós-Graduação: Ciência de Alimentos

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-7486-7315>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/8700810995853517>

BANCA EXAMINADORA

Dr. Helena Teixeira Godoy
Orientadora
Faculdade de Engenharia de Alimentos
Universidade Estadual de Campinas

Dr. Leandro Wang Hantao
Membro Titular
Instituto de Química
Universidade Estadual de Campinas

Dra. Maria Rosa de Moraes
Membro Titular
Faculdade de Engenharia de Alimentos
Universidade Estadual de Campinas

Ata da defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

*Foi o tempo que dedicaste à tua rosa
que a fez tão importante. (Trecho de “O
pequeno Príncipe”)*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus pelo dom da vida, força e coragem que me foram proporcionados por todo o caminho até o presente momento.

Em segundo lugar, agradeço aos meus orientadores, Dra. Helena e Dr. Wellington pelas dicas e ensinamentos que, com certeza, levarei comigo para a vida profissional e pessoal, além dos momentos de descontração que pudemos compartilhar juntos.

Agradeço a minha mãe, à quem eu devo a minha vida, que sempre me apoiou e me auxiliou nos momentos de alegria e tristeza. Te amo, mãe, um dia poderei retribuir tudo o que você tem feito por mim! Agradeço também ao meu pai que me apoiou, mesmo sendo contra à sua vontade da minha escolha em estar distante da família pelo período de estudo do presente trabalho. Aos meus familiares que sempre se mostraram afáveis e que sempre me compreenderam. Um dia vocês entenderão que foi preciso que eu partisse para aprender a voar com minhas próprias asas.

Adicionalmente, um agradecimento especial vai para meus professores Marianne, Carlos, Lyssa, Cláudio, Cássia e todos os meus AMIGOS, de Londrina, pelo apoio que me deram para que eu pudesse seguir meu caminho, sei que posso contar com vocês para tudo o que for necessário e serei eternamente grata!

Por último, porém não menos importante, agradeço as amizades que pude construir na UNICAMP. Ao “Bonde dos Tey Tey” que se tornou a minha casa, obrigada pessoal pelos conselhos, diversão e broncas. Aos meus amigos do laboratório de Análise de Alimentos I e as amizades que também tive o prazer de conhecer em Campinas (Izabella, Pablo, David, Thiago), no qual criei laços que levarei para a vida e estarão sempre em minhas memórias. Com vocês eu descobri que podemos construir família onde estivermos!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, Processo nº.: 88882.329526/2019-01.

A todos, SEM DÚVIDA (rs), um singelo agradecimento do fundo do meu coração, sem vocês nada disso seria possível!

RESUMO

A presente pesquisa teve por objetivo validar um método analítico para estimar a ocorrência de desreguladores endócrinos, sendo bisfenol A (BPA), benzofenona, benzofenona-1 (BP-1), benzofenona-3 (BP-3), benzofenona-8 (BP-8) e benzofenona-12 (BP-12) em fórmulas infantis. A avaliação foi realizada por cromatografia líquida acoplada ao detector de arranjo de diodos e fluorescência. Vinte e cinco amostras de fórmula infantil comercializados na cidade de Campinas foram analisadas em triplicata (n=75). O trabalho está dividido em 2 capítulos, sendo o primeiro uma revisão acerca de métodos de detecção e quantificação, preparo de amostra e ocorrência de desreguladores endócrinos em alimentos. No segundo capítulo é abordado o desenvolvimento de uma metodologia para avaliar a presença destes contaminantes em amostras de fórmulas infantis, utilizando HPLC-DAD-FL. Para tanto, foi utilizado três ferramentas estatísticas com o intuito de otimizar o preparo de amostra, visando a extração simultânea dos 6 contaminantes. As ferramentas utilizadas no presente trabalho foram Planejamento Plackett-Burman, Delineamento composto central rotacional e a função de desejabilidade de Derringer Suich, respectivamente. Após a otimização, os fatores que apresentaram significância foram: quantidade de acetonitrila, água e o sal adsorvente *Primary Secondary Amine* (PSA), que posteriormente foram aplicados à técnica de partição em baixas temperaturas (LTP) em conjunto com a extração em fase sólida-dispersiva (d-SPE). O método para determinação de BPA e BPs foi validado e apresentou limites de detecção variando de 0,02 mg.kg⁻¹ a 0,5 mg.kg⁻¹, bem como os limites de quantificação entre 0,06 mg.kg⁻¹ e 2 mg.kg⁻¹ e precisão (%RSD) com base na reprodutibilidade e repetibilidade intralaboratorial menores que 20%, além de taxas de recuperação satisfatórias para a avaliação dos contaminantes, simultaneamente. Com relação a ocorrência dos compostos, não foram detectados em nenhuma das amostras de fórmulas infantis, garantindo a qualidade e segurança do produto frente ao consumo, principalmente por bebês.

Palavras-chave: CLAE, Bisfenol A, Benzofenonas, Fórmulas infantis.

ABSTRACT

The present research aimed to validate an analytical method to estimate the occurrence of endocrine disruptors, bisphenol A (BPA), benzophenone, benzophenone-1 (BP-1), benzophenone-3 (BP-3), benzophenone-8 (BP -8) and benzophenone-12 (BP-12) in infant formulas. The evaluation was performed by liquid chromatography coupled to diode array and fluorescence detector. Twenty-five samples of infant formula purchased in the Campina's city were analyzed in triplicate ($n = 75$). The work is divided into 2 chapters, the first being a review of detection and quantification methods, sample preparation and the occurrence of endocrine disruptors in food. In the second chapter, the development of a methodology to evaluate the presence of these contaminants in samples of infant formulas, using HPLC-DAD-FL is discussed. Therefore, three statistical tools were used in order to optimize the sample preparation, aiming at the simultaneous extraction of the 6 contaminants. The tools used in the present work were Plackett-Burman Planning, Rotational central composite design and Derringer & Suich's desirability function, respectively. After optimization, the factors that showed significance were amount of acetonitrile, water and the Primary Secondary Amine (PSA) adsorbent salt, which were subsequently applied to the low temperature partition (LTP) technique with solid phase extraction - dispersive (d-SPE). The method for determining BPA and BPs was validated and presented detection limits ranging from 0.02 mg.kg^{-1} to 0.5 mg.kg^{-1} , as well as the limits of quantification between 0.06 mg.kg^{-1} and 2 mg.kg^{-1} and precision (% RSD) based on intra-laboratory reproducibility and repeatability less than 20%, in addition satisfactory values recovery were found for the evaluation of contaminants, simultaneously. Regarding the occurrence of the compounds, they were not detected in any of the samples of infant formulas, ensuring the quality and safety of the product by your consumption, especially by babies.

Keyword: HPLC, Bisphenol A, Benzophenones, Infant formulas.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química de exemplos de DEs encontrados na literatura	21
Figura 2 - Busca realizada dos últimos 10 anos no site Scopus com os termos “endocrine disruptor” AND “food” indexados.	22
Figura 3 - Síntese do Bisfenol A.....	25
Figura 4 - Estrutura química de análogos do BPA.	28
Figura 5 - Estrutura química da benzofenona e alguns derivados	30
Figura 6 - Gráfico de pareto corresponde as respostas obtidas no Planejamento Plackett-Burman.....	72
Figura 7 - Comparação das amostras submetidas a extração com TCA (A) e sem TCA (B)	73
Figura 8 - Cromatograma de uma amostra representativa de fórmula infantil fortificada com 5 mg.kg ⁻¹	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Lista de DEs e sua presença no cotidiano	20
Tabela 2 - Técnicas analíticas de preparo de amostra, limpeza, separação e detecção utilizadas para determinação de desreguladores endócrinos em matrizes alimentícias.....	37
Tabela 3 - Valores das variáveis otimizadas pelo Planejamento composto central rotacional (DCCR)	73
Tabela 4 - Valores preditos pela ferramenta Derringer e Suich e obtidos experimentalmente.....	74
Tabela 5 - Parâmetros de validação do método em fórmulas infantis.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACN – Acetonitrila

ANOVA – Análise de Variância

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPA – Bisfenol A

BPs – Benzofenonas

BP-1 – Benzofenona 1

BP-2 – Benzofenona 2

BP-3 – Benzofenona 3

BP-5 – Benzofenona 5

BP-8 – Benzofenona 8

BP-12 – Benzofenona 12

CE – Contaminantes emergentes

DBP - Dibutyl Phthalate (Dibutil ftalato)

DCCR – Delineamento Central Composto Rotacional

DDT - diclorodifeniltricloroetano

DE – Desregulador endócrino

DEHP - Bis(2-ethylhexyl) phthalate (Di-2-etil-hexila)

DLLME – Dispersive liquid–liquid microextraction (Microextração líquido-líquido dispersiva)

D-SPE – Dispersive - solid phase extraction (Extração em fase sólida – dispersiva)

D&S – Derringer & Suich

EPA – U.S Environmental Protection Agency

FI – Fórmula infantil

GCB – Graphitized carbono black

HF-LPME – Hollow fiber - liquid phase microextraction (Microextração em fase líquida com fibra oca)

HPLC – DAD – FL – Cromatogra Líquida de Alta Resolução acoplada aos detectores de Arranjo de Diodos e Fluorescência

LLE – Liquid Liquid Extraction (Extração líquido-líquido)

LOD – Limite de detecção

LOQ – Limite de quantificação

LPME – Liquid phase microextraction (Microextração em fase líquida)

LTP – Low Temperature Partition (Partição em baixa temperatura)

MAE – Microwave - Assisted Extraction (Extração assistida por micro-ondas)

MS – Mass spectrometer (Espectrômetro de massas)

MSPD – Matrix Solid Phase Dispersion (Dispersão da matriz em fase sólida)

MSPE – Magnetic Solid-Phase Extraction (Extração em fase sólida magnética)

NaCl – Cloreto de sódio

OTs - Organotinas

PB – Plackett-Burman

PCB - Polychlorinated biphenyls (Bifenilas Policloradas)

PFAS - Per- and Polyfluoroalkyl Substances (Substâncias poli e perfluoroalquil)

PFNA - Perfluorononan-1-oic acid (Perfluoronanóico)

PLE – Pressurized Liquid Extraction (Extração líquida pressurizada)

PSA – Primary Secondary Amine (Amina primária secundária)

PVC - Polyvinyl chloride (Policloroeteno)

QuEChERS – Quick, easy, cheap, effective, rugged and safe (Rápido, fácil, barato, efetivo, robusto e seguro)

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

REC – Recuperação

Rt – Retention time (Tempo de retenção)

RSD – Relative Standard Deviation (Desvio padrão relativo)

SAX – Trimetilaminopropilsilano

SDME – Single drop microextraction (Microextração em gota suspensa)

SLE – Solid Liquid Extraction (Extração sólido-líquido)

TBT - Tributilestanho

TCA – Trichloacetic acid (Ácido tricloroacético)

TOF – Time off light (Tempo de voo)

USGS – United States Geological Survey

USE – Ultrasonic Extraction (Extração ultrassônica)

UV – (Ultravioleta)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	14
REFERÊNCIAS	16
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3.1 Contaminantes emergentes (CE)	17
3.2 Desreguladores endócrinos	19
3.2.1 Ftalatos	22
3.2.2 Substâncias poli e perfluoroalquil (PFASs)	23
3.2.3 Organotinas	23
3.2.4 Parabenos	24
3.2.5 Bisfenol A	25
3.2.6 Benzofenonas	28
3.3 Métodos analíticos e preparo de amostra para análise de DEs em alimentos	31
3.4 Avanços em análise de contaminantes DEs em alimentos	36
REFERÊNCIAS	42
CAPÍTULO I	61
1 INTRODUÇÃO	65
2 MATERIAL E MÉTODOS	68
2.1. Amostras	68
2.2. Reagentes	68
2.3. Extração e limpeza da amostra	68
2.3.1. Otimização multivariada	68
2.3.2. Extração da amostra	69
2.4 Análise instrumental e validação do método	69
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	70
3.1 Otimização multivariada	70
3.2 Validação do método	76
3.3 Ocorrência	77
4 CONCLUSÃO	79
REFERÊNCIAS	80
CONCLUSÃO GERAL	84
REFERÊNCIAS	85

1 INTRODUÇÃO GERAL

As embalagens de alimentos possuem como principais finalidades a de proteção, contenção e transporte, e também auxiliam no aspecto visual sendo essencial na venda do produto (Bernardo, Navas, Murata, & Alcântara, 2015). Neste contexto, os componentes e a impressão de embalagens tem uma importância fundamental, de atuar como instrumento de marketing, informações acerca da composição nutricional, datas de fabricação e de validade do produto e a presença de alergênicos devem estar visivelmente descritas (Sutter, Dudler, & Meuwly, 2011).

A embalagem pode ser composta por diversos componentes como plásticos, materiais celulósicos, metálicos, vidro, vernizes e tintas. Toda embalagem destinada ao contato direto com alimentos e bebidas deve ser especificada e devidamente inspecionada, afim de garantir que as substâncias que compõem o material de embalagem não migrem para os alimentos acondicionados (Sutter et al., 2011). Entretanto, se essa migração vier a ocorrer, os níveis devem ser mínimos, para que não apresentem risco a saúde humana. Para evitar ou minimizar a contaminação química, existem as legislações de embalagens destinadas ao contato com alimentos (Lemos, 2016).

Alguns contaminantes de embalagens foram especificados como emergentes. De acordo com United States Geological Survey (USGS), contaminante emergente é “qualquer microorganismo ou substância química natural ou sintética que não é monitorada, mas que é capaz de surgir no ambiente e provocar efeitos adversos conhecidos ou não sobre ecossistemas e/ou sobre a saúde humana”. Dentre estes contaminantes, existem os que podem atuar no sistema endócrino perturbando os mecanismos homeostáticos do corpo, causando efeitos adversos à saúde intacta humana e animal, estes produtos são classificados como desreguladores endócrinos (DE). Os DE são uma classe de compostos que se tornaram muito estudados na área toxicológica, enquadrando-se como contaminantes emergentes (Filho, Luvizotto-Santos, & Vieira, 2007; Mezcuca, Martínez-Uroz, Gómez-Ramos, Gómez, & Navas, J. M, Fernandez-Alba, 2012).

Os animais e os humanos são expostos aos DEs através de várias fontes, variando do ar, solo, água e através do leite materno, no caso de mães

que tiveram contato com as substâncias. O componente químico 2,2-Bis(4-hidroxifenil) propano, conhecido como BPA é relatado como potencial DE e é amplamente utilizado para produzir plásticos de policarbonato presente em vários produtos de consumo, como brinquedos, tubulações de água, e também faz parte da composição de resinas epóxi, presente, por exemplo, no revestimento interno de latas e embalagens metálicas utilizadas para acondicionar alimentos afim de evitar a ferrugem (EFSA, 2004).

O bisfenol A está incluído no Regulamento da União Europeia do UE n.º 10/2011 e o limite de migração específico aprovado recentemente é de 0,05 mg.kg⁻¹ (Jornal Oficial da União Europeia, 2011). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proibiu o uso do Bisfenol A na fabricação de mamadeiras e utensílios utilizados por bebês (Brasil, 2011). Estudos evidenciam que a exposição precoce à bisfenóis pode levar a vários efeitos adversos à saúde a curto e longo prazo (Rochester, 2013; Philips et al., 2018)

A benzofenona e seus derivados são cetonas aromáticas que são empregadas como fotoiniciadores em tintas e vernizes curados com luz ultravioleta (UV), estudos recentes retratam estes compostos como potenciais desreguladores do sistema endócrino humano (Liao & Kannan, 2019). Benzofenonas também são amplamente utilizados como absorvedores de UV em produtos de cuidado pessoal, como loções e filtros solares, na fabricação de inseticidas e produtos químicos agrícolas e aditivos plásticos, pela particularidade em que possui de dissipar a radiação UV, sendo assim, sua importância é de grande relevância para a fotoquímica (Anderson & Castle, 2003).

No Brasil, estudos acerca da ocorrência de bisfenol A e benzofenonas em produtos enlatados é escasso. Neste contexto, o presente estudo busca realizar uma revisão através de estudos acerca de desreguladores endócrinos e sua ocorrência em alimentos, além da parte experimental que se trata da otimização e validação de um método analítico para avaliar a incidência de BPA e 5 análogos de benzofenonas em fórmulas infantis comercializados em Campinas/ SP.

REFERÊNCIAS

- Anderson, W. A. C., & Castle, L. (2003). Benzophenone in cartonboard packaging materials and the factors that influence its migration into food. *Food Additives and Contaminants*, 20(6), 607–618. <https://doi.org/10.1080/0265203031000109486>
- Brasil. (2011). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 41, de 16 de Setembro de 2011.
- EFSA. (2004). Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to tertiary-Butylhydroquinone (TBHQ). *EFSA Journal*, 2(10), 84. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2004.84>
- Filho, R. W. R., Luvizotto-Santos, R., & Vieira, E. M. (2007). Poluentes Emergentes como Desreguladores Endócrinos. *Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology*, 2(3), 283–288. <https://doi.org/10.5132/jbse.2007.03.012>
- Journal Oficial das Comunidades Europeias. (2011). *Regulamento (UE) Nº 10/2011 da Comissão*. 1–89.
- Lemos, A. B. (2016). Estudo de migração da Benzofenona utilizada em tintas de impressão curáveis por radiação UV destinadas para embalagens de alimentos. *Universidade Estadual de Campinas, 119f*, Dissertação-Ciência de Alimentos.
- Liao, C., & Kannan, K. (2019). Species-specific accumulation and temporal trends of bisphenols and benzophenones in mollusks from the Chinese Bohai Sea during 2006–2015. *Science of the Total Environment*, 653, 168–175. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.271>
- Mezcua, M., Martínez-Uroz, M. A., Gómez-Ramos, M. M., Gómez, M. J., & Navas, J. M, Fernandez-Alba, A. R. (2012). Analysis of synthetic endocrine-disrupting chemicals in food: A review. *Talanta*, 100, 90–106. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.07.078>
- Philips, E. M., Jaddoe, V. W. V., Asimakopoulous, A. G., Kannan, K., Steegers, E. A. P., Santos, S., & Trasande, L. (2018). Bisphenol and phthalate concentrations and its determinants among pregnant women in a population-based cohort in the Netherlands, 2004–5. *Environmental Research*, 161(November 2017), 562–572. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.11.051>
- Rochester, J. R. (2013). Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reproductive Toxicology*, 42, 132–155. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.008>
- Rosa, M. (2015). Bisfenol A: o uso em embalagens para alimentos, exposição e toxicidade - uma Revisão. *Revista Do Instituto Adolfo Lutz*, 74(1), 1–11.
- Sutter, J., Dudler, V., & Meuwly, R. (2011). Packaging materials: Printing inks for food packaging composition and properties of printing inks. *ILSI Europe*

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Desenvolver e validar um método para avaliar a ocorrência de bisfenol A e benzofenonas, realizando clean-up em baixas temperaturas e extração sólido-líquido dispersiva (d-SPE), seguido da detecção utilizando cromatografia líquida de alta eficiência com detector de fluorescência e de arranjo de diodos (HPLC-FL/DAD). O método será utilizado para avaliar a incidência dos contaminantes em fórmulas infantis comercializadas em Campinas/ SP.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar um planejamento do tipo Plackett-Burman (PB) para identificação de fatores significativos para a técnica de extração em fase sólida-dispersiva (d-SPE)
- Delinear um planejamento composto central rotacional (DCCR), visando otimizar as melhores condições experimentais para a d-SPE
- Utilizar a ferramenta estatística proposta por Derringer & Suich para maximizar a resposta de extração de todos os analitos-alvo, simultaneamente
- Validar e otimizar uma metodologia para avaliar, quantitativamente, a presença de BPA e benzofenonas em fórmulas infantis, por HPLC-FL/DAD
- Avaliar a incidência de BPA e benzofenonas em 25 amostras comerciais de fórmulas infantis

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Contaminantes emergentes (CE)

Historicamente, a atenção para contaminantes microbiológicos sempre se sobressaíram, tendo em vista a grande incidência de doenças veiculadas por alimentos no Brasil. Entretanto, contaminantes químicos tornaram-se um problema crescente em todas as localidades, e o conhecimento sobre a incidência destes contaminantes em alimentos é baixo frente aos parâmetros microbiológicos (Palter, Marinov, Sarmiento, & Gruber, 2006).

A partir dos anos 50, o desenvolvimento tecnológico apresentou alto índice de crescimento, motivado pela alta demanda da sociedade por produtos industrializados. Os aspectos toxicológicos e ambientais eram quase que inexistentes. Nesta época, a crescente onda tecnológica era promovida sem qualquer preocupação relacionado a contaminação ambiental proveniente de produtos descartados na natureza, que provocaram grandes impactos ambientais.

O estopim para a discussão e conscientização destes contaminantes certamente se deu pelos distúrbios endócrinos do DDT sobre as aves nos Estados Unidos, como é discutido no livro “Primavera Silenciosa” publicado em 1962 pela bióloga Rachel Carson. O relato foi um marco muito importante da época que levou a avaliação das novas substâncias que estavam sendo utilizadas e causavam efeito nocivo ao sistema endócrino (Mezcua et al., 2012).

Recentemente, muitos contaminantes provenientes de produtos farmacêuticos, hormônios e produtos para cuidados pessoais têm despertado interesse da comunidade científica e regulatória. A contaminação ambiental acarreta na contaminação de alimentos, pois os alimentos acabam sendo expostos aos diversos compostos químicos, tanto pelo solo e água, quanto pela exposição ao ar. Muitos destes contaminantes já fazem parte de nossa rotina há décadas (Palter et al., 2006; Montagner, Vidal, & Acayaba, 2017).

De acordo com *United States Geological Survey* (USGS), contaminante emergente é “qualquer microorganismo ou substância química natural ou sintética que não é monitorada, mas que é capaz de surgir no ambiente e provocar efeitos adversos conhecidos ou não sobre ecossistemas e/ou sobre a saúde humana”.

Alguns contaminantes emergentes podem atuar no sistema endócrino perturbando os mecanismos homeostáticos do corpo, causando efeitos adversos à saúde intacta humana e animal. Estas substâncias são classificadas como desreguladores endócrinos (DE) (Filho et al., 2007).

No Brasil, informações relacionadas à contaminação de alimentos através de CE, diagnóstico e soluções ainda são insuficientes. Muitos estados brasileiros não possuem redes de monitoramento, o que inviabiliza o desenvolvimento de programas e projetos efetivos na prevenção da contaminação e de seus efeitos nocivos à saúde.

Dentre os programas existentes para a regulamentação de alimentos no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é a principal agência, que vinculada ao Ministério da Saúde, é responsável pela aprovação dos produtos e serviços para posterior comercialização, implementação e produção no país; elabora regulamentos técnicos com características de identidade e qualidade dos produtos, além de desenvolver ações de monitoramento, fiscalização e melhoria contínua da qualidade de produtos alimentícios, visando a qualidade e segurança do consumidor.

3.2 Desreguladores endócrinos

Desreguladores endócrinos (DEs) é uma classe de contaminantes emergentes que vêm ganhado notoriedade de pesquisadores e órgãos de fiscalização (Brugnera, 2009). Estes contaminantes alteram parte do sistema endócrino tanto humano quanto animal e é definido de acordo com a *U.S Environmental Protection Agency* (EPA) como “agente que interfere na síntese, secreção, transporte, ligação ou eliminação de hormônios naturais no corpo que são responsáveis por manter a homeostase, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento”. Há no mundo mais de 85.000 produtos químicos sintetizados, no qual grande parte podem ser DEs.

Os animais e os humanos são expostos aos DEs através de várias fontes, variando do ar, solo, água e através do leite materno, no caso de bebês, nos quais as mães tiveram contato com as substâncias (Gore et al., 2014). Na tabela 1 é demonstrado uma pequena lista exemplificada de DEs e suas utilizações, presentes do cotidiano dos humanos.

Os DEs podem ser classificados em duas classes, sendo de ocorrência natural e sintéticos. Os naturais são os produzidos por humanos e em alguns alimentos, como fitoestrogênios em soja; os sintéticos são produzidos industrialmente (ex. bifenilas policloradas), plásticos (BPA), pesticidas (diclorodifenil tricloroetano), fungicidas (vinclozolina), substâncias farmacêuticas (dietilestilbestrol). Os DEs de origem natural não causam tantos problemas à saúde devido a facilidade em que estes são excretados, além de não se acumular no organismo. Entretanto, as substâncias sintéticas disruptoras persistem e se acumulam no ambiente como solo e sedimentos, sendo levadas

para outros ambientes, expondo e deixando em risco os animais ali presentes (Brugnera, 2009; Magro, 2013).

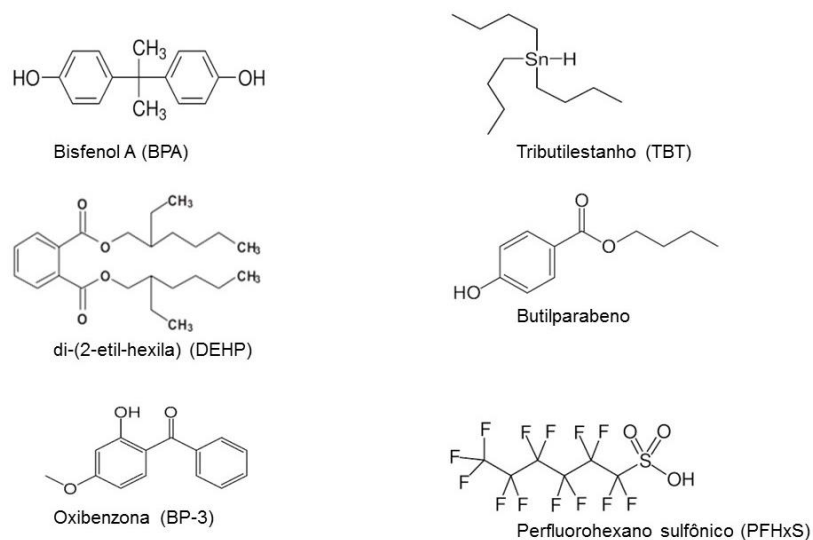
Tabela 1 - Lista de DEs e sua presença no cotidiano

Categoria	Exemplos de DEs
Produtos de uso infantil	Ftalatos e metais
Materiais de contato com alimentos	BPA, ftalatos, benzofenona
Materiais eletrônicos	Retardantes de chama, PCBs
Produtos de cuidado pessoal	Ftalatos, benzofenona
Vestuário têxtil	Substâncias perfluoroalquil
Agroquímicos	DDT, glifosato, atrazina

A compreensão do distúrbio causado por DEs é mais esclarecida quando se tem um entendimento básico do processo do funcionamento dos hormônios no organismo. A forma e composição de cada hormônio do sistema endócrino é única, o que resulta em um receptor (ou receptores) específico para cada hormônio, presente nas células de destino. Desta forma, a maneira como o hormônio se associa ao seu receptor se assemelha ao modelo chave-fechadura e a ligação hormonal é realizada pela ativação do receptor. Os DEs podem interferir em diversas propriedades relacionadas ao modo em que o hormônio é capaz de ativar seu receptor, como por exemplo na quantidade de hormônio sintetizado e liberado pela glândula endócrina, modo de transporte pelo sangue, interação com enzimas capazes de sintetizar hormônios, quantidade de hormônio atingido no órgão e o tempo em que este hormônio leva para ativar o seu receptor (Gore et al., 2014).

Alguns DEs reportados na literatura de maior relevância para saúde podem ser também provenientes de embalagens e materiais que entram em contato com alimentos. São apontados na Figura 1, alguns DEs que têm ganhado destaque nos últimos anos pelos pesquisadores, devido a intoxicações crônicas procedentes de exposições prolongadas em baixas concentrações, que incluem BPA, benzofenona (BP), ftalatos, parabenos, organotinas e substâncias perfluoroalquil (PFAS).

Figura 1 - Estrutura química de exemplos de DEs encontrados na literatura

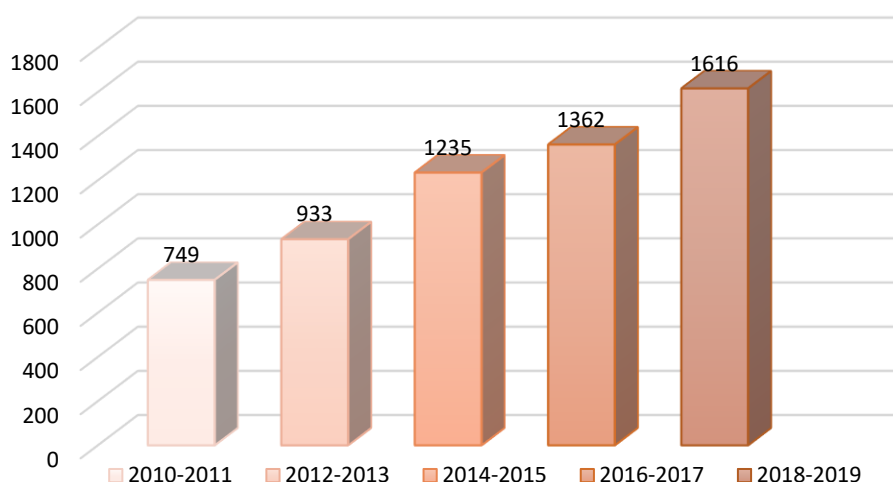


Através de modelos celulares e pesquisas em animais, bem como em humanos, foi demonstrado que a exposição precoce de alguns desreguladores endócrinos, como ftalatos, substâncias perfluoroalquil, BPA e alguns pesticidas levou a um aumento no desenvolvimento de câncer (Cohn, Terry, Plumb, & Cirillo, 2012; Soto & Sonnenschein, 2014).

Foi realizada uma busca nos últimos 10 anos, em todo o mundo, pela base de dados Scopus sobre desreguladores endócrinos (Figura 2). Quando indexado os termos “endocrine disruptor” and “food”, é possível observar a crescente demanda de estudos relacionados com os diversos desreguladores endócrinos presentes, partindo de 749 estudos em 2010-2011 para 1616 em 2018 e 2019, mostrando como a preocupação acerca destes compostos são visíveis e espera-se que o aumento seja constante para que os consumidores tenham consciência do que estão ingerindo e que medidas possam ser tomadas para minimizar os efeitos que os contaminantes causam a saúde, tanto humana quanto animal.

Como na literatura é extensa a abordagem de DEs presentes em alimentos, nesta revisão serão abordados os DEs de maior relevância, como ftalatos, organotinas, substâncias perfluoradas e parabenos, porém, com ênfase em BP e seus derivados e BPA, que surgiram no ambiente e são pouco estudados em alimentos.

Figura 2 - Busca realizada dos últimos 10 anos no site Scopus com os termos “endocrine disruptor” AND “food” indexados.



Fonte: <https://www.scopus.com/>

3.2.1 Ftalatos

Ésteres de ftalato são produtos químicos derivados do ácido orto-ftálico, utilizados para aumentar a flexibilidade de plásticos, por exemplo o cloreto de polivinil (PVC) e carrear fragrância à produtos. Em sua maioria, os ftalatos são encontrados na forma líquida, solúvel em solventes orgânicos e incolor (Y. Guo & Kannan, 2012).

São empregados em diversos produtos que incluem brinquedos, equipamentos médicos, produtos farmacêuticos, perfumes e produtos de cuidado pessoal, tintas de impressão, produtos alimentícios, têxteis, diversos utensílios domésticos, materiais para construção, embalagens de alimentos e materiais de limpeza (Jurewicz & Hanke, 2011).

Dibutil ftalato (DBP) e ftalato de di-(2-etil-hexila) (DEHP) são os dois compostos de maior relevância, encontrados no solo, ar e água, e acredita-se que os humanos e animais estão expostos a esse tipo de substância, principalmente, de materiais que tiveram contato com alimentos. Estes compostos são muito estudados na área toxicológica e são facilmente lixiviáveis de embalagens devido à sua fraca interação química com a matriz polimérica (Filho et al., 2007; Mezcua et al., 2012).

3.2.2 Substâncias poli e perfluoroalquil (PFASs)

As substâncias poli e perfluoroalquil (PFAS) são compostos sintéticos organofluorados, sendo muito utilizados em peças elétricas e eletrônicas, espuma de combate a incêndio, imagens fotográficas, fluidos hidráulicos e, principalmente, em materiais de contato com alimentos, como embalagens para fast food, sacos de papel e latas para acondicionar alimentos devido as suas propriedades físico-químicas de lipofilicidade e hidrofobicidade exclusivas (Prevedouros, Cousins, Buck, & Korzeniowski, 2006).

Diferentes PFAS foram relatados em caixas de pizza e em sacos pré-preparados para pipoca. A ingestão de fast food foi associada a altos níveis de diferentes PFAS, incluindo ácido perfluorononanoico (PFNA), enquanto o aumento do uso de alimentos enlatados foi positivamente associado ao ácido perfluorohexano sulfônico (PFHxS) (NutriSciences, 2019).

A *European Food Safety Authority* publicou alguns pareceres científicos sobre os PFASs recomendando que fossem monitorados a sua presença e os possíveis efeitos em humanos (Knutsen et al., 2019). No Brasil, não estão estabelecidos limites legais para esses contaminantes em alimentos.

3.2.3 Organotinas

Organotinas (OTs) são compostos organometálicos. Derivados tetravalente sintéticos do estanho (IV), com fórmula química geral de R_4Sn , no qual R representa substituintes orgânicos e X pode ser um grupo orgânico ânion ou um halogeneto ligado covalentemente através de um heteroátomo. São utilizados em produtos cosméticos, agrícolas e industriais, tendo uma importante função e aplicação comercialmente como biocida contra diversos fungos e bactérias (Gru & Blumberg, 2006; Fernandez, 2019). O TBT (tributilestano) é uma das organotinas mais estudadas e é considerado um CE pelo fato de ser encontrado na água e em sedimentos provenientes de descarte inadequado, tendo tempo de meia vida de dias a meses na água, bem como, de anos em sedimentos (Fernandez, 2019). Sendo assim, humanos e animais se tornam expostos através da água e dos sedimentos e/ou ingestão de alimentos provenientes do mar que estão contaminados.

Através de inúmeros estudos científicos, o TBT e outros OTs foram considerados DEs, capazes de causar a chamada imposex, fenômeno de masculinização de órgãos sexuais de fêmeas de algumas espécies marinhas (Araújo et al., 2018). Contudo, a crescente contaminação com TBT de ambientes marinhos, acarretaram efeitos adversos em inúmeros organismos. Recentemente, foi reportado o efeito obesogênico do TBT, decorrente do aumento no número de células adiposas e alteração das vias metabólicas do organismo (Sena et al., 2017; Broeder, Moester, Kamstra, Cenijn, & Legler, 2017).

3.2.4 Parabenos

Os parabenos são ésteres alquílicos do ácido p- hidroxibenzóico, sendo os mais conhecidos: metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil e benzil (Soni, Carabin, & Burdock, 2005; Brausch & Rand, 2011; Błędzka, Gromadzińska, & Wąsowicz, 2014; Larsson et al., 2014).

A capacidade de desregulação endócrina dos parabenos vêm sendo estudada e alguns autores afirmam que eles podem se ligar aos receptores de estrogênio, podem causar efeitos carcinogênicos que induzem a proliferação de células de câncer de mama *in vitro* (Boberg, Taxvig, Christiansen, & Hass, 2010), ou induzir a alterações do sistema reprodutivo de ratos machos (Zhang et al., 2016).

A ingestão de alimentos é considerada uma das principais vias de exposição a este contaminantes. Algumas matrizes alimentares, como frutas, laticínios, produtos cárneos e bebidas (Maher et al., 2020) em água (Santos, Brehm, Filipppe, Knapik, & Azevedo, 2016), leite materno (Dualde et al., 2020), frutas e vegetais enlatados (Saad, Bari, Saleh, Ahmad, & Talib, 2005), peixe e grãos (Liao, Liu, & Kannan, 2013) foram estudadas quanto a presença de parabenos. De acordo com dados publicados do Joint FAO/WHO *Expert Committee on Food Additives* (JECFA, 2006), concluíram através de avaliações de risco que, para os compostos etilparabeno e metilparabeno, a ingestão diária aceitável é de 10 mg.kg⁻¹ de pc / dia, entretanto não foi determinada para os outros parabenos.

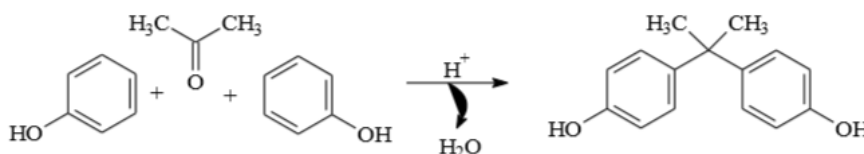
3.2.5 Bisfenol A

O 4,4-dihidroxi-2,2-difenilpropano ($C_{15}H_{16}O_2$), conhecido como bisfenol A (BPA) é um produto químico produzido em grande volume em todo o mundo. Constituído de dois anéis fenólicos ligados por uma ponte de metil, além de possuir resíduos de hidroxila ligados ao anel aromático que auxiliam na sua reatividade (Flint, Markle, Thompson, & Wallace, 2012).

O BPA foi sintetizado pela primeira vez na Rússia por Aleksander Dianinin em 1891, como estrogênio sintético, e foi relatado ter a eficácia da estrona em estimular o sistema reprodutivo feminino em ratos na década de 1930. Historicamente, a importância da utilização de bisfenóis cresceu com a indústria polimérica e foi utilizado primeiramente nos anos 50 na produção de policarbonatos e também de resinas insaturadas de poliestireno (Guerald, 2014).

O BPA é obtido pela condensação da acetona (de onde vem o sufixo A no final do nome) com dois mols de fenol em temperatura elevada, fazendo-se uso de catalisador ácido ou resina poliestireno sulfonada conforme a figura 3. Em seguida passa-se por um processo de purificação por meio de destilação seguido para filtração e secagem (Beserra, Schiavini, Rodrigues, & Pereira, 2012).

Figura 3 - Síntese do Bisfenol A



No Brasil, a Rhodia é o único fabricante de BPA, no qual a empresa específica que sua utilização é estritamente industrial e sua produção atinge cerca de 25 mil toneladas por ano (Brugnera, 2009).

Seu uso tornou-se mais acentuado em meados de 1960, quando descobriram sua importância na fabricação de plásticos de policarbonato, permanecendo até os dias atuais com elevada produção (Flint et al., 2012).

O BPA se tornou um produto químico de grande uso na fabricação de produtos. Um total de 2,8 milhões de toneladas de BPA foi produzido em 2002 e

cerca de 50% a mais deste valor foram produzidas em 2011, totalizando 5,5 milhões de toneladas (Bailin, Byrne, Lewis, & Liroff, 2008).

O BPA é empregado na produção de plásticos a base de policarbonato que apresenta transparência e certa resistência térmica e mecânica, e resinas epóxis, que são empregados em produtos diversos, além de ser encontrado em selantes dentários, recibos térmicos, produtos domésticos e de uso pessoal, retardante de chama, antioxidante de plástico, brinquedos, lentes de óculos, equipamentos médicos, canos de PVC e garrações de água. Na área de alimentos o BPA está presente em embalagens para alimentos e bebidas, revestimentos de latas e tampas metálicas (Xavier, 2011). Através das condições de armazenamento é possível que ocorra sua migração para alimentos acondicionados (Fontenele, Martins, Quidute, & Montenegro, 2010).

A manuseabilidade de produtos acondicionados em embalagens que contenham BPA devem ser cautelosas, pois este composto, quando ingerido, causa efeitos adversos à saúde, devido a sua capacidade estrogênica. A contaminação pelo BPA se dá através de inalação, contato dérmico e ingestão, sendo este último o de maior relevância, proveniente da migração do composto da embalagem através de aquecimento, presença de ácidos e bases e tempo de armazenamento e de forma direta, através do contato com recibos ou cédulas de dinheiro (Fontenele et al., 2010; Xavier, 2011).

Além da sua presença em embalagem, o BPA encontra-se no meio ambiente como resultado do processo de lixiviação de produtos formulados a partir deste, estando presente no solo, água e ar (Beserra et al., 2012). Desta forma, a exposição humana ao bisfenol A ocorre, sobretudo, por meio da dieta além do contato dérmico (Doerge, Twaddle, Vanlandingham, Brown, & Fisher, 2011).

O bisfenol A está incluído no Regulamento da União Europeia do UE n.º 10/2011 e o limite de migração específico $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ passou a ser $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ (Jornal Oficial da União Europeia, 2011). Países do Mercado Comum do Sul (Mercosul) fazem uso da Regulamentação GMC n. 02/12 e 32/07, que adotam o LME de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proibiu o uso do Bisfenol A na fabricação de mamadeiras e utensílios utilizados por bebês (Brasil, 2011).

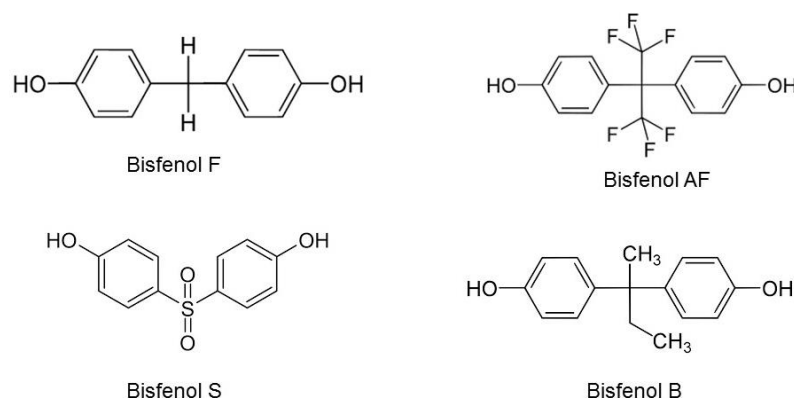
Alguns países como Canadá, França e Dinamarca, resolveram adotar medidas preventivas de proibição do uso de BPA em embalagens para uso infantil, como mamadeiras. Esta medida adotada se dá pelo fato de estudos concluírem que o BPA está associado a problemas neurológicos em bebês, principalmente pela exposição do composto nos primeiros anos de vida (Beserra et al., 2012).

O BPA é um desregulador endócrino amplamente conhecido. Estudos enfatizam sua ação no organismo afirmando que ele se liga aos receptores de estrogênio com efeitos estrogênicos comprovados em estudos laboratoriais. Sua potência estrogênica assemelha-se ao 17-beta estradiol (E2), este hormônio é produzido endogenamente pelo homem e pela mulher sendo o estrogênio mais ativo e importante para diversas ações na saúde e fertilidade feminina (Viñas, Jeng, & Watson, 2012), além de promover a proliferação de células de câncer de mama e de células do útero e da vagina, alteração do tamanho da próstata, testículos, vesícula seminal e diminuição dos níveis de testosterona (Wetherill et al., 2007; Rochester, 2013). O BPA também interage com outros órgãos e sistemas fisiológicos, incluindo o sistema nervoso central em desenvolvimento, pâncreas, fígado e o sistema imunológico (Wetherill et al., 2007).

Quantidades traço de bisfenol A foram encontrados em alguns alimentos, não somente pela migração como pelo contato do animal com a substância descartada indevidamente, ocorrendo assim a contaminação da carne e posteriormente de outros produtos formulados a partir da carne do animal (Bila & Dezotti, 2007).

Afim de reduzir e/ou restringir a utilização de BPA, os fabricantes e as empresas, gradativamente, estão utilizando os análogos do BPA, como bisfenol F (4,4'-diidroxidifenilmetano), bisfenol AF (2,2-Bis(4-hidroxifenil)hexafluoropropano), bisfenol S (4,4'-sulfonilbisfenol), e o bisfenol B (2,2-bis(4-hidroxifenil)butano (Figura 4).

Figura 4 - Estrutura química de análogos do BPA.



Seus correlatos possuem a mesma função de serem utilizados em plásticos para melhorar o brilho e dureza de plásticos, bem como, serem aplicados na formulação de vernizes. São encontrados em quantidade significativas e em fontes semelhantes do BPA (alimentos enlatados, água, soro humano, dinheiro, entre outros), entretanto, estes compostos também possuem genotoxicidade e são capazes de desregular o sistema endócrino de humanos e animais, sendo de extrema importância a atuação de pesquisadores frente a mitigação da exposição a estes contaminantes (Liao & Kannan, 2011).

3.2.6 Benzofenonas

A benzofenona (BP) ou difenilcetona, é uma cetona aromática composta por dois anéis aromáticos que são ligados por um grupo carbonila, podendo apresentar diferentes substituintes que alteram suas propriedades, sendo solúvel em solventes orgânicos e insolúvel em água (Cox, Kechagias, & Kelly, 2008). A BP é vastamente utilizada como fotoiniciadores para tintas de impressão e vernizes curados com luz ultravioleta (UV). Benzofenonas também são amplamente utilizados como absorvedores de UV em produtos de cuidado pessoal, como loções e filtros solares, na fabricação de inseticidas e produto químicos agrícolas e aditivos plásticos, pela particularidade em que possui de dissipar a radiação UV, sendo assim, sua importância é de grande relevância para a fotoquímica (Anderson & Castle, 2003).

Tintas e vernizes curados com luz UV contêm tipicamente 5-10% de fotoiniciador. Embora as tintas e vernizes sejam aplicadas no exterior do material de embalagem, substâncias de baixo peso molecular como a benzofenona

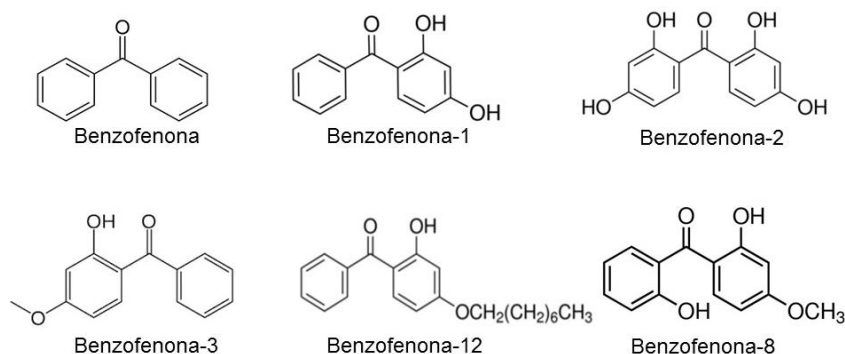
podem permear através da estrutura do cartão e migrar para alimentos embalados nestes materiais (Anadón et al., 2009). Existe também a possibilidade de que, se os resíduos de benzofenona não forem completamente removidos do papel e cartão reciclados, a benzofenona pode persistir em qualquer embalagem feita a partir destes materiais reciclados, mesmo que a embalagem não tenha sido impressa com tintas curadas por UV contendo benzofenona (Anderson & Castle, 2003).

Uma vez que os fotoiniciadores estejam no lado interno da embalagem, eles podem migrar para o alimento por contato direto ou por fase gasosa. Para a benzofenona e seus derivados, o valor de migração total deve ser inferior a $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ (Anadón et al., 2009; Jornal Oficial da União Europeia, 2011).

Os derivados da benzofenona são componentes de uma gama de produtos farmacêuticos como carreadores de fragrância e protetores UV, cosméticos para cabelo e pele, além de possuírem propriedades anti-inflamatória e antioxidante (Martins et al., 2007). A inserção de grupos cromóforos a molécula de benzofenona, auxilia na formação de derivados (Figura 5), e como exemplo temos: BP-1 (2,4-di-hidroxibenzofenona), BP-2 (2,2',4,4'- tetrahidroxibenzofenona, BP-3 (oxibenzona), BP-5 (5- benzoil-4-hidroxi-2-metoxibenzenossulfonato de sódio), BP-8 (dioxibenzona), BP-12 (2-hidroxi-4-n- octoxibenzofenona) entre outros (Nascimento, Santos, & De, 2014). A BP-1, BP-3, BP-8 E BP-12 foram reportadas no meio ambiente e analisados em metabólitos humanos (Asimakopoulou, Wang, Thomaidis, & Kannan, 2014; Liao & Kannan, 2019). Preocupações têm sido levantadas sobre a segurança da utilização de benzofenona e derivados, uma vez que esses compostos também atuam como desreguladores endócrinos (Witorsch & Thomas, 2010).

Sagratini et al., (2008) encontraram benzofenona em todas as amostras de 40 bebidas em uma faixa de concentração de 5-217 $\mu\text{g/L}$. Anderson & Castle (2003) encontraram a maior contaminação por benzofenona em um chocolate com alto teor de gordura. Shen et al., (2009) estudaram a migração de sete fotoiniciadores em leites com diferentes teores de gordura e igualmente, os maiores níveis de contaminação foram detectados nos leites mais gordurosos.

Figura 5 - Estrutura química da benzofenona e alguns derivados



Liao & Kannan (2019), estudaram a incidência de BPA e BP em moluscos através da cromatografia líquida de alta eficiência com detector de massas, na China entre os anos de 2006-2015. Os autores concluíram que as concentrações de bisfenol aumentaram nos moluscos nos últimos anos, e o BP-3 foi encontrado em maiores quantidades nas amostras.

Tendo em vista que, o BP-3 possui toxicidade significativa para humanos e animais, inclusive os peixes, ela tem se tornado uma das benzofenonas de maior preocupação atual, pelo fato de ter sido considerada um CE, com isso, foram realizados estudos em animais e humanos. Em humanos, altos níveis de exposição à BP-3 estão associados a uma mudança incomum no peso ao nascer e na idade gestacional de meninas e meninos (Wolff et al., 2008)

Molins-Delgado et al., (2018) estudaram a ocorrência de filtros UV, benzofenona- 3 e seus metabólitos em tainha-de-lebranche (*Mugil liza*) do Rio de Janeiro, Brasil. As concentrações de BP-3 e dos seus metabólitos foram os únicos encontrados em todos os tecidos estudados (brânquias, fígado e músculo).

Schlumpf et al., (2001), demonstraram em seus estudos que a BP-3 exerce um efeito uterotrófico *in vivo*, além de estimular a proliferação celular de células cancerígenas da mama MCF-7. Estudos realizados por Broniowska et al., (2018), em ratos sugerem que o BP-2 causa alteração dos hormônios tireoidianos.

Uma potencial exposição alimentar ao BPA e BPs deve ser corretamente avaliadas em bebês, principalmente. A alimentação de bebês de 0-6 meses se dá pelo aleitamento materno, fórmulas infantis líquidas ou em pó,

as quais são fortificadas com óleo de peixe e podem estar acondicionadas em plásticos, vidro ou metal (Bernardo et al., 2015).

Nessa faixa etária, mamadeiras de policarbonato ou latas de metal revestidas de resina epóxi obtiveram 19 % de exposição a migração de BPA, sendo apenas 1% proveniente de fórmulas infantis em pó (WHO/FAO, 2010).

Resinas epóxi possuem a principal função de minimizar as reações que possam vir a ocorrer entre a lata e o alimento, tal como reação de sulfuração e corrosão, no qual os vernizes devem resistir à esterilização ou à pasteurização, para produtos processados termicamente e apresentarem resistência à ácidos orgânicos e a sulfuração para produtos que possuam enxofre (Saron, 2004).

Takao et al., (2002) encontraram baixas concentrações de BPA provenientes de resinas epóxi em latas de acondicionamento de alimentos sem pasteurização, uma justificativa para as baixas concentrações é a temperatura do tratamento térmico utilizado, afirmando que em temperaturas mais baixas pode-se reduzir consideravelmente a migração de compostos de embalagem para alimentos.

Diante disso, é de extrema importância a avaliação da ocorrência de benzofenonas e BPA em produtos enlatados comercializados no Brasil, visto que estes contaminantes são provenientes das tintas de impressão e vernizes utilizados em embalagens metálicas, bem como da matéria-prima utilizada. Os dados quantitativos são necessários para prosseguir na avaliação do impacto causado a saúde humana decorrente da ingestão desses compostos.

3.3 Métodos analíticos e preparo de amostra para análise de DEs em alimentos

As amostras de alimentos são matrizes muito complexas e a determinação de contaminantes em baixas concentrações pode se tornar um desafio. Para análise de resíduos e contaminantes, são necessárias algumas etapas que podem envolver um pré-tratamento, extração e limpeza que antecede a análise propriamente dita. O preparo de amostra é essencial para isolamento de analitos para consequentemente concentrá-los, seguido de limpeza do extrato para remoção de interferentes capazes de comprometer o processo cromatográfico. Geralmente, amostras líquidas recebem tratamentos

diferentes das sólidas, bem como a concentração de gordura, proteína e água também influenciam (Kinsella et al., 2009a).

Nos últimos anos, a determinação de resíduos e contaminantes, em especial DEs em alimentos cresceu, e com isso novas técnicas e desenvolvimentos de métodos analíticos foram descritos, ocorrendo uma melhoria dos métodos tradicionais para os atuais, no qual a utilização de grandes volumes de solventes e o emprego de etapas que demandavam muito tempo foram reduzidos (Prestes, Friggi, Adaime, & Zanella, 2009).

Devido às concentrações extremamente baixas que estes contaminantes podem ser encontrados nas amostras (ug/L e ng/L) os instrumentos apresentam certa dificuldade em separar e quantificá-los, necessitando de um método de extração adequado para que sejam concentrados. Dentre as técnicas mais utilizadas, encontram-se extração líquido-líquido, extração em fase sólida e extração sólido-líquido, pelo fato de serem mais simples (Montagner, 2010; Magro, 2013).

Para tanto, técnicas cromatográficas acopladas a diferentes detectores são empregadas, cada um com seu objetivo principal, e com base nas características principais da matriz é selecionado o tipo de cromatografia, sendo líquida ou gasosa (Mezcua et al., 2012).

Em relação a instrumentação e sistemas de detecção, para ftalatos (Z. Guo et al., 2010; Li et al., 2011; Vavrouš, Pavloušková, Ševčík, Vrbík, & Čabala, 2016; Pereira, Selbourne, & Pocas, 2018) e fotoiniciadores de tinta (Gallart-Ayala, Núñez, Moyano, & Galceran, 2011; Bugey, Janin, Edder, & Bieri, 2013; Huimei et al., 2017), LC e GC são amplamente empregados. A cromatografia líquida acoplada a detector de fluorescência (FL) ou arranjo de diodos (DAD) é muito utilizada para análise de bisfenol A (Muniategui-lorenzo & L, 2017), entretanto detectores MS ou MS/MS vêm ganhando destaque tanto para LC quanto GC (Fattore, Russo, Barbato, Grumetto, & Albrizio, 2015; Filippou, Deliyanni, & Samanidou, 2017). A cromatografia a líquido oferece a vantagem da simplicidade sobre a cromatografia gasosa, para a qual é necessário um passo de derivatização antes da análise (Dreolin, Aznar, Moret, & Nerin, 2019).

A técnica instrumental de HPLC é mais acessível e mais utilizada, devido a sua disponibilidade e preço nos laboratórios de rotina. Logo, de acordo

com os autores, essa prática permanece aceitável e é favorecida, apesar da tendência atual de utilização MS/MS (Quinto, Spadaccino, Palermo, & Centonze, 2009).

As técnicas mais utilizadas para extração e limpeza de matrizes alimentares para análise de contaminantes são: extração sólido-líquido (Solid Liquid Extraction, SLE) e a extração líquido-líquido (Liquid Liquid Extraction, LLE) no qual, ambas consistem na extração exaustiva de amostras sólidas e líquidas, respectivamente, agitadas veemente onde se faz uso de solvente orgânico, como a acetonitrila, metanol e acetato de etila são muito utilizados. (Marazuela & Bogialli, 2009; Lehotay et al., 2010). Além disso, são usados a dispersão da matriz em fase sólida (*Matrix Solid Phase Dispersion*, MSPD (Barker, 2007; Rodrigues, Caldas, & Primel, 2010); a extração ultrassônica (*Ultrasonic Extraction*, USE)(Rezić, Horvat, Babić, & Kaštelan-Macan, 2005) e extração assistida por micro-ondas (*Microwave-Assisted Extraction*, MAE) no qual são técnicas de rápida execução (Zhao, Xu, Su, Zhang, & Wang, 2012) e a PLE (*Pressurized Liquid Extraction*) ou extração líquida pressurizada (Carabias-Martínez, Rodríguez-Gonzalo, Revilla-Ruiz, & Hernández-Méndez, 2005).

Na última década, o conceito de “química verde” vêm ganhando destaque no desenvolvimento e avanços da química analítica, baseando-se na redução ou eliminação do uso e geração de substâncias capazes de trazer algum malefício para o meio ambiente e para a saúde humana e animal. Em concordância com isto, o desenvolvimento de métodos para o preparo de amostra teve um aumento, no qual muitos deles são extremamente eficientes (Rezaee, Yamini, & Faraji, 2010; Moreira, Yokoya, & Gaitani, 2014).

Neste sentido, o desenvolvimento e modificações de técnicas miniaturizadas foram apresentadas, como a LPME – liquid phase microextraction. Sendo assim, são exploradas diferentes técnicas de LPME, como: microextração em gota suspensa (SDME – *single drop microextraction*), microextração em fase líquida com fibra oca (HF-LPME - *hollow fiber - liquid phase microextraction*), microextração em fase sólida (SPME – *solid phase microextraction*) (Moradi, Yamini, & Baheri, 2011), e a mais utilizada atualmente, correspondendo a mais de 50% de publicação dentre todas as técnicas de miniaturização é a microextração líquido-líquido dispersiva (DLLME – *dispersive*

liquid–liquid microextraction (Rezaee et al., 2010; Moradi et al., 2011; Moreira et al., 2014).

Uma técnica foi desenvolvida originalmente para análise de resíduos de pesticidas em frutas e legumes, sendo denominada de QuEChERS (*Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, Safe*) (Payá et al., 2007). Este método foi desenvolvido para superar limitações práticas dos métodos de extração disponíveis, englobando as seguintes etapas: extração com solventes (acetonitrila e água), a partição realizada com a adição de sais (NaCl e MgSO₄) para que ocorra o efeito *salting out* e retirada de água, respectivamente e a limpeza do extrato por d-SPE (*dispersive solid-phase extraction*) (Cabrera et al., 2012; Macedo, 2012). Entretanto, a técnica vem sendo amplamente utilizada para determinação de outros contaminantes em diferentes matrizes alimentares, análise de contaminantes ambientais e de processamento de alimentos (HPAs, acrilamida), micotoxinas, desreguladores endócrinos em geral, retardantes de chamas, filtros UV (Cabrera et al., 2012; Queiroz, Ferracini, & Rosa, 2012).

As vantagens apresentadas pelo método QuEChERS são as taxas de recuperação serem satisfatórias (maiores que 85%) se tratando de pesticidas, tempo curto de análise, robustez e baixo custo de aplicação do método, baixo consumo de solventes e pequena geração de resíduos, estando de acordo com alguns aspectos da química verde. Diversos trabalhos da literatura aplicam a técnica de QuEChERS para detecção de DEs em matrizes alimentícias (Liu et al., 2011; Cunha, Cunha, Ferreira, & Fernandes, 2012; Adenuga, Ayinuola, Adejuyigbe, & Ogunfowokan, 2020).

Quanto ao clean-up, a utilização de SPE (extração em fase sólida), é um procedimento comum e tradicional de preparo de amostras devido à sua simplicidade, entretanto algumas desvantagens fizeram com que a técnica sofresse modificações ao longo dos anos. As principais desvantagens seriam o entupimento do cartucho, pré-tratamento do sorvente, irrepetibilidade da vazão da fase móvel (Fontana, Camargo, Martinez, & Altamirano, 2011; Farajzadeh, Yadeghari, & Khoshmaram, 2018).

Como substituinte da SPE, têm-se a extração em fase sólida magnética (MSPE), que é um novo método de preparação de amostras, na qual emprega partículas magnéticas como absorvente (Habla, AlOthman, El-Toni, Labis, & Soylak, 2016), extração de fase micro-sólida dispersiva (D- μ SPE), e a

técnica de extração em fase sólida dispersiva (d-SPE). A facilidade de execução dessa técnica tem tornado-a amplamente empregada (García-Córcoles et al., 2018). Uma das vantagens é o fato de não ser necessário o condicionamento da fase sólida, como é necessário nos cartuchos de SPE. Em relação aos adsorventes, são C18, PSA, GCB e SAX, os quais são adicionados em uma alíquota do extrato, diferentemente do processo realizado por MSPD, onde os sais são adicionados à amostra original. A d-SPE é utilizada na etapa de clean-up no método QuEChERS (Payá et al., 2007; Fontana et al., 2011; Cabrera et al., 2012).

Outra técnica que merece destaque para análise de resíduos e contaminantes em alimentos é a LTP (*Low Temperature Partition*), partição em baixas temperaturas (Andrade, da Silva, & Caldas, 2013; Guedes et al., 2014; Maia, Arcanjo, Pinho, & Silvério, 2017; Rodrigues et al., 2018). A técnica foi inicialmente denominada de extração líquido-líquido com partição de baixa temperatura (LLE-LTP) (Vieira, Neves, & Queiroz, 2007), entretanto sofreu avanços e modificações ao longo dos anos, sendo aplicada conjuntamente com outras técnicas para análises de diferentes matrizes alimentares (Goulart, de Queiroz, Neves, & de Queiroz, 2008; Pinho, Neves, de Queiroz, & Silvério, 2010; Guedes et al., 2014).

O princípio da técnica baseia-se na adição de água e solventes orgânicos (normalmente, acetonitrila) à matriz e em seguida a mistura é resfriada a -20 °C. A fração orgânica retém os analitos e não é capaz de congelar, permitindo também uma limpeza eficiente de amostras que contenham quantidades significativas de lipídeos, haja visto que o material gorduroso tende a se agregar a fração congelada (Pinho et al., 2010; Maia et al., 2017). Se a técnica for utilizada em conjunto com a Extração em fase sólida- dispersiva (d-SPE, *dispersive-solid phase extraction*), sais adsorventes devem ser utilizados para remoção de outros interferentes que podem ficar dispersos no extrato, como no caso do estudo realizado por (Sobhanzadeh & Nemat, 2013), onde os autores utilizaram a LTP conjuntamente com a d-SPE para análise de contaminantes em óleo de palma.

Na tabela 2 é possível observar os diferentes estudos realizados acerca de contaminantes em diversas matrizes alimentícias, englobando as

diferentes técnicas de preparo de amostra, limpeza, detecção e quantificação dos compostos químicos.

Vale ressaltar que cada técnica possui suas vantagens e desvantagens (limitações), cabendo ao pesquisador analisar a melhor escolha do método com base nas propriedades da matriz e do analito em estudo.

3.4 Avanços em análise de contaminantes DEs em alimentos

Métodos analíticos extremamente eficientes e sensíveis são necessários para detecção e quantificação de DEs em matrizes alimentícias. Além da instrumentação, técnicas de preparo de amostras são imprescindíveis dadas à complexidade das matrizes, e os inúmeros compostos, com estruturas químicas semelhantes a do analito de interesse que podem interferir na separação cromatográfica. Neste sentido, o desenvolvimento de um método analítico deve ser rigoroso para atender os valores mínimos que estes contaminantes devem estar nos diversos tipos de alimentos ou até mesmo, materiais que acondicionam os alimentos (Kinsella et al., 2009; Magro, 2013).

Os métodos cromatográficos, ultimamente vêm se destacando na análise de DEs. Sistemas de ultra-resolução, tanto em cromatografia líquida (fast-LC, UPLC)(Wang, Zhou, & Jiang, 2013; Gallo et al., 2017; Beltifa et al., 2018; Moid AlAmmari, Rizwan Khan, & Aqel, 2019) quanto em cromatografia gasosa (bidimensional GC × GC) (Drabova et al., 2013; López, Tienstra, Lommen, & Mol, 2016; Sawant et al., 2017), no qual combina-se duas colunas capilares GC diferentes, são utilizados para melhorar a separação de misturas complexas, garantindo a facilidade de interpretação dos cromatogramas.

Tabela 2 - Técnicas analíticas de preparo de amostra, limpeza, separação e detecção utilizadas para determinação de desreguladores endócrinos em matrizes alimentícias

Alimento	Composto	Preparo de amostra / Separação e detecção	Referência
Leite materno	Bisfenóis	QuEChERS LC-APCI-MS/MS	Dualde et al., (2019)
Atum	BPA	LLE HPLC-UV	Aristiawan et al., (2015)
Peixes	BPA	LLE HPLC-ESI-MS/MS	Liao & Kannan (2014)
Alimentos enlatados	BPA	HPLC-DAD	Sungur et al ., (2014)
Bebida e fórmula infantil	BPA E BPB	DLLME MDGC-MS	Cunha et al., (2011)
Alimentos para bebês	Bisfenóis	d-SPE GC-MS/MS	García-Córcoles et al., (2018)
Peixes	BPA	QuEChERS UHPLC-MS/MS	Jakimska et al., (2013)
Óleo, chocolate, manteiga	Bisfenóis, BP e derivados	SPE HPLC-MS/MS	Vavrous et al., (2019)
Bebidas	Ftalatos	LLE GC-MS	Wu et al., (2019)
Peixes	PFASs	Soxhlet-SPE UPLC-QQQ-MS/MS	Ojemaye & Petrik, (2019)
Bebidas	BPA	USE-SPE HPLC-FLD	Russo et al., (2016)

Peixe e molusco	Ftalatos	USE- SPE GC-MS/MS	Gu et al.,(2014)
Leite e produtos lácteos	Ftalatos	QuEChERS UHPLC / ESI Q-Orbitrap	Jia et al., (2014)
Água	Bisfenóis e parabenos	MAE-DLLME UHPLC-MS/MS	Wei et al., (2017)
Alface, espinafre	BP-2, BP-3	UAE-d-SPE LC-MS/MS	Aparicio et al.,(2018)
Moluscos	Bisfenóis e BP	SPE HPLC-MS/MS	Liao & Kannan (2019)
Peixe	BP e derivados	SPE HPLC-MS/MS	Molins-Delgado et al., (2018)
Óleo de palma	Ftalato	SPE HPLC-DAD	Ibrahim et al., (2014)
Óleos comestíveis	Ftalato	QuEChERS DLLME-HPLC-DAD	Xie et al., (2014)
Peixes	Parabenos	QuEChERS UHPLC-MS/MS	(Jakimska et al., (2013)
Leite materno	Parabenos	QuEChERS LC-APCI-MS/MS	Dualde et al., (2019)
Água	Parabenos	GC-MS/MS	Albero et al., (2012)
Peixe	Parabenos	LLME HPLC-DAD	Ribeiro (2014)
Leite e derivados	PFAS	QuEChERS HPLC-MS / MS	Sznajder-Katarzyńska et al., (2019)

Alimentos para bebês	Ftalatos	USVADLLME GC-MS	Russo et al., (2016)
Fórmula infantil em pó	BPA	DLLME MDGC-MS	Cunha et al., (2011)
Frutos do mar	Organotina	USE-SPE GC-MS	Chen et al. , (2019)
Alface	BP-3	UAE-SPME GC-MS	Cabrera-peralta & Peña-Alvarez (2018)
Peixe	BP-3	PLE-SPE HPLC-MS/MS	Molins-Delgado et al., (2018)

USVADLLME- Ultrasound-Vortex-Assisted Dispersive Liquid-Liquid Micro-Extraction; MDGC- heart-cutting multidimensional GC coupled to mass spectrometry.

Dos métodos de detecção existentes, a espectrometria de massas (EM), devido à sua especificidade, se tornou o método mais utilizado e requerido para análise de contaminantes em alimentos. Outros detectores, como UV, índice de refração e fluorescência, por exemplo, também são usados, mas podem ser menos específicos. A EM é considerada mundialmente o método confirmatório mais eficiente para identificar e quantificar muitas classes de resíduos e contaminantes (Asimakopoulos et al., 2014; Dewalque, Pirard, Dubois, & Charlier, 2014). O espectrômetro de massas (MS) ao longo dos anos foi aprimorado, com alguns tipos de analisadores de extrema eficiência, como o Orbitrap e o tempo de voo (TOF), no qual garantem alta resolução, com picos de largura extremamente estreitos, eficientes para análise de resíduos em alimentos (Simão, 2015).

Um desenvolvimento que vem ganhando destaque, envolve o acoplamento on-line de sensores biológicos automatizados ao sistema MS para realizar bioensaios, capaz de detectar contaminantes (antibióticos, toxinas, pesticidas), sendo o mais comum chamado de Ressonância Plasmônica de Superfície (SPR) (Antignac, Courant, & Le Bizec, 2009).

A SPR foi desenvolvida para monitorar em tempo real, marcadores moleculares/analitos da amostra, apresentando como vantagens uma boa sensibilidade e reprodutibilidade. A amostra necessita de pré-tratamento simples além de fornecer resposta quantitativa. O primeiro equipamento foi comercializado em 1990, entretanto, sua utilização na área de alimentos se tornou um pouco restrita, e ganhou espaço na área da pesquisa nos últimos 10 anos (Mariani & Minunni, 2014).

Xue et al., (2019) realizaram ensaios com o sensor para demonstrar a detecção ultrasensível de BPA. Os autores conseguiram encontrar um limite de detecção extremamente baixo, na ordem de $5,2 \text{ pg.mL}^{-1}$, demonstrando que sua utilização se torna de extrema importância na área de contaminantes.

O método de funcionamento do sensor é feito pela injeção do analito em um sistema de fluxo no qual são levados na superfície do sensor que contém a molécula alvo imobilizada, podendo ser uma enzima, anticorpo e aptâmetro, entre outros, capaz de se ligar com o analito. A resposta é dada por um gráfico informacional da associação e dissociação do analito com a molécula alvo (Karlsson, Pol, & Frostell, 2016).

Outra abordagem que se tornou cada vez mais popular no campo da Ciência de Alimentos é a “foodomics” na qual têm a função de caracterizar uma amostra biológica por um tipo de impressão digital, podendo ser por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) ou MS. A RMN, é uma técnica extremamente poderosa e versátil capaz de ser aplicada a diferentes tipos de matrizes alimentares, como bebidas, óleos e lipídios, vegetais, carne e laticínios. A utilização de RMN tem a funcionalidade de auxiliar no controle de qualidade e segurança dos alimentos, sensorial (Malmendal et al., 2011), caracterização estrutural e análise composicional (Cheng & Neiss, 2012) interações de componentes do alimento (Fernandes, Natércia, Mateus, & Freitas, 2015), entre outros.

No âmbito da pesquisa acerca de contaminantes com ênfase em DES utilizando a técnica de RMN os estudos são extremamente escassos. A RMN ainda é uma metodologia pouco explorada e utilizada na área de contaminantes devido ao seu alto custo e dificuldade em que os cientistas apresentam para utilização e compreensão dos resultados fornecidos pela técnica, entretanto estudos são necessários para o aprimoramento da técnica haja visto que ela é extremamente poderosa e eficaz. Por outro lado, estudos com MS têm um crescimento constante (Baghel, Singh, Singh, & Sinha, 2017).

Partindo para o pré-tratamento e preparo de amostra, alguns métodos eficazes foram surgindo, como por exemplo utilização da nanotecnologia para o pré-tratamento de alimentos. Os nanomateriais (0,2-100 nm) são formados de materiais orgânicos e inorgânicos (Liu et al., 2019), sendo amplamente utilizados como adsorventes devido ao seu pequeno tamanho e grande área superficial, cadeia estrutural. As propriedades funcionais singulares dos nanomateriais auxiliam na pré-concentração dos analitos alvo, melhorando significativamente a sensibilidade, seletividade, precisão e exatidão do desenvolvimento do método (Azzouz et al., 2018).

Esta técnica se tornou uma tendência promissora pelas vantagens exploradas anteriormente e pela diversidade dos diferentes tipos de nanomateriais existentes para aplicação em alimentos, sendo alguns deles: estruturas metal-orgânicas (MOFs) (Maya et al., 2017), sílicas mesoporosas ordenadas (OMSs) (Casado, Pérez-Quintanilla, Morante-Zarcelo, & Sierra, 2017), derivados de polidopamina (PDA) (Che et al., 2017), nanomateriais à base

de carbono (Y. Sun, Ha, Chen, Qi, & Shi, 2016) e materiais covalentes orgânicos (COFs) (N. Li et al., 2018), bem como outros nanomateriais.

A utilização dos nanomateriais em alimentos é descrita na literatura como auxiliar na extração de DEs. Como exemplo têm-se a aplicação em suco de frutas, leite (Lv et al., 2017), leite materno (Shahvar, Soltani, Saraji, Dinari, & Alijani, 2018), água (Fischnaller, Bakry, & Bonn, 2016) e carne (N. Li et al., 2018).

A ciência e tecnologia de alimentos estão em crescente desenvolvimento para o aprimoramento de técnicas cromatográficas e preparo de amostra, visando atender as legislações nacionais e internacionais específicas de contaminantes presentes em matrizes alimentícias. Com isso, o desenvolvimento e validação de métodos analíticos para avaliar a incidência de contaminantes DEs são de extrema importância para assegurar o consumo e minimizar as formas de exposição a estes compostos.

REFERÊNCIAS

- Adenuga, A. A., Ayinuola, O., Adejuyigbe, E. A., & Ogunfowokan, A. O. (2020). Biomonitoring of phthalate esters in breast-milk and urine samples as biomarkers for neonates' exposure, using modified quechers method with agricultural biochar as dispersive solid-phase extraction absorbent. *Microchemical Journal*, 152, 104277. <https://doi.org/10.1016/J.MICROC.2019.104277>
- Albero, B., Pérez, R. A., Sánchez-Brunete, C., & Tadeo, J. L. (2012). Occurrence and analysis of parabens in municipal sewage sludge from wastewater treatment plants in Madrid (Spain). *Journal of Hazardous Materials*, 239–240, 48–55. <https://doi.org/10.1016/J.JHAZMAT.2012.05.017>
- Anadón, A., Bell, D., Binderup, M., Bursch, W., Castle, L., Crebelli, R., ... Wölflé, D. (2009). Toxicological evaluation of benzophenone Scientific Opinion of the Panel on food contact materials , enzymes , flavourings and processing aids (CEF) Question N ° EFSA-Q-2009-411 Adopted on 14 May 2009. *European Food Safety Authority*, 1–30.
- Anderson, W. A. C., & Castle, L. (2003). Benzophenone in cartonboard packaging materials and the factors that influence its migration into food. *Food Additives and Contaminants*, 20(6), 607–618. <https://doi.org/10.1080/0265203031000109486>
- Andrade, P. D., da Silva, J. L. G., & Caldas, E. D. (2013). Simultaneous analysis of aflatoxins B1, B2, G1, G2, M1 and ochratoxin A in breast milk by high-performance liquid chromatography/fluorescence after liquid-liquid extraction with low temperature purification (LLE-LTP). *Journal of Chromatography A*, 1304, 61–68.

<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.06.049>

- Antignac, J.-P., Courant, F., & Le Bizec, B. (2009). Advances in chromatography coupled to mass spectrometry-related techniques for analysis of endocrine disruptors in food. *Endocrine-Disrupting Chemicals in Food*, 149–182. <https://doi.org/10.1533/9781845695743.2.149>
- Aparicio, I., Martín, J., Abril, C., Santos, J. L., & Alonso, E. (2018). Determination of household and industrial chemicals, personal care products and hormones in leafy and root vegetables by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1533, 49–56. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2017.12.011>
- Araújo, J. P., Podratz, P. L., Merlo, E., Sarmiento, I., Costa, C. S., Santamaria, M. O., ... Graceli, J. B. (2018). Organotin exposure and vertebrate Reproduction: A Review. *Frontiers in Endocrinology*, 9(March), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00064>
- Aristiawan, Y., Aryana, N., Putri, D., & Styarini, D. (2015). Analytical Method Development for Bisphenol a in Tuna by Using High Performance Liquid Chromatography-UV. *Procedia Chemistry*, 16, 202–208. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2015.12.042>
- Asimakopoulou, A. G., Wang, L., Thomaidis, N. S., & Kannan, K. (2014). A multi-class bioanalytical methodology for the determination of bisphenol A diglycidyl ethers, p-hydroxybenzoic acid esters, benzophenone-type ultraviolet filters, triclosan, and triclocarban in human urine by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1324, 141–148. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2013.11.031>
- Azzouz, A., Kailasa, S. K., Lee, S. S., Rascón, A. J., Ballesteros, E., Zhang, M., & Kim, K.-H. (2018). Review of nanomaterials as sorbents in solid-phase extraction for environmental samples. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 108, 347–369. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2018.08.009>
- Baghel, U. S., Singh, A., Singh, D., & Sinha, M. (2017). Application of Mass Spectroscopy in Pharmaceutical and Biomedical Analysis. In *Spectroscopic Analyses - Developments and Applications* (pp. 105–121). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/57353>
- Bailin, P., Byrne, M., Lewis, S., & Liroff, R. (2008). Public Awareness Drives Market for Safer Alternatives: Bisphenol A Market Analysis Report. *Investor Environmental Health Network*, (May), 1–37.
- Banerjee, K., Oulkar, D. P., Dasgupta, S., Patil, S. B., Patil, S. H., Savant, R., & Adsule, P. G. (2007). Validation and uncertainty analysis of a multi-residue method for pesticides in grapes using ethyl acetate extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1173(1–2), 98–109. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.10.013>
- Barker, S. A. (2007). Matrix solid phase dispersion (MSPD). *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 70, 151–162. <https://doi.org/10.1016/j.jbbm.2006.06.005>
- BBC a. (2018). *Contra degradação dos recifes de coral, Havaí quer regular*

- protetores solares*. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/ger>>.
- BBCb. (2018). *Coral: Palau to ban sunscreen products to protect reefs*. <<https://www.bbc.com/news/science-environment-4604>>.
- Bernardo, P., Navas, S., Murata, L., & Alcântara, M. R. (2015). Bisfenol A: o uso em embalagens para alimentos, exposição e toxicidade - uma Revisão. *Revista Do Instituto Adolfo Lutz*, 74(1), 1–11.
- Beserra, M. R., Schiavini, J. D. A., Rodrigues, W. C., & Pereira, C. D. S. S. (2012). O Bisfenol A: Sua Utilização e a Atual Polêmica em Relação aos Possíveis Danos à Saúde Humana. *TECCEN*, 5(1), 37–46. <https://doi.org/10.21727/teccen.v5i1.478>
- Bila, D. M., & Dezotti, M. (2007). DESREGULADORES ENDÓCRINOS NO MEIO AMBIENTE: EFEITOS E CONSEQÜÊNCIAS. *Química Nova*, 30(3), 651–666.
- Błędzka, D., Gromadzińska, J., & Wąsowicz, W. (2014). Parabens. From environmental studies to human health. *Environment International*, 67, 27–42. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2014.02.007>
- Boberg, J., Taxvig, C., Christiansen, S., & Hass, U. (2010). Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reproductive Toxicology*, 30(2), 301–312. <https://doi.org/10.1016/J.REPROTOX.2010.03.011>
- Brasil. (2009). *Saúde da criança: nutrição infantil: aleitamento materno e alimentação complementar*.
- Brasil. (2011). *Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 41, de 16 de Setembro de 2011*.
- Brausch, J. M., & Rand, G. M. (2011). A review of personal care products in the aquatic environment: Environmental concentrations and toxicity. *Chemosphere*, 82(11), 1518–1532. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2010.11.018>
- Broeder, M. J. Den, Moester, M. J. B., Kamstra, J. H., Cenijn, P. H., & Legler, J. (2017). Altered Adipogenesis in Zebrafish Larvae Following High Fat Diet and Chemical Exposure Is Visualised by Stimulated Raman Scattering Microscopy. *International Journal of Molecular Sciences*, 18. <https://doi.org/10.3390/ijms18040894>
- Broniowska, Ż., Ślusarczyk, J., Starek-Świechowicz, B., Trojan, E., Pomierny, B., Krzyżanowska, W., ... Budziszewska, B. (2018). The effect of dermal benzophenone-2 administration on immune system activity, hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity and hematological parameters in male Wistar rats. *Toxicology*, 402–403, 1–8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.04.002>
- Brugnera, M. (2009). *Eletroanálise e oxidação fotoeletrocatalítica dos disruptores endócrinos bisfenol A e nonilfenol sobre eletrodo de nanotubos de “TI’/TI”O IND.2’ auto-organizados*. Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, Araraquara.

- Bugey, A., Janin, Y., Edder, P., & Bieri, S. (2013). Targeted multidimensional gas chromatography using a heart-cutting device and cryogenic focusing for the determination of benzophenone derivatives in foodstuffs. *Anal Bioanal Chem*, 4177–4185. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-6808-2>
- Cabrera-peralta, J., & Peña-Alvarez, A. (2018). Simple method for the determination of personal care product ingredients in lettuce by ultrasound-assisted extraction combined with solid-phase microextraction followed by GC – MS. *Journal of Separation Science*, 41(10), 2105–2304. <https://doi.org/10.1002/jssc.201701244>
- Cabrera, L. da C., Martins, M. L., Primel, E. G., Prestes, O. D., Adaime, M. B., & Zanella, R. (2012). Extração em Fase Sólida Dispersiva na determinação de resíduos e contaminantes em alimentos. *Scientia Chromatographica*, 4(3), 227–240. <https://doi.org/10.4322/sc.2012.013>
- Calvo, M. M. (2002). Influence of fat , heat treatments and species on milk rennet clotting properties and glycomacropeptide formation. *Eur Food Res Technol*, 182–185. <https://doi.org/10.1007/s00217-001-0445-2>
- Carabias-Martínez, R., Rodríguez-Gonzalo, E., Revilla-Ruiz, P., & Hernández-Méndez, J. (2005). Pressurized liquid extraction in the analysis of food and biological samples. *Journal of Chromatography A*, 1089, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.06.072>
- Casado, N., Pérez-Quintanilla, D., Morante-Zarcero, S., & Sierra, I. (2017). Current development and applications of ordered mesoporous silicas and other sol–gel silica-based materials in food sample preparation for xenobiotics analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 88, 167–184. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2017.01.001>
- Che, D., Cheng, J., Ji, Z., Zhang, S., Li, G., Sun, Z., & You, J. (2017). Recent advances and applications of polydopamine-derived adsorbents for sample pretreatment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 97, 1–14. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2017.08.002>
- Chen, C., Chen, L., Huang, Q., Chen, Z., & Zhang, W. (2019). Organotin contamination in commercial and wild oysters from China: Increasing occurrence of triphenyltin. *Science of the Total Environment*, 650, 2527–2534. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.310>
- Cheng, H. N., & Neiss, T. G. (2012). Solution NMR Spectroscopy of Food Polysaccharides. *Polymer Reviews*, 52(May), 81–114. <https://doi.org/10.1080/15583724.2012.668154>
- Cohn, B. A., Terry, M., Plumb, M., & Cirillo, P. M. (2012). Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. *Breast Cancer Res Treat*, 267–275. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2257-4>
- Commission Regulation (EU). (2011). COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food. *Offical Journal of the European Union*, 77.
- Cox, P. J., Kechagias, D., & Kelly, O. (2008). Conformations of substituted

- benzophenones. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 64(2), 206–216. <https://doi.org/10.1107/S0108768108000232>
- Cunha, S. C., Almeida, C., Mendes, E., & Fernandes, J. O. (2011). Simultaneous determination of bisphenol A and bisphenol B in beverages and powdered infant formula by dispersive liquid – liquid micro- extraction and heart-cutting multidimensional gas chromatography-mass spectrometry. *Food Additives and Contaminants*, 0049. <https://doi.org/10.1080/19440049.2010.542551>
- Cunha, S. C., Cunha, C., Ferreira, A. R., & Fernandes, J. O. (2012). Determination of bisphenol A and bisphenol B in canned seafood combining QuEChERS extraction with dispersive liquid – liquid microextraction followed by gas chromatography – mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*, 404, 2453–2463. <https://doi.org/10.1007/s00216-012-6389-5>
- Derringer, G., & Suich, R. (1980). Simultaneous Optimization of Several Response Variables. *Journal of Quality Technology*, 12(4), 214–219. <https://doi.org/10.1080/00224065.1980.11980968>
- Dewalque, L., Pirard, C., Dubois, N., & Charlier, C. (2014). Simultaneous determination of some phthalate metabolites, parabens and benzophenone-3 in urine by ultra high pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 949–950, 37–47. <https://doi.org/10.1016/J.JCHROMB.2014.01.002>
- Dias, C. B., Meinhart, A. D., Pane, D. Q., & Ballus, C. A. (2015). Multivariate Optimisation and Validation of a Method for the Separation of Five Artificial Sweeteners by UPLC-DAD in Nine Food Matrices. *Food Anal. Methods*, 8, 1824–1835. <https://doi.org/10.1007/s12161-014-0056-8>
- Doerge, D. R., Twaddle, N. C., Vanlandingham, M., Brown, R. P., & Fisher, J. W. (2011). Distribution of bisphenol A into tissues of adult, neonatal, and fetal Sprague-Dawley rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 255(3), 261–270. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.07.009>
- Drabova, L., Pulkrabova, J., Kalachova, K., Tomaniova, M., Kocourek, V., & Hajslova, J. (2013). Polycyclic aromatic hydrocarbons and halogenated persistent organic pollutants in canned fish and seafood products : smoked versus non-smoked products. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 30(3), 515–527. <https://doi.org/10.1080/19440049.2012.755645>
- Dreolin, N., Aznar, M., Moret, S., & Nerin, C. (2019). Development and validation of a LC–MS/MS method for the analysis of bisphenol a in polyethylene terephthalate. *Food Chemistry*, 274(July 2018), 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.08.109>
- Dualde, P., Pardo, O., Corpas-Burgos, F., Kuligowski, J., Gormaz, M., Vento, M., ... Yusà, V. (2020). Biomonitoring of parabens in human milk and estimated daily intake for breastfed infants. *Chemosphere*, 240, 124829. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2019.124829>
- Dualde, P., Pardo, O., F. Fernández, S., Pastor, A., & Yusà, V. (2019). Determination of four parabens and bisphenols A, F and S in human breast milk using QuEChERS and liquid chromatography coupled to mass

- spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 1114–1115, 154–166. <https://doi.org/10.1016/J.JCHROMB.2019.03.004>
- EFSA. (2004). Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to tertiary-Butylhydroquinone (TBHQ). *EFSA Journal*, 2(10), 84. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2004.84>
- EU. (2011). Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food. *Official Journal of the European Union*.
- Farajzadeh, M. A., Yadeghari, A., & Khoshmaram, L. (2018). Magnetic solid phase extraction using Fe₃O₄@SiO₂@C₈ nanoparticles performed in a narrow-bore tube followed by dispersive liquid–liquid microextraction for extraction and preconcentration of nine pesticides. *Royal Society of Chemistry*, 42, 6215–6224. <https://doi.org/10.1039/c8nj00501j>
- Ferey, L., Delaunay, N., Rutledge, D. N., Huertas, A., Raoul, Y., Gareil, P., & Vial, J. (2013). Use of response surface methodology to optimize the simultaneous separation of eight polycyclic aromatic hydrocarbons by capillary zone electrophoresis with laser-induced fluorescence detection. *Journal of Chromatography A*, 1302, 181–190. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2013.06.027>
- Fernandes, A., Natércia, F. B., Mateus, N., & Freitas, V. (2015). A study of anthocyanin self-association by NMR spectroscopy. *Royal Society of Chemistry*, 39, 2602–2611. <https://doi.org/10.1039/c4nj02339k>
- Fernandez, M. A. (2019). Populations Collapses in Marine Invertebrates Due to Endocrine Disruption : A Cause for Concern ? *Frontiers in Endocrinology*, 10(October), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00721>
- Filho, R. W. R., Luvizotto-Santos, R., & Vieira, E. M. (2007). Poluentes Emergentes como Desreguladores Endócrinos. *Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology*, 2(3), 283–288. <https://doi.org/10.5132/jbse.2007.03.012>
- Filippou, O., Deliyanni, E. A., & Samanidou, V. F. (2017). Fabrication and evaluation of magnetic activated carbon as adsorbent for ultrasonic assisted magnetic solid phase dispersive extraction of bisphenol A from milk prior to high performance liquid chromatographic analysis with ultraviolet detection. *Journal of Chromatography A*, 1479, 20–31. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2016.12.002>
- Fischnaller, M., Bakry, R., & Bonn, G. K. (2016). A simple method for the enrichment of bisphenols using boron nitride. *Food Chemistry*, 194, 149–155. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2015.07.117>
- Flint, S., Markle, T., Thompson, S., & Wallace, E. (2012). Bisphenol A exposure, effects, and policy: A wildlife perspective. *Journal of Environmental Management*, 104, 19–34. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2012.03.021>
- Fontana, A. R., Camargo, A., Martinez, L. D., & Altamirano, J. C. (2011). Dispersive solid-phase extraction as a simplified clean-up technique for

- biological sample extracts. Determination of polybrominated diphenyl ethers by gas chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1218(18), 2490–2496. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2011.02.058>
- Fontenele, E. G., Martins, M. R., Quidute, A. R. P., & Montenegro, J. R. M. (2010). Contaminantes ambientais e os interferentes endócrinos. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 54(1), 6–16.
- Gallart-Ayala, H., Núñez, O., Moyano, E., & Galceran, M. T. (2011). Analysis of UV ink photoinitiators in packaged food by fast liquid chromatography at sub-ambient temperature coupled to tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1218(3), 459–466. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2010.11.054>
- Gallo, P., Di Marco Pisciotto, I., Esposito, F., Fasano, E., Scognamiglio, G., Mita, G. D., & Cirillo, T. (2017). Determination of BPA, BPB, BPF, BADGE and BFDGE in canned energy drinks by molecularly imprinted polymer cleaning up and UPLC with fluorescence detection. *Food Chemistry*, 220, 406–412. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2016.10.005>
- García-Córcoles, M. T., Cipa, M., Rodríguez-Gómez, R., Rivas, A., Olea-Serrano, F., Vélchez, J. L., & Zafra-Gómez, A. (2018). Determination of bisphenols with estrogenic activity in plastic packaged baby food samples using solid-liquid extraction and clean-up with dispersive sorbents followed by gas chromatography tandem mass spectrometry analysis. *Talanta*, 178(April 2017), 441–448. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.09.067>
- Gore, A., Crews, D., Doan, L., Merrill, M., Patisaul, H., & Zota, A. (2014). Introduction to endocrine disrupting chemicals (EDCs)- A guide for publication interest organizations and policy-makers. *Endocrine Society*, 32(10), 462–468.
- Goulart, S. M., de Queiroz, M. E. L. R., Neves, A. A., & de Queiroz, J. H. (2008a). Low-temperature clean-up method for the determination of pyrethroids in milk using gas chromatography with electron capture detection. *Talanta*, 75(5), 1320–1323. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.01.058>
- Goulart, S. M., de Queiroz, M. E. L. R., Neves, A. A., & de Queiroz, J. H. (2008b). Low-temperature clean-up method for the determination of pyrethroids in milk using gas chromatography with electron capture detection. *Talanta*, 75, 1320–1323. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.01.058>
- Gru, F., & Blumberg, B. (2006). Environmental Obesogens: Organotins and Endocrine Disruption via Nuclear Receptor Signaling. *Endocrinology*, 147(6), 50–55. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1129>
- Gu, Y., Yu, X., Peng, J., Chen, S., Zhong, Y., Yin, D., & Hu, X. (2014). Simultaneous solid phase extraction coupled with liquid chromatography tandem mass spectrometry and gas chromatography tandem mass spectrometry for the highly sensitive determination of 15 endocrine disrupting chemicals in seafood. *Journal of Chromatography B*, 965, 164–172. <https://doi.org/10.1016/J.JCHROMB.2014.06.024>

- Guedes, T. D. J., Heleno, F. F., Amaral, M. D. O., Pinto, N. A. V. D., Queiroz, M. E. L. R., SILVA, D. F. da S., & Silva, A. A. (2014). A Simple and Efficient Method Employing Solid-Liquid Extraction with Low-Temperature Partitioning for the Determination/Monitoring of Pesticide Residues in Strawberries by GC/ECD. *J Braz Chem Soc*, 25(8), 1520–1527.
- Guerald, C. C. T. (2014). *DEGRADAÇÃO DO BISFENOL-A NA PRESENÇA DE ÁCIDO TIOGLICÓLICO: ESTUDO DA INFLUÊNCIA DOS PARÂMETROS DE PROCESSO EM REATOR BATELADA COM RECIRCULAÇÃO EMPREGANDO-SE O PROCESSO FOTO-FENTON*. Centro Universitário do Instituto de Mauá de Tecnologia, São Caetano do Sul.
- Gundert-remy, U., Bodin, J., Bosetti, C., Fitzgerald, R., Hanberg, A., Hooijmans, C., ... Castoldi, A. F. (2017). Draft Bisphenol A (BPA) hazard assessment protocol. *EFSA*, 1–58. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.20YY.EN-NNNN>
- Guo, Y., & Kannan, K. (2012). Challenges encountered in the analysis of phthalate esters in foodstuffs and other biological matrices. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 404(9), 2539–2554. <https://doi.org/10.1007/s00216-012-5999-2>
- Guo, Z., Wang, S., Wei, D., Wang, M., Zhang, H., Gai, P., & Duan, J. (2010). Development and application of a method for analysis of phthalates in ham sausages by solid-phase extraction and gas chromatography–mass spectrometry. *Meat Science*, 84(3), 484–490. <https://doi.org/10.1016/J.MEATSCI.2009.10.002>
- Habila, M. A., ALOthman, Z. A., El-Toni, A. M., Labis, J. P., & Soylak, M. (2016). Synthesis and application of Fe₃O₄@SiO₂@TiO₂ for photocatalytic decomposition of organic matrix simultaneously with magnetic solid phase extraction of heavy metals prior to ICP-MS analysis. *Talanta*, 154, 539–547. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2016.03.081>
- Huimei, C., Shuilin, J., Juzhou, Z., Guangzhi, S., Gushuai, T., Chuanyi, P., ... Wan, X. (2017). Determination of 11 photoinitiators and their migration into tea and milk by gas chromatography-tandem mass spectrometry (MSPD-GC-MS/MS). *Analytical Methods*, 9(20). <https://doi.org/10.1039/c7ay00156h>
- Ibrahim, N., Osman, R., Abdullah, A., & Saim, N. (2014). Determination of Phthalate Plasticisers in Palm Oil Using Online Solid Phase Extraction-Liquid Chromatography (SPE-LC). *Journal of Chemistry*, 2014.
- Jakimska, A., Huerta, B., Bargańska, Ż., Kot-Wasik, A., Rodríguez-Mozaz, S., & Barceló, D. (2013a). Development of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry procedure for determination of endocrine disrupting compounds in fish from Mediterranean rivers. *Journal of Chromatography A*, 1306, 44–58. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2013.07.050>
- Jakimska, A., Huerta, B., Bargańska, Ż., Kot-Wasik, A., Rodríguez-Mozaz, S., & Barceló, D. (2013b). Development of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry procedure for determination of endocrine disrupting compounds in fish from Mediterranean rivers. *Journal of Chromatography A*, 1306, 44–58. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2013.07.050>

- JECFA. (2006). Evaluation of certain food additives and contaminants. *International Programme on Chemical Safety–World Health Organization–Geneva*, 47, 420–555.
- Jia, W., Chu, X., Ling, Y., Huang, J., & Chang, J. (2014a). Analysis of phthalates in milk and milk products by liquid chromatography coupled to quadrupole Orbitrap high-resolution mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1362, 110–118. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2014.08.030>
- Jia, W., Chu, X., Ling, Y., Huang, J., & Chang, J. (2014b). Multi-mycotoxin analysis in dairy products by liquid chromatography coupled to quadrupole orbitrap mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1345, 107–114. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2014.04.021>
- Journal Oficial da União Europeia. (2011). Regulamento (UE) N° 10/2011 da Comissão. *European Comission*, 1–89.
- Jurewicz, J., & Hanke, W. (2011). Exposure to phthalates: Reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 24(2), 115–141. <https://doi.org/10.2478/s13382-011-0022-2>
- Karlsson, R., Pol, E., & Frostell, Å. (2016). Comparison of surface plasmon resonance binding curves for characterization of protein interactions and analysis of screening data. *Analytical Biochemistry*, 502, 53–63. <https://doi.org/10.1016/J.AB.2016.03.007>
- Kinsella, B., O'Mahony, J., Malone, E., Moloney, M., Cantwell, H., Furey, A., & Danaher, M. (2009a). Current trends in sample preparation for growth promoter and veterinary drug residue analysis. *Journal of Chromatography A*, 1216(46), 7977–8015. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.09.005>
- Kinsella, B., O'Mahony, J., Malone, E., Moloney, M., Cantwell, H., Furey, A., & Danaher, M. (2009b). Current trends in sample preparation for growth promoter and veterinary drug residue analysis. *Journal of Chromatography A*, 1216, 7977–8015. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.09.005>
- Knutsen, H. K., Alexander, J., Barreg, L., Ceccatelli, S., Cottrill, B., Dinovi, M., ... Halldorsson, T. I. (2019). Risk to human health related to the presence of per fl uorooctane sulfonic acid and per fl uorooctanoic acid in food. *European Food Safety Authority*, 16(December). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5194>
- Koesukwiwat, U., Lehotay, S. J., Mastovska, K., Dorweiler, K. J., & Leepipatpiboon, N. (2010). Extension of the QuEChERS method for pesticide residues in cereals to flaxseeds, peanuts, and doughs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(10), 5950–5958. <https://doi.org/10.1021/jf902988b>
- Koesukwiwat, U., Sanguankaew, K., & Leepipatpiboon, N. (2008). Rapid determination of phenoxy acid residues in rice by modified QuEChERS extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 626(1), 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.07.034>
- Laaninen, T. (2018). New rules on bisphenol A in food contact materials.

- European Parliamentary Research Service, (February), 2018–2019. Retrieved from [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/ATAG/2018/614705/EPRS_ATA\(2018\)614705_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/ATAG/2018/614705/EPRS_ATA(2018)614705_EN.pdf)
- Larsson, K., Ljung Björklund, K., Palm, B., Wennberg, M., Kaj, L., Lindh, C. H., ... Berglund, M. (2014). Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environment International*, 73, 323–333. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2014.08.014>
- Lehotay, S. J., Son, K. A., Kwon, H., Koesukwiwat, U., Fu, W., Mastovska, K., ... Leepipatpiboon, N. (2010). Comparison of QuEChERS sample preparation methods for the analysis of pesticide residues in fruits and vegetables. *Journal of Chromatography A*, 1217, 2548–2560. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.01.044>
- Lemos, A. B. (2016). *Estudo de migração da Benzofenona utilizada em tintas de impressão curáveis por radiação UV destinadas para embalagens de alimentos* (Vol. 119f). Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- Lentza-Rizos, C., Avramides, E. J., & Visi, E. (2001). Determination of residues of endosulfan and five pyrethroid insecticides in virgin olive oil using gas chromatography with electron-capture detection. *Journal of Chromatography A*, 921(2), 297–304. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(01\)00874-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)00874-3)
- Li, N., Du, J., Wu, D., Liu, J., Li, N., Sun, Z., ... Wu, Y. (2018). Recent advances in facile synthesis and applications of covalent organic framework materials as superior adsorbents in sample pretreatment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 108, 154–166. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2018.08.025>
- Li, Z., Xue, F., Xu, L., Peng, C., Kuang, H., Ding, T., ... Wang, L. (2011). Simultaneous Determination of Nine Types of Phthalate Residues in Commercial Milk Products Using HPLC – ESI-MS – MS. *Journal of Chromatographic Science*, 49(April), 338–343.
- Liao, C., & Kannan, K. (2014). A survey of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from nine cities in China. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 31(2), 319–329. <https://doi.org/10.1080/19440049.2013.868611>
- Liao, C., & Kannan, K. (2019). Species-specific accumulation and temporal trends of bisphenols and benzophenones in mollusks from the Chinese Bohai Sea during 2006–2015. *Science of the Total Environment*, 653, 168–175. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.271>
- Liao, C., Liu, F., & Kannan, K. (2013). Occurrence of and dietary exposure to parabens in foodstuffs from the united states. *Environmental Science and Technology*, 47(8), 3918–3925. <https://doi.org/10.1021/es400724s>
- Liao, & Kannan. (2011). High levels of bisphenol A in paper currencies from several countries, and implications for dermal exposure. *Environ Sci Technol*, 45, 6761–6768.
- Liu, J., Wang, R., Huang, B., Lin, C., Wang, Y., & Pan, X. (2011). Distribution and

- bioaccumulation of steroidal and phenolic endocrine disrupting chemicals in wild fish species from Dianchi Lake, China. *Environmental Pollution*, 159(10), 2815–2822. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2011.05.013>
- Liu, X., Zhang, W., Yang, C., Yao, Y., Huang, L., Li, S., ... Ji, Y. (2019). Rapid and selective fluorometric determination of tannic acid using MoO₃-x quantum dots. *Microchimica Acta*, 186(247).
- López, P., Tienstra, M., Lommen, A., & Mol, H. G. J. (2016). Validation of an automated screening method for persistent organic contaminants in fats and oils by GC × GC-ToFMS. *Food Chemistry*, 211, 645–653. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2016.05.041>
- Łozowicka, B., Rutkowska, E., & Jankowska, M. (2017). Influence of QuEChERS modifications on recovery and matrix effect during the multi-residue pesticide analysis in soil by GC/MS/MS and GC/ECD/NPD. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(8), 7124–7138. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-8334-1>
- Lv, F., Gan, N., Cao, Y., Zhou, Y., Zuo, R., & Dong, Y. (2017). A molybdenum disulfide/reduced graphene oxide fiber coating coupled with gas chromatography–mass spectrometry for the saponification-headspace solid-phase microextraction of polychlorinated biphenyls in food. *Journal of Chromatography A*, 1525, 42–50. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2017.10.026>
- Macedo, A. N. de. (2012). *Desenvolvimento de métodos analíticos visando atender aos princípios da química verde na análise de resíduos de medicamentos veterinários em leite bovino*. Universidade de São Paulo, São Carlos.
- Magro, R. D. (2013). *Remoção de Bisfenol A de Águas Contaminadas através de Processos de Separação por Membranas e de Sorção*. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Maher, H. M., Alzoman, N. Z., Almeshal, M. A., Alotaibi, H. A., Alotaibi, N. N., & Al-Showiman, H. (2020). Quantitative screening of parabens in Ready-to-eat foodstuffs available in the Saudi market using high performance liquid chromatography with photodiode array detection. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(1), 2897–2911. <https://doi.org/10.1016/J.ARABJC.2018.07.019>
- Maia, M. R., Arcanjo, A. L. P., Pinho, G. P., & Silvério, F. O. (2017). Solid-Liquid Extraction with Low Temperature Purification Coupled with Gas Chromatography and Mass Spectrometry for Determination of Polychlorinated Biphenyls in Sewage Sludge. *J Braz Chem Soc*, 28(1), 179–186.
- Malmendal, A., Amoresano, C., Trotta, R., Lauri, I., Tito, S. De, Novellino, E., & Randazzo, A. (2011). NMR Spectrometers as “Magnetic Tongues”: Prediction of Sensory Descriptors in Canned Tomatoes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59, 10831–10838. <https://doi.org/10.1021/jf203803q>

- Marazuela, M. D., & Bogialli, S. (2009). A review of novel strategies of sample preparation for the determination of antibacterial residues in foodstuffs using liquid chromatography-based analytical methods. *Analytica Chimica Acta*, 645, 5–17. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.04.031>
- Mariani, S., & Minunni, M. (2014). Surface plasmon resonance applications in clinical analysis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 406(9–10), 2303–2323. <https://doi.org/10.1007/s00216-014-7647-5>
- Martins, F. T., Cruz, J. W., Derogis, P. B. M. C., Dos Santos, M. H., Veloso, M. P., Ellena, J., & Doriguetto, A. C. (2007). Natural polyprenylated benzophenones: Keto-enol tautomerism and stereochemistry. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 18(8), 1515–1523. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532007000800011>
- Maya, F., Palomino Cabello, C., Frizzarin, R. M., Estela, J. M., Turnes Palomino, G., & Cerdà, V. (2017). Magnetic solid-phase extraction using metal-organic frameworks (MOFs) and their derived carbons. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 90, 142–152. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2017.03.004>
- Meinhart, A. D., Ballus, C. A., Bruns, R. E., Pallone, J. A. L., & Godoy, H. T. (2011). Chemometrics optimization of carbohydrate separations in six food matrices by micellar electrokinetic chromatography with anionic surfactant. *Talanta*, 85(1), 237–244. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2011.03.056>
- Mezcua, M., Martínez-Uroz, M. A., Gómez-Ramos, M. M., Gómez, M. J., & Navas, J. M., Fernandez-Alba, A. R. (2012). Analysis of synthetic endocrine-disrupting chemicals in food: A review. *Talanta*, 100, 90–106. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.07.078>
- Moid AlAmmari, A., Rizwan Khan, M., & Aqel, A. (2019). Trace identification of endocrine-disrupting bisphenol A in drinking water by solid-phase extraction and ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of King Saud University - Science*. <https://doi.org/10.1016/J.JKSUS.2019.12.022>
- Molins-Delgado, D., Muñoz, R., Nogueira, S., Alonso, M. B., Torres, J. P., Malm, O., ... Díaz-Cruz, M. S. (2018). Occurrence of organic UV filters and metabolites in lebranche mullet (*Mugil liza*) from Brazil. *Science of The Total Environment*, 618, 451–459. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2017.11.033>
- Montagner, C. C., Vidal, C., & Acayaba, R. D. (2017). Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: Cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. *Química Nova*, 40(9), 1094–1110. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170091>
- Montagner, É. (2010). *Determinação de bisfenol A em água : uma investigação na cidade de Campo Grande - MS*. Universidade Estadual paulista, Araraquara.
- Moradi, M., Yamini, Y., & Baheri, T. (2011). Analysis of abuse drugs in urine using surfactant-assisted dispersive liquid – liquid microextraction. *J Sep Sci*, 34, 1722–1729. <https://doi.org/10.1002/jssc.201100132>

- Moreira, B. J., Yokoya, J., & Gaitani, C. (2014). Microextração líquido-líquido dispersiva (DLLME): fundamentos , inovações e aplicações biológicas. *Scientia Chromatographica*, 6(3), 186–204.
- Muniategui-lorenzo, S., & L, P. (2017). Analytica Chimica Acta Trends in analytical methodologies for the determination of alkylphenols and bisphenol A in water samples. *Analytica Chimica Acta*, 962, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.01.035>
- Narenderan, S. T., Meyyanathan, S. N., Karri, V. V. S. R., Babu, B., & Chintamaneni, P. (2019). Multivariate response surface methodology assisted modified QuEChERS extraction method for the evaluation of organophosphate pesticides in fruits and vegetables cultivated in Nilgiris, South India. *Food Chemistry*, 300(July), 125188. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125188>
- Nascimento, L. F., Santos, P., & De, A. P. (2014). Fotoprotetores Orgânicos : Pesquisa , Inovação e a Importância da Síntese Orgânica Importance Resumo Fotoprotetores Orgânicos : Pesquisa , Inovação e a Importância da Síntese Orgânica. *Revista Virtual de Química*, 6(2), 190–223. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20140015>
- Noonan, G. O., Ackerman, L. K., & Begley, T. H. (2011). Concentration of bisphenol a in highly consumed canned foods on the U.S. market. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(13), 7178–7185. <https://doi.org/10.1021/jf201076f>
- NutriSciences, M. (2019). Análise de compostos perfluoroalquil e polifluoroalquil (PFAS) em água, alimentos e embalagens. Retrieved from <https://www.merieuxnutrisciences.com/>
- Ojemaye, C. Y., & Petrik, L. (2019). Occurrences, levels and risk assessment studies of emerging pollutants (pharmaceuticals, perfluoroalkyl and endocrine disrupting compounds) in fish samples from Kalk Bay harbour, South Africa. *Environmental Pollution*, 252, 562–572. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2019.05.091>
- Oliveira, W. da S., Monsalve, J. O., Nerin, C., Padula, M., & Godoy, H. T. (2020). Characterization of odorants from baby bottles by headspace solid phase microextraction coupled to gas chromatography-olfactometry-mass spectrometry. *Talanta*, 207(May 2019), 120301. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120301>
- Palter, J. B., Marinov, I., Sarmiento, J. L., & Gruber, N. (2006). Analysis of Emerging Contaminants of Municipal and Industrial Origin. *Handbook of Environmental Chemistry*, 5(Part N), 1–12. <https://doi.org/10.1007/698>
- Payá, P., Anastassiades, M., Mack, D., Sigalova, I., Tasdelen, B., Oliva, J., & Barba, A. (2007). Analysis of pesticide residues using the Quick Easy Cheap Effective Rugged and Safe (QuEChERS) pesticide multiresidue method in combination with gas and liquid chromatography and tandem mass spectrometric detection. *Anal Bioanal Chem*, 1697–1714. <https://doi.org/10.1007/s00216-007-1610-7>

- Pereira, J., Selbourne, M. do C., & Pocas, F. (2018). Determination of Phthalates in Olive Oil from European Market. *Food Control*, 18. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2018.11.003>
- Petrarca, M. H., Fernandes, J. O., Godoy, H. T., & Cunha, S. C. (2017). Determination of Polyamines in Baby Food by Gas Chromatography-Mass Spectrometry: Optimization of Extraction and Microwave-Assisted Derivatization Using Response Surface Methodology. *Food Anal. Methods*, 3548–3557. <https://doi.org/10.1007/s12161-017-0918-y>
- Philips, E. M., Jaddoe, V. W. V., Asimakopoulos, A. G., Kannan, K., Steegers, E. A. P., Santos, S., & Trasande, L. (2018). Bisphenol and phthalate concentrations and its determinants among pregnant women in a population-based cohort in the Netherlands, 2004–5. *Environmental Research*, 161(November 2017), 562–572. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.11.051>
- Pinho, G. P., Neves, A. A., de Queiroz, M. E. L. R., & Silvério, F. O. (2010). Optimization of the liquid-liquid extraction method and low temperature purification (LLE-LTP) for pesticide residue analysis in honey samples by gas chromatography. *Food Control*, 21, 1307–1311. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2010.03.006>
- Prestes, O. D., Friggi, C. A., Adaime, M. B., & Zanella, R. (2009). QuEChERS - Um método moderno de preparo de amostra para determinação multirresíduo de pesticidas em alimentos por métodos cromatográficos acoplados à espectrometria de massas. *Química Nova*, 32(6), 1620–1634. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000600046>
- Prevedouros, K., Cousins, I. T., Buck, R. C., & Korzeniowski, S. H. (2006). Sources, fate and transport of perfluorocarboxylates. *Environmental Science and Technology*, 40(1), 32–44. <https://doi.org/10.1021/es0512475>
- Queiroz, S. C. N., Ferracini, V. L., & Rosa, M. A. (2012). Validação de método multirresíduo para determinação de pesticidas em alimentos empregando QuEChERS E UPLC-MS/MS. *Química Nova*, 35(1), 185–192. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422012000100032>
- Quinto, M., Spadaccino, G., Palermo, C., & Centonze, D. (2009). Determination of aflatoxins in cereal flours by solid-phase microextraction coupled with liquid chromatography and post-column photochemical derivatization-fluorescence detection. *Journal of Chromatography A*, 1216, 8636–8641. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.10.031>
- Rego, E. C. P. do G., Freitas, E. de, Santos, A. L. M. dos, Mothé, E. de S. M., Rodrigues, J. M., & Netto, A. D. P. (2015). The validation of a new high throughput method for determination of chloramphenicol in milk using liquid – liquid extraction with low temperature. *Analytical Methods*, 7, 4699–4707. <https://doi.org/10.1039/c5ay00361j>
- Rezaee, M., Yamini, Y., & Faraji, M. (2010). Evolution of dispersive liquid-liquid microextraction method. *Journal of Chromatography A*, 1217, 2342–2357. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.11.088>

- Rezić, I., Horvat, A. J. M., Babić, S., & Kaštelan-Macan, M. (2005). Determination of pesticides in honey by ultrasonic solvent extraction and thin-layer chromatography. *Ultrasonics Sonochemistry*, 12, 447–481. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2004.07.004>
- Ribani, M., Bottoli, C. B. G., Collins, C. H., Jardim, I. C. S. F., & Melo, L. F. C. (2004). VALIDAÇÃO EM MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS E ELETROFORÉTICOS Marcelo. *Química Nova*, 27(5), 771–780.
- Ribeiro, G. L. de O. (2014). *Desenvolvimento e validação de método analítico para análise de parabenos em tecido de peixes*. Universidade de São Paulo, São Carlos.
- Rochester, J. R. (2013). Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reproductive Toxicology*, 42, 132–155. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.008>
- Rodrigues, R. P., Farias, W. R., Goulart, S. M., Goulart, A. C., Santos, J. P. V., & Queiroz, M. E. L. R. (2018). OTIMIZAÇÃO DA EXTRAÇÃO SÓLIDO-LÍQUIDO COM PARTIÇÃO EM BAIXA TEMPERATURA PARA DETERMINAÇÃO DE CARBOFURANO EM Cucurbita pepo L (“ABOBRINHA”) POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA. *Química Nova*, 41(2), 213–218.
- Rodrigues, S. A., Caldas, S. S., & Primel, E. G. (2010). A simple; efficient and environmentally friendly method for the extraction of pesticides from onion by matrix solid-phase dispersion with liquid chromatography-tandem mass spectrometric detection. *Analytica Chimica Acta*, 678, 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2010.08.026>
- Russo, G., Barbato, F., & Grumetto, L. (2016). Development and Validation of a LC-FD Method for the Simultaneous Determination of Eight Bisphenols in Soft Drinks. *Food Analytical Methods*, 2732–2740. <https://doi.org/10.1007/s12161-016-0458-x>
- Russo, M. V., Avino, P., & Notardonato, I. (2016). Fast analysis of phthalates in freeze-dried baby foods by ultrasound-vortex-assisted liquid-liquid microextraction coupled with gas chromatography-ion trap/mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1474, 1–7. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2016.10.058>
- Saad, B., Bari, M. F., Saleh, M. I., Ahmad, K., & Talib, M. K. M. (2005). Simultaneous determination of preservatives (benzoic acid, sorbic acid, methylparaben and propylparaben) in foodstuffs using high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1073(1–2), 393–397. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2004.10.105>
- Sagrati, G., Caprioli, G., Cristalli, G., Giardiná, D., Ricciutelli, M., Volpini, R., ... Vittori, S. (2008). Determination of ink photoinitiators in packaged beverages by gas chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1194(2), 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.04.057>
- Santos, M. M. dos, Brehm, F. de A., Filipe, T. C., Knapik, H. G., & Azevedo, J.

- C. R. de. (2016). Occurrence and risk assessment of parabens and triclosan in surface waters of southern Brazil: a problem of emerging compounds in an emerging country. *Revista Brasileira de Recursos Hídricos*, 21(3), 603–617. <https://doi.org/10.1590/2318-0331.011616018>
- Saron, E. S. (2004). *Estabilidade de suco de maracujá acondicionado em embalagens de aço com diferentes revestimentos orgânicos*. Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- Sawant, D., Kelkar, J., Rasam, P., Datar, A., Hase, P., Handique, D., ... Chiplunkar, S. (2017). Fast Gas Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Analysis of Selected Persistent Organic Pollutants and Organophosphorus and Synthetic Pyrethroid Pesticides in Indian Prawn (*Fenneropenaeus indicus*) in Compliance with the EU-MRLs. *Journal of AOAC International*, 100(3), 610–615. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0062>
- Schlumpf, M., Cotton, B., Conscience, M., Haller, V., Steinmann, B., & Lichtensteiger, W. (2001). In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environmental Health Perspectives*, 109(3), 239–244. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109239>
- Sena, G. C., Freitas-lima, L. C., Merlo, E., Podratz, P. L., Araújo, J. F. P. De, Brandão, P. A. A., ... Graceli, J. B. (2017). Environmental obesogen tributyltin chloride leads to abnormal hypothalamic-pituitary-gonadal axis function by disruption in kisspeptin / leptin signaling in female rats. *Toxicology and Applies Pharmacology*, 319, 22–38. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.01.021>
- Shahvar, A., Soltani, R., Saraji, M., Dinari, M., & Alijani, S. (2018). Covalent triazine-based framework for micro solid-phase extraction of parabens. *Journal of Chromatography A*, 1565, 48–56. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2018.06.033>
- Shen, D., Lian, H., Ding, T., Xu, J., & Shen, C. (2009). Determination of low-level ink photoinitiator residues in packaged milk by solid-phase extraction and LC-ESI / MS / MS using triple-quadrupole mass analyzer. *Anal Bioanal Chem*, 2359–2370. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-3115-z>
- Silva, B. da, Gonzaga, V., Fett, R., & Costa, A. C. O. (2019). Simplex-centroid design and Derringer's desirability function approach for simultaneous separation of phenolic compounds from Mimosa scabrella Benth honeydew honeys by HPLC/DAD. *Journal of Chromatography A*, 1585, 182–191. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2018.11.072>
- Simão, V. (2015). *HF-DLLME: UMA NOVA COMBINAÇÃO DAS TÉCNICAS DE MICROEXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO DISPERSIVA E MICROEXTRAÇÃO EM FASE LÍQUIDA COM MEMBRANA MICROPOROSA PARA DETERMINAÇÃO DE AFLATOXINAS E AGROTÓXICOS EM SUCOS* Tese. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
- Sobhanzadeh, E., & Nemat, K. (2013). Liquid-Liquid Extraction / Low-Temperature Purification (LLE / LTP) Followed by Dispersive Solid-Phase

- Extraction (d-SPE) Cleanup for Multiresidue Analysis in Palm Oil by LC-QTOF-MS. *Journal of Chemistry*, 2013.
- Soni, M. G., Carabin, I. G., & Burdock, G. A. (2005). Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and Chemical Toxicology*, 43(7), 985–1015. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2005.01.020>
- Soto, A. M., & Sonnenschein, C. (2014). Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol*, 6(7), 363–370. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.87>. Environmental
- Sun, N., Guo, Q., & Ou, J. Bin. (2017). Simultaneous determination of endogenous hormones and exogenous contaminants in infant formula powdered milk by salting-out assisted liquid-liquid extraction combined with solid-phase extraction purification and UPLC-MS/MS. *Analytical Methods*, 9(43), 6177–6185. <https://doi.org/10.1039/c7ay02038d>
- Sun, Y., Ha, W., Chen, J., Qi, H., & Shi, Y. (2016). Advances and applications of graphitic carbon nitride as sorbent in analytical chemistry for sample pretreatment: A review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 84, 12–21. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2016.03.002>
- Sungur, Ş., Koroğlu, M., & Özkan, A. (2014). Determination of bisphenol a migrating from canned food and beverages in markets. *Food Chemistry*, 142, 87–91. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.07.034>
- Sutter, J., Dudler, V., & Meuwly, R. (2011). Packaging materials: Printing inks for food packaging composition and properties of printing inks. *ILSI Europe Report Series*, 32 p.
- Sznajder-Katarzyńska, K., Surma, M., Wiczowski, W., & Cieślik, E. (2019). The perfluoroalkyl substance (PFAS) contamination level in milk and milk products in Poland. *International Dairy Journal*, 96, 73–84. <https://doi.org/10.1016/J.IDAIRYJ.2019.04.008>
- Takao, Y., Lee, C., Kohra, S., & Arizono, K. (2002). Release of Bisphenol A from Food Can Lining upon Heating. *Journal of Health Science*, 48(4), 331–334.
- Tondera, K., Blecken, G.-T., Chazarenc, F., & Tanner, C. C. (2018). *Ecotechnologies for the Treatment of Variable Stormwater and Wastewater Flows*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-319-70013-7>
- Vasbinder, A. J., Rollema, H. S., & de Kruif, C. G. (2003). Impaired Rennetability of Heated Milk; Study of Enzymatic Hydrolysis and Gelation Kinetics. *Journal of Dairy Science*, 86(5), 1548–1555. [https://doi.org/10.3168/JDS.S0022-0302\(03\)73740-0](https://doi.org/10.3168/JDS.S0022-0302(03)73740-0)
- Vavrous, A., Vaclav, S., Marketa, D., Cabala, R., Moulisova, A., & Vrbik, K. (2019). Easy and Inexpensive Method for Multiclass Analysis of 41 Food Contact Related Contaminants in Fatty Food by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67, 10968–10976. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02544>
- Vieira, H. P., Neves, A. A., & Queiroz, M. E. L. R. de. (2007). OTIMIZAÇÃO E

VALIDAÇÃO DA TÉCNICA DE EXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO COM PARTIÇÃO EM BAIXA TEMPERATURA (ELL-PBT) PARA PIRETRÓIDES EM ÁGUA E ANÁLISE POR CG. *Química Nova*, 30(3), 535–540.

- Viñas, R., Jeng, Y. J., & Watson, C. S. (2012). Non-genomic effects of xenoestrogen mixtures. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 9(8), 2694–2714. <https://doi.org/10.3390/ijerph9082694>
- Wang, H., Zhou, Y., & Jiang, Q. (2013). Enhanced screening efficiency for endocrine- disrupting chemicals in milk and powdered milk using UPLC / QTOF-MS by the introduction of dansyl chloride derivatisation. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 30(1), 166–180. <https://doi.org/10.1080/19440049.2012.720036>
- Wei, N., Zheng, Z., Wang, Y., Tao, Y., Shao, Y., & Zhu, S. (2017). Rapid and sensitive determination of multiple endocrine - disrupting chemicals by ultrasound - assisted in situ derivatization dispersive liquid – liquid microextraction coupled with ultra - high - performance liquid chromatography / tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, (October 2016), 937–950. <https://doi.org/10.1002/rcm.7865>
- Wetherill, Y. B., Akingbemi, B. T., Kanno, J., McLachlan, J. A., Nadal, A., Sonnenschein, C., ... Belcher, S. M. (2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive Toxicology*, 24(2), 178–198. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.05.010>
- WHO/FAO. (2010). Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. *World Health Organization*, (November), 60.
- Witorsch, R. J., & Thomas, J. A. (2010). Personal care products and endocrine disruption : A critical review of the literature. *Critical Reviews in Toxicology*, 8444. <https://doi.org/10.3109/10408444.2010.515563>
- Wolff, M. S., Engel, S. M., Berkowitz, G. S., Ye, X., Silva, M. J., Zhu, C., ... Calafat, A. M. (2008). Prenatal Phenol and Phthalate Exposures and Birth Outcomes. *Children's Health*, 1092(8), 1092–1097. <https://doi.org/10.1289/ehp.11007>
- Wu, H., Wu, L., Wang, F., Gao, C., Chen, D., & Guo, Y. (2019). Several environmental endocrine disruptors in beverages from South China : occurrence and human exposure. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 5873–5884.
- Xavier, T. M. R. (2011). *Mineralização de timol e bisfenol-A via ozônio, radiação ultravioleta e peróxido de hidrogênio*. Universidade de São Paulo, São Paulo,.
- Xie, Q., Liu, S., Fan, Y., Sun, J., & Zhang, X. (2014). Determination of phthalate esters in edible oils by use of QuEChERS coupled with ionic-liquid-based dispersive liquid – liquid microextraction before high-performance liquid chromatography. *Anal Bioanal Chem*, 406, 4563–4569. <https://doi.org/10.1007/s00216-014-7814-8>
- Xue, C. S., Erika, G., & Jiří, H. (2019). Surface plasmon resonance biosensor for the ultrasensitive detection of bisphenol A. *Analytical and Bioanalytical*

Chemistry, 411(22), 5655–5658. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-01996-8>

- Zhang, L., Ding, S., Qiao, P., Dong, L., Yu, M., Wang, C., ... Chang, B. (2016). N-Butylparaben Induces Male Reproductive Disorders Via Regulation of Estradiol and Estrogen Receptors. *Journal of Applied Toxicology*, 36(9), 1223–1234. <https://doi.org/10.1002/jat.3291>
- Zhao, X., Xu, X., Su, R., Zhang, H., & Wang, Z. (2012). An application of new microwave absorption tube in non-polar solvent microwave-assisted extraction of organophosphorus pesticides from fresh vegetable samples. *Journal of Chromatography A*, 1229, 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.01.018>

CAPÍTULO I

**Aplicação de análises multivariadas no desenvolvimento de
metodologia analítica para determinação simultânea de
bisfenol A e benzofenonas em fórmulas infantis**

Marcella Vitoria Galindo

Wellington da Silva Oliveira

Helena Teixeira Godoy

Aplicação de análises multivariadas no desenvolvimento de metodologia analítica para determinação simultânea de bisfenol A e benzofenonas em fórmulas infantis

Marcella Vitoria Galindo^{1*}, Wellington da Silva Oliveira¹, Helena Teixeira Godoy¹.

¹Departamento de Ciência de Alimentos, Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, 13083-862, Campinas, SP, Brasil

*** Correspondência:** Marcella Vitoria Galindo

Department of Food Science
School of Food Engineering
University of Campinas (UNICAMP)
Campinas, CEP 13083-862, C.P.: 6121.
São Paulo, BR
Tel.: + 55 19 35214023
Email: rpmarcella@hotmail.com

Submissão à Food Research International

RESUMO

Os contaminantes de embalagens, em especial desreguladores endócrinos (DEs), fazem parte de uma ampla lista de contaminantes pesquisados em alimentos nas últimas décadas, tanto nacional quanto internacionalmente, devido as adversas reações que causam ao organismo humano e animal. Com isso, a necessidade de métodos analíticos sensíveis e seletivos são necessários para contribuir com pesquisas e órgãos regulamentadores de alimentos, haja visto que os contaminantes podem ser encontrados em quantidades traço em matrizes alimentícias complexas. Sendo assim, um método analítico simples e eficaz para a determinação de seis contaminantes, incluindo cinco benzofenonas (BP-1, BP-3, BP-8 e BP-12) e bisfenol A (BPA) em fórmulas infantis foi desenvolvido neste estudo. Para alcançar este objetivo, foram utilizados planejamentos experimentais sequenciais para otimizar o método de extração e limpeza utilizando partição em baixas temperaturas em conjunto com a extração em fase sólida-dispersiva (d-SPE). Quanto aos planejamentos utilizados, primeiramente realizou-se um Plackett-Burman (PB) para selecionar variáveis de significância para extração, em seguida um Delineamento Composto Central Rotacional (DCCR) otimizou estas variáveis significativas e por fim a função de desejabilidade proposta por Derringer e Suich foi aplicada para maximizar a resposta de todos os analitos na amostra, simultaneamente. As quantidades de PSA, H₂O e acetonitrila otimizadas foram, respectivamente 90 mg, 7,08 e 6 mL, além da utilização ácido tricloroacético e sal NaCl foram imprescindíveis para a extração e limpeza da amostra. A metodologia analítica foi validada apresentando valores de recuperação entre 55,29 à 106,45%, utilizando padronização interna, os limite de detecção foram de 0,02 mg.kg⁻¹ para BPA, 0,1 mg.kg⁻¹ para BP, BP-3, BP-8 e BP-12 e 0,5 mg.kg⁻¹ para BP-1, precisão com RSD <20% com repetibilidade e reprodutibilidade intralaboratorial. Adicionalmente, o método desenvolvido foi aplicado à vinte e cinco amostras de fórmulas infantis no qual não foram detectados nenhum dos compostos alvo, sendo assim, o presente estudo garantiu a segurança quanto ao consumo das fórmulas infantis frente aos contaminantes.

Palavras-chave: desregulador endócrino, bpa, benzofenonas, otimização multivariada, LTP/d-SPE

ABSTRACT

Contaminants in packaging, especially endocrine disruptors (DEs) are part of a wide list of contaminants researched in food in the last decades, nationally and internationally, due to the adverse effects they cause to the human and animal organisms. Thereby, the need for sensitive and selective analytical methods is necessary to contribute to research and food regulatory agency, because these contaminants can be found in trace amounts in complex food matrices. Therefore, a simple and effective analytical method for determination of six contaminants, including five benzophenones (BP, BP-1, BP-3, BP-8 and BP-12) and bisphenol A (BPA) in infant formulas was developed in this study. To achieve this goal, sequential experimental designs were used to optimize the extraction and clean-up method using low temperature partition with dispersive solid phase extraction (d-SPE). In relation to the plans used, first a Plackett-Burman (PB) was performed to select variables of significance for extraction, then a Central Composite Rotational Design (CCRD) optimized these significant variables and finally the desirability function proposed by Derringer & Suich was applied to maximize the response of all analytes in the sample, simultaneously. The optimized amounts of PSA, H₂O and acetonitrile were, respectively, 90 mg, 7.08 and 6 mL, in addition to the use of trichloroacetic acid (TCA) and NaCl salt were essential for the extraction and clean-up the sample. The analytical methodology was validate, showed values for the recovery between 55,29 to 106,45%, using internal standardization, the detection limits were 0.02 mg.kg⁻¹ for BPA, 0.1 mg.kg⁻¹ for BP, BP-3, BP-8 and BP-12 and 0.5 mg.kg⁻¹ for BP-1, precision with RSD <20% based on intra-laboratory repeatability and reproducibility. Additionally, the analytical method was applied to twenty-five samples of infant formulas in which none of the target compounds were detected, thus, the present study ensured safety regarding the consumption of infant formulas against contaminants.

Keyword: endocrine disruptor, bpa, benzophenones, multivariate optimization, LTP/d-SPE

1 INTRODUÇÃO

A nutrição adequada durante a infância é essencial para garantir o desenvolvimento saudável de crianças. Para tanto, a Organização Mundial da Saúde recomenda o aleitamento materno. Entretanto, nos casos em que o aleitamento é impossibilitado a substituição pode ser feita através da suplementação com fórmulas infantis (FI) (Brasil, 2009) .

As embalagens que acondicionam as fórmulas infantis são em sua maioria metálicas, os quais oferecem boa proteção contra a umidade, oxigênio e fatores externos. Entretanto, há evidências de que os componentes das embalagens podem migrar para alimentos expondo os consumidores a diversos contaminantes químicos (Noonan, Ackerman, & Begley, 2011).

Os contaminantes emergentes são compostos químicos de origem variada, com impacto negativo em humanos e animais, além de efeitos toxicológicos que ainda não são bem conhecidos (Tondera, Blecken, Chazarenc, & Tanner, 2018). Dentre estes compostos, destacam-se os desreguladores endócrino, que são substâncias que se ligam aos receptores hormonais nucleares ou imitam a sinalização hormonal endógena e alteram o sistema endócrino humano, acarretando diversas doenças como obesidade, autismo, dimorfismo sexual ou câncer de mama, androgenia, entre muitas outras. Como exemplo destes compostos tem o bisfenol A (BPA) e as benzofenonas (BPs) (C. C. Montagner et al., 2017).

O BPA é empregado na produção de plásticos à base de policarbonato e resinas epóxi presente nas embalagens para alimentos e bebidas, revestimentos de latas e tampas metálicas (Xavier, 2011). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proibiu o uso do BPA na fabricação de mamadeiras e utensílios utilizados por bebês, entretanto, os dados que estabelecem limites máximos de migração específica do BPA para o alimento no site da ANVISA são antigos, no qual estabelecem LME de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$, baseado em pareceres científicos europeus (Commission Regulation (EU), 2011; Brasil, 2011), em contrapartida, estudos toxicológicos mais recentes foram realizados para a formulação de pareceres científicos, estabelecendo LMEs reduzidos de $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de BPA (Laaninen, 2018).

A benzofenona e seus derivados são cetonas aromáticas utilizadas como fotoiniciadores para tintas de impressão e vernizes curados com luz ultravioleta (UV). As BPs também são amplamente utilizadas como absorvedores de UV em produtos de cuidado pessoal, como loções e filtros solares (Anderson & Castle, 2003). Atualmente, medidas para mitigar a exposição do ambiente aquático à benzofenona-3 (BP-3) foram publicadas, proibindo a utilização de BP-3 em protetores solares, visto que esta substância está relacionada com degradação de corais e parte da vegetação marinha (BBC a, 2018; BBCb, 2018). Sendo assim, a recomendação Europeia relacionada à ingestão diária aceitável é que não ultrapasse 4 µg/ kg p.c/ dia para BPA (Gundert-remy et al., 2017) e 10 µg/ kg p.c/ dia para benzofenona (Anadón et al., 2009).

Tradicionalmente, a instrumentação e os sistemas de detecção utilizados para análise de bisfenol A e BPs são baseados na cromatografia líquida acoplada a detector de fluorescência (FL) ou arranjo de diodos (DAD). Entretanto, a cromatografia gasosa também tem sido utilizada acoplada a espectrometria de massas os quais resultam em maior sensibilidade (Muniategui-lorenzo, 2017).

Por outro lado, a técnica de extração aplicada à amostra também pode ser usada como alternativa para concentrar analitos de forma eficiente e melhorar a sensibilidade do método. Dentre estas técnicas temos a extração em fase sólida dispersiva (d-SPE), proposta por Payá et al., (2007) que foi criada simultaneamente com a técnica QuEChERS (quick,easy,cheap,effective,rugged and safe), destinados à análise de resíduos e contaminantes em alimentos. A vantagem desta técnica é a possibilidade de realizar a fácil combinação de diferentes adsorventes adequando ao tipo de matriz e equipamento que será utilizado na determinação dos analitos de interesse (Cabrera et al., 2012).

Uma técnica muito eficiente empregada para clean-up de matrizes gordurosas é a partição em baixas temperaturas, descrita inicialmente por Goulart, de Queiroz, Neves, & de Queiroz, (2008) para a extração de deltametrina e cipermetrina do leite, utilizando cromatografia gasosa com detecção por captura de elétrons. A vantagem da técnica de limpeza por partição em baixas temperaturas combinada com a d-SPE é a obtenção de um extrato límpido com pequenas quantidades de interferentes. A fração congelada tende

a agregar as partículas de gordura e posteriormente, utilizando-se do PSA, a remoção de compostos polares, podendo ser ácidos graxos de cadeia curta que ficaram dispersos no extrato serão mais facilmente eliminados (Sobhanzadeh & Nemati, 2013; Rego et al., 2015).

A d-SPE juntamente com partição à baixas temperaturas (LTP - *Low Temperature Partition*) pode ser uma combinação satisfatória de preparo de amostra (Koesukwiwat, Lehotay, Mastovska, Dorweiler, & Leepipatpiboon, 2010; Cabrera et al., 2012). Para a detecção simultânea de analitos alvo em produtos lácteos em pó é necessário que as condições de extração sejam adequadas, pois esta etapa é primordial para as análises cromatográficas e isto se deve ao fato da matriz em estudo ser complexa, constituída em sua maioria de gorduras, carboidratos, proteínas e vitaminas (N. Sun, Guo, & Ou, 2017).

A utilização de análises multivariadas (projetos de triagem e otimização) vem ganhando credibilidade no desenvolvimento de métodos analíticos, uma vez que permite a redução do número de experimentos refletindo em ganho de tempo, menor uso de reagentes e redução de custos (Narendaran, Meyyanathan, Karri, Babu, & Chintamaneni, 2019). Estudos recentes demonstram a importância da otimização de experimentos utilizando a metodologia de superfície de resposta para encontrar melhores condições para extração simultânea de contaminantes em alimentos e materiais de contato com alimentos (Ferey et al., 2013; Jia, Chu, Ling, Huang, & Chang, 2014; Petrarca, Fernandes, Godoy, & Cunha, 2017; Oliveira, Monsalve, Nerin, Padula, & Godoy, 2020).

No Brasil, dados acerca da ocorrência de BPA e BPs em produtos enlatados são escassos. Diante disso, o objetivo do presente estudo é desenvolver um método utilizando a cromatografia líquida para a determinação simultânea de BPA e BPs em fórmulas infantis. Para tanto, foi feita uma otimização multivariada do método de extração, utilizando LTP combinado com d-SPE. O método foi validado e utilizado para avaliação da incidência de BPA e BPs em 25 amostras de fórmulas infantis comercializadas na cidade de Campinas-SP.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Amostras

Foram avaliadas 25 amostras de fórmulas infantis acondicionadas em embalagens metálicas. As amostras foram coletadas em diferentes mercados da cidade de Campinas-SP e estocadas em temperatura ambiente até o dia das análises.

2.2. Reagentes

Os padrões de BP (99%), BP-8 (98%), BP-12 (98%), BP-3 (98%), BP-1 (99%), 1-hidrox ciclohexil fenil cetona (99%) e BPA (99%) foram adquiridos da Sigma-Aldrich (St. Louis, USA). Acetonitrila (grau cromatográfico) foi comprada da empresa Merck (Darmstadt, Germany). Amina primária e secundária (PSA) foi obtida da Supelco, (Bellefonte, e os filtros de seringa (0.22 μm) foram adquiridos da GVS (Sanford, USA). A água ultrapura foi obtida de um sistema Milli-Q (Bangalore, India).

Os compostos foram quantificados utilizando padronização interna. Para tanto, foi utilizada uma solução estoque contendo 1000 ppm de cada padrão em acetonitrila. Posteriormente, a partir da solução estoque foi preparado uma solução de trabalho (mix) contendo todos os compostos à 25 mg.kg^{-1} . Todas as soluções foram estocadas a 6°C. A curva de calibração foi construída fortificando uma amostra de FI no LOQ, 2, 4, 6, 8, 10 e 12 mg.kg^{-1} .

2.3. Extração e limpeza da amostra

2.3.1. Otimização multivariada

Planejamentos experimentais sequenciais foram utilizados para otimizar a extração dos compostos a partir das fórmulas infantis. Para tanto, as variáveis PSA (mg), NaCl (g), GCB (mg), C18 (mg), água (mL), ACN (mL) e SAX (mg), bem como o tempo de ultrassom (min), foram estudadas utilizando um planejamento de Plackett-Burman. Posteriormente, as variáveis que demonstraram efeito significativo foram otimizados através de um delineamento composto central rotacional-DCCR. A área de cada composto foi utilizada como resposta para otimização. Por fim, a ferramenta proposta por Derringer & Suich

(2018) foi utilizada para obter a melhor condição de extração para todos os compostos avaliados.

2.3.2. Extração da amostra

Uma porção de 2g de amostra foi transferida para vials de 40 mL e fortificadas com padrão interno (5 mg.kg^{-1}). Após a otimização das variáveis de extração, iniciou-se o processo adicionando 7,08 mL de água milli-Q seguindo para agitação vigorosa no vórtex por 30 segundos. Em seguida, 6 mL de ACN foi adicionado seguido por agitação (30s) e adição de 2g de NaCl com posterior agitação (30s). Por fim, as proteínas da mistura foram precipitadas utilizando 120 μL ácido tricloroacético saturado (TCA). Após a adição do ácido, a amostra ficou em repouso por 5 min e seguiu para agitação (30s). Logo após, os tubos foram centrifugados (3000 rpm/5 min) a 7°C e o extrato foi congelado por aproximadamente 12 horas a -22°C *overnight*, permanecendo na fase líquida superior (acetonitrila), os analitos, e na fase inferior (água), a matriz gordurosa. Esse procedimento foi utilizado para reduzir a concentração de gordura no extrato e consequentemente a quantidade de co-extratores.

No dia seguinte, 2 mL do sobrenadante foi recolhido em tudo de Falcon e submetido ao processo de clean-up utilizando 90 mg de PSA, seguido por agitação (30s) e centrifugação 3500 rpm por 5 min. O sobrenadante foi transferido para tubos de vidro, secos em fluxo de gás nitrogênio a temperatura ambiente e ressuspensos com 500 μL de acetonitrila: isopropanol (1:1). O extrato foi sonificado por 5 minutos, filtrado e injetado no HPLC-DAD-FL.

2.4 Análise instrumental e validação do método

A incidência de BPA, BP e derivados, foi avaliada em um cromatógrafo à líquido Agilent (modelo 1100) equipado com injetor automático e detectores de fluorescência e de arranjo de diodos (HPLC-FL-DAD). A separação foi realizada utilizando uma coluna ACE 3 C18 (4,6 mm x 15 cm x 3 μm) e com vazão de 1 mL.min^{-1} . O sistema foi operado a 40°C utilizando água (A) e acetonitrila (B) como solventes. A composição inicial foi de 40% solvente A e 60% solvente B por 5min, seguido por aumento linear do solvente B até 100%

em 17.0 min. Posteriormente, o sistema retorna para condição inicial em 17.1 min, na qual permanece até 20 min. O volume de injeção foi de 10 μ L. O sistema de detecção de fluorescência foi utilizado para o monitoramento do BPA no comprimento de onda de excitação de 270 nm e emissão em 305 nm. Já as BPs foram monitoradas utilizando o DAD com os comprimentos de onda de 250 nm para BP e PI, e 290 nm para BP-1, BP-3, BP-8 e BP-12.

A abordagem utilizada para avaliar o LOD (Limite de detecção) para todos os compostos estudados BPA, BP-3, BP-8 e BP-12 o LOD foi determinado como sendo 3 vezes a razão sinal ruído de cada composto, obtido após o processo de extração de uma amostra fortificada. O LOQ (Limite de quantificação) foi 3 vezes o valor de LOD.

A linearidade do método foi avaliada através de uma curva de calibração com 7 pontos (LOQ, 2, 4, 6, 8, 10 e 12 mg.kg⁻¹), injetada em triplicata. A falta de ajuste e linearidade das curvas foram avaliadas através da análise de variância (ANOVA).

A recuperação e a precisão intra e interdia foram analisadas em 3 pontos da curva de calibração (LOQ, meio e último ponto da curva). A precisão intradia foi determinada utilizando 10 replicatas avaliadas no mesmo dia, enquanto que, na precisão interdia foram avaliadas 3 replicatas em 3 dias distintos. A precisão foi expressa como desvio padrão relativo (RSD).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Otimização multivariada

Neste trabalho, um método para detecção simultânea de BPA e benzofenonas foi desenvolvido utilizando HPLC-DAD-FL. Para tanto, foi utilizado um planejamento Plackett-Burman, seguido por um DCCR (Tabela 3) e a otimização proposta por Derringer & Suich (Tabela 4).

Os fatores avaliados no PB que tiveram efeito significativo, foram: sais adsorventes PSA, C18, GCB, os solventes acetonitrila e água e NaCl, com exceção do tempo de ultrassom e SAX (Figura 6).

Neste estudo, o incremento de ACN impactou negativamente ($p < 0.1$) na extração de todos os compostos, com exceção do BP-1. A ACN é considerada um dos melhores solventes para a extração de resíduos e contaminantes com

percentuais relativamente altos de recuperação, além de extrair baixas concentrações de coextrativos lipofílicos da matriz, bem como agir na desnaturação de proteínas (Cabrera et al., 2012). Por outro lado, a quantidade de água afetou positivamente na extração dos mesmos compostos. Esses efeitos podem ser atribuídos ao aumento da extração com o incremento da quantidade de água e efeito de diluição quando os compostos são transferidos da água para ACN. Em virtude disso, esses fatores foram incluídos na segunda etapa do processo de otimização.

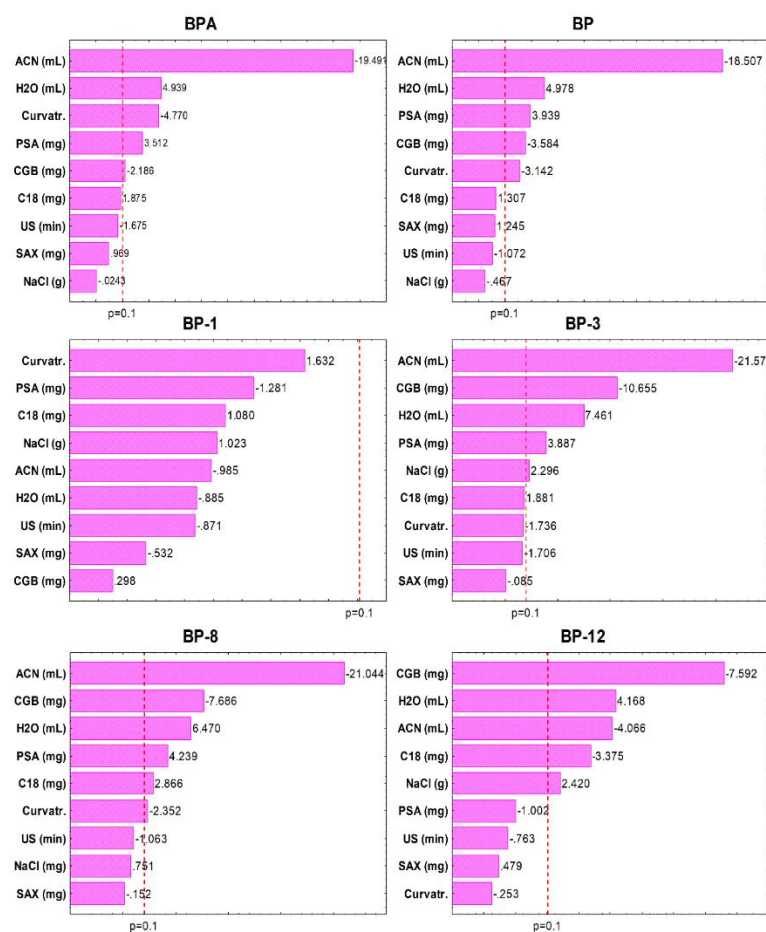
Dentre os sais adsorventes analisados, o PSA mostrou efeito significativo ($p < 0.1$) na extração do BPA, BP, BP-3 e BP-8. O PSA é o trocador aniônico mais utilizado na retenção de ácidos graxos livres, os quais são amplamente encontrados nas formulas infantis, além de compostos polares e outros coextrativos (Kinsella et al., 2009; Łozowicka, Rutkowska, & Jankowska, 2017). O PSA também foi incluído na etapa seguinte de otimização.

O CGB apresentou impacto negativo ($p < 0.1$) para todos os compostos, com exceção do BP-1. Mesmo no nível (-1) do planejamento (10mg), foi observada a completa adsorção de alguns analitos. Já foi demonstrado que o CGB pode ocasionar a completa remoção de compostos planares, como o BP-12. Em função das baixas recuperações demonstradas nesse estudo, o GCB foi excluído da etapa de otimização.

O C18 apresentou efeito significativo para o BP-8 e BP-12. O C18 tem sido usado para clean-up de amostras contendo gordura. Entretanto, dada o tipo de material lipídico da amostra (ácidos graxos) e o melhor efeito do PSA, optamos por retirar o C18 do processo de otimização.

Em relação ao NaCl, foi observado efeito positivo na extração de BP3 e BP-12. A presença de sal na mistura de ACN: H₂O promove a imiscibilidade através de mudanças termodinâmicas. Como consequência, compostos com baixa polaridade são direcionados para a fase orgânica (acetonitrila). Além disso, o NaCl promove o efeito *salting out* diminuindo a solubilidade de proteínas que possam interferir na análise (Banerjee et al., 2007; Koesukwiwat, Sanguankaew, & Leepipatpiboon, 2008; Prestes, Friggi, Adaime, & Zanella, 2009). Entretanto, dado os baixos valores dos coeficientes obtidos no PB e a necessidade do sal no processo de extração, optamos por não incluir o NaCl no planejamento, mas fixá-lo no ponto central (2,1g).

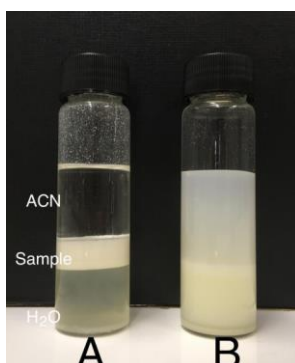
Figura 6 - Gráfico de pareto corresponde as respostas obtidas no Planejamento Plackett-Burman



Adicionalmente, a utilização de TCA foi necessária para a limpeza da amostra, devido a eficiente seletividade em que o TCA apresenta de precipitação de proteínas do soro do leite (Calvo, 2002; Vasbinder, Rollema, & de Kruif, 2003). De acordo com a figura 7, é possível analisar o efeito que o TCA causa na etapa de extração das fórmulas infantis.

O vial de letra A representa a amostra após a adição dos solventes, NaCl e TCA, por outro lado o vial de letra B corresponde a amostra que foi submetida a extração sem a adição de TCA, apresentando turbidez e coloração branca devido as proteínas da amostra não estarem precipitadas, tornando-se um possível interferente na identificação dos analitos. Vale ressaltar que os tubos ainda não foram submetidos a baixas temperaturas, indicando que o método otimizado se mostrou satisfatório para a extração dos compostos.

Figura 7 - Comparação das amostras submetidas a extração com TCA (A) e sem TCA (B)



Por fim, o volume de acetonitrila e água, bem como a quantidade de PSA (mg) foram otimizados utilizando um DCCR ($p < 0.05$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Valores das variáveis otimizadas pelo Planejamento composto central rotacional (DCCR)

	Variáveis	-1,68	-1	0	1	+1,68
X ₁	PSA (mg)	49,1	90	150	210	250,9
X ₂	ACN (mL)	4,6	6	8	10	11,4
X ₃	H ₂ O (mL)	4,6	6	8	10	11,4

A significância dos fatores foi avaliada através da análise de variância (ANOVA). Um modelo de predição sem falta de ajuste foi obtido para todos os compostos avaliados, com exceção do BP-8. Em função das diversas condições de extração propostas, a ferramenta de D&S foi utilizada para encontrar a melhor condição de extração de todos os compostos avaliados, utilizando menores quantidades de acetonitrila e de PSA.

A condição encontrada apresentou desejabilidade de 0,789. Para esse ponto, as condições de extração requerem 7,08 mL de água, 90 mg de PSA e 6 mL de ACN. A condição proposta pelo algoritmo foi validada e dados obtidos encontram-se na Tabela 4.

De acordo com os dados apresentados, os valores previstos com base na área de picos, corroboram com os obtidos experimentalmente para todos os compostos, exceto para BP-1 que apresentou área do pico acima do valor predito. Essa situação é comum no desenvolvimento de métodos de

extração multirresíduo para analitos com ampla faixa de polaridade. Considerando isso, o foco deve ser a qualidade geral dos dados, tendo em mente a sensibilidade do método.

Tabela 4 - Valores preditos pela ferramenta Derringer e Suich e obtidos experimentalmente

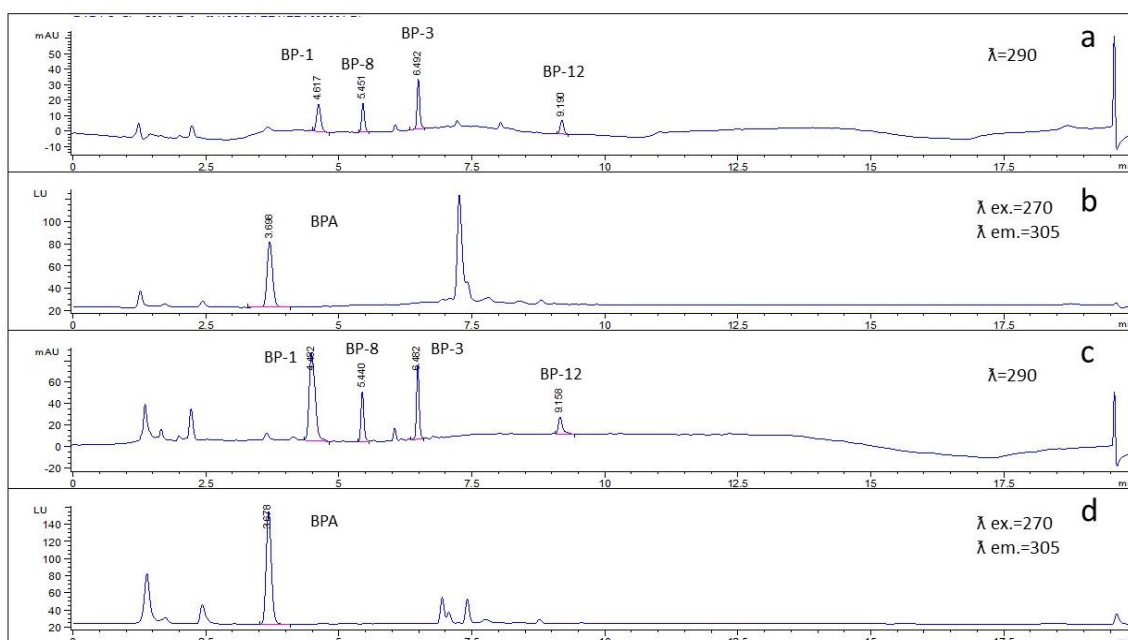
Variável	Valores preditos		SE Pred	Valores observados
	Limite inferior	Limite superior		
PSA	-1	1	-	-
Água	-1	1	-	-
Acetonitrila	-1	1	-	-
BPA	451,84	852,00	91,83	890,17±27,62
BP	90,17	338,19	58,18	322,57±12,92
BP-1	88,74	194,89	23,46	512,47±81,26
BP-3	71,07	235,88	37,72	232,88±7,61
BP-8	52,04	175,43	27,27	163,60±10,15
BP-12	41,10	102,63	14,44	71,95±3,99

O emprego do método LTP- d-SPE foi escolhido para a análise simultânea dos desreguladores endócrinos, porque proporcionou excelentes recuperações para todos os compostos, variando de 93,40% a 102,25%. Andrade, da Silva, & Caldas, (2013) validou um método para extração de micotoxinas em amostras de leite materno utilizando o procedimento de extração líquido-líquido em conjunto com o emprego de baixas temperaturas utilizando cromatografia líquida com detector de fluorescência, com este método os autores conseguiram recuperações de 57,2% a 82,3%, um pouco menores que do presente estudo. Lentza-Rizos, Avramides, & Visi (2001) analisaram quantidades de endossulfão e pesticidas da classe dos piretróides em azeite utilizando a técnica de extração líquido-líquido com partição à baixas temperaturas, os autores apresentaram taxas de recuperação que variaram de 71% a 84%. Em ambos os trabalhos os autores citam que a utilização da técnica de precipitação em baixas temperaturas diminuiu as porcentagens de recuperação, entretanto a técnica é utilizada pelos resultados satisfatórios, simplicidade e baixo custo.

O preparo de amostra utilizado no presente estudo foi otimizado pela combinação de planejamentos e análises estatísticas que contribuíram para resultados satisfatórios da metodologia analítica desenvolvida.

Em específico, a utilização da ferramenta de desejabilidade proposta por D&S auxiliou na maximização da extração simultânea dos compostos das amostras de fórmula infantil em 0,789 (78,9%), partindo dos experimentos realizados pelo DCCR. Pontos críticos foram encontrados para a realização de alguns experimentos propostos no DCCR resultando em baixas extrações dos compostos, fato observado na Figura 8 (a e b).

Figura 8 - Cromatograma de uma amostra representativa de fórmula infantil fortificada com 5 mg.kg^{-1}



(a) e (b), obtidos do ponto crítico do DCCR; (c) e (d), obtidos do ponto da desejabilidade, sendo o $\lambda = 290$ para BPs e $\lambda_{ex} = 270$ e $\lambda = 305$ referente ao BPA.

Com tempo de retenção (R_t) de 4,4, 5,4, 6,4 e 9,1, a BP-1, BP-8, BP-3 e BP-12, respectivamente, presentes no comprimento de onda de 290, e para BPA (R_t 3,6) com comprimento de onda de excitação de 270 nm e emissão em 305 nm encontram-se baixos o sinal dos picos, comparativamente observa-se na Figura 8 (c e d), no qual o sinal do pico dos compostos fortificados na amostra em 5 mg.kg^{-1} , estão claramente maiores devido a aplicação da ferramenta D&S.

Na separação simultânea de diversos analitos, são várias respostas a serem observadas, devido a necessidade de se obter resolução e separação adequadas entre os analitos e os interferentes que podem estar na matriz. A função de desejabilidade auxilia nas respostas revelando a melhor metodologia para extração de diversos compostos e consequentemente, reduzindo o número de experimentos a ser realizado. Dias, Meinhart, Pane, & Ballus (2015), utilizaram a função de desejabilidade para separação de adoçantes em diversas matrizes, no qual os autores enfatizam a importância e o sucesso do emprego da ferramenta estatística. Em outros estudos também são mostrados com êxito a utilização da técnica para melhores resoluções e extrações de analitos alvo em diversas matrizes alimentares (Meinhart, Ballus, Bruns, Pallone, & Godoy, 2011; Silva, Gonzaga, Fett, & Costa, 2019).

3.2 Validação do método

O método de limpeza utilizando baixas temperaturas e d-SPE foi validado com sucesso e os dados estão descritos na Tabela 5. A linearidade foi avaliada através das curvas analíticas obtidas para cada composto. As curvas foram avaliadas utilizando ANOVA ($p < 0.05$), observando o R^2 , a falta de ajuste e o gráfico dos resíduos, no qual os dados obtidos se apresentaram satisfatórios, com coeficientes de regressão (R^2) maiores que 0,990, além de apresentarem comportamento homocedástico. Portanto, as curvas de calibração foram utilizadas com êxito para quantificação dos desreguladores endócrinos.

Os LOQs encontrados foram 0,06 mg.kg⁻¹ para BPA, 0,3 mg.kg⁻¹ para BP, BP-3, BP-8 e BP-12 e 2 mg.kg⁻¹ para BP-1. De acordo com a ANVISA, os valores de migração específica a partir de materiais de contato com alimentos para benzofenona e bisfenol A devem ser inferiores a 0,6 mg.kg⁻¹, o que torna os dados satisfatórios para avaliação desses compostos.

A precisão do método desenvolvido foi avaliada através de valores intra e inter-dia. A precisão intra-dia foi realizada através da medida de 10 replicatas em em três níveis da curva (LOQ meio e fim), bem como a inter-dia que foram medidas 3 replicatas para os 3 níveis da curva em 3 dias diferentes, sendo o valor observado correspondente ao RSD % para ambos.

Resultados experimentais mostraram que os valores de RSD % intra-dia se encontraram na faixa de 5,53-17,68%, enquanto que, os valores inter-dia estavam entre 3,63-16,96%, menor de 20% para todos os contaminantes estudados. No que diz respeito a análises traço ou de contaminantes ou traços em alimentos, o valor de RSD aceito é de no máximo 20%, baseando-se na complexidade e presença de interferentes presentes na matriz alimentícia (Ribani, Bottoli, Collins, Jardim, & Melo, 2004). Neste trabalho, as precisões se encontraram dentro do esperado.

Com isso, um método analítico contendo seletividade e precisão satisfatórias para avaliar a ocorrência de disruptores endócrinos em fórmulas infantis foi desenvolvido com sucesso e consistiu na avaliação de dois procedimentos de limpeza, o emprego de baixas temperaturas em conjunto com a d-SPE

3.3 Ocorrência

Vinte e cinco amostras de fórmulas infantis comercializadas na cidade de Campinas foram avaliadas utilizando o método proposto, entretanto não houve a ocorrência de BPA e BPs em nenhuma das amostras estudadas. Fato semelhante foi reportado por (N. Sun et al., 2017). Por outro lado, estes dados são importantes pois asseguram a qualidade e a garantia das fórmulas infantis quanto a exposição humana frente a esses contaminantes. Além disso, os dados gerados poderão servir de suporte aos órgãos regulamentadores.

Tabela 5 - Parâmetros de validação do método em fórmulas infantis

	Equação da regressão	LOD (mg.kg ⁻¹)	LOQ (mg.kg ⁻¹)	Concentração (mg.kg ⁻¹)	REC (%)	Precisão intra-dia	Precisão inter-dia
				0,06	99,57	17,68	16,96
BPA	$y = 1,5948x + 0,049$	0,02	0,06	6	100,74	6,81	8,02
				12	106,45	9,66	7,59
				0,3	94,25	16,99	8,43
BP	$y = 1,5948x + 0,049$	0,1	0,3	6	95,76	5,53	8,27
				12	97,93	10,72	8,91
				2	96,01	9,68	10,03
BP-1	$y = 0,4796x - 0,0444$	0,5	2	6	84,5	8,71	3,63
				12	99,67	7,91	6,57
				0,3	101,13	9,44	14,27
BP-3	$y = 0,3237x - 0,015$	0,1	0,3	6	98,07	6,12	9,16
				12	104,08	9,54	7,75
				0,3	96,12	14,45	15,22
BP-8	$y = 0,2639x + 0,0111$	0,1	0,3	6	101,58	6,82	7,52
				12	100,88	8,54	7,35
				0,3	58,9	9,88	12,46
BP-12	$y = 0,1476x + 0,0054$	0,1	0,3	6	54,59	6,96	13,26
				12	52,38	10,26	9,22

4 CONCLUSÃO

Neste trabalho, um planejamento Plackett-Burman seguido de um planejamento composto central rotacional e a utilização da função de desejabilidade de Derringer e Suich foram aplicados com êxito para a otimização e validação de um método analítico, visando a ocorrência de cinco contaminantes em fórmulas infantis por HPLC-DAD-FLD. O Planejamento Experimental contribuiu para diminuir a geração de resíduos, bem como de custos finais em torno do desenvolvimento do método pelo fato de haver uma redução do número de experimentos que foram realizados. A técnica de extração e limpeza empregando partição em baixas temperaturas em conjunto com a d-SPE é relatada pela primeira vez no presente artigo, trazendo originalidade ao projeto e resultou em dados confiáveis. O método foi de fácil execução fornecendo precisão (RSD <20%) em condições de repetibilidade e reprodutibilidade intralaboratorial, recuperações aceitáveis e LOQs satisfatórios (0,06, 0,3 e 2 mg.kg⁻¹). O método foi aplicado em 25 amostras de fórmulas infantis, entretanto não houve ocorrência de nenhum dos contaminantes estudados. Sendo assim, os valores estão menores que os recomendados tanto para ingestão diária quanto para migração dos contaminantes em alimentos, portanto, a análise instrumental de alimentos é imprescindível para garantir a qualidade e segurança de alimentos, principalmente destinados a bebês.

FINANCIAMENTO/ AGÊNCIA DE FOMENTO

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Brasil – Código de Financiamento 001, Processo n°. 88882.329526/2019-01.

REFERÊNCIAS

- Anadón, A., Bell, D., Binderup, M., Bursch, W., Castle, L., Crebelli, R., ... Wölfle, D. (2009). Toxicological evaluation of benzophenone Scientific Opinion of the Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF) Question N° EFSA-Q-2009-411 Adopted on 14 May 2009. *European Food Safety Authority*, 1–30.
- Anderson, W. A. C., & Castle, L. (2003). Benzophenone in cartonboard packaging materials and the factors that influence its migration into food. *Food Additives and Contaminants*, 20(6), 607–618. <https://doi.org/10.1080/0265203031000109486>
- Andrade, P. D., da Silva, J. L. G., & Caldas, E. D. (2013). Simultaneous analysis of aflatoxins B1, B2, G1, G2, M1 and ochratoxin A in breast milk by high-performance liquid chromatography/fluorescence after liquid-liquid extraction with low temperature purification (LLE-LTP). *Journal of Chromatography A*, 1304, 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.06.049>
- Banerjee, K., Oulkar, D. P., Dasgupta, S., Patil, S. B., Patil, S. H., Savant, R., & Adsule, P. G. (2007). Validation and uncertainty analysis of a multi-residue method for pesticides in grapes using ethyl acetate extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1173(1–2), 98–109. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.10.013>
- BBC a. (2018). *Contra degradação dos recifes de coral, Havaí quer regular protetores solares*. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/ger>>.
- BBCb. (2018). *Coral: Palau to ban sunscreen products to protect reefs*. <<https://www.bbc.com/news/science-environment-4604>>.
- Brasil. (2009). *Saúde da criança: nutrição infantil: aleitamento materno e alimentação complementar*.
- Brasil. (2011). *Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 41, de 16 de Setembro de 2011*.
- Cabrera, L. da C., Martins, M. L., Primel, E. G., Prestes, O. D., Adaime, M. B., & Zanella, R. (2012). Extração em Fase Sólida Dispersiva na determinação de resíduos e contaminantes em alimentos. *Scientia Chromatographica*, 4(3), 227–240. <https://doi.org/10.4322/sc.2012.013>
- Calvo, M. M. (2002). Influence of fat, heat treatments and species on milk rennet clotting properties and glycomacropeptide formation. *Eur Food Res Technol*, 182–185. <https://doi.org/10.1007/s00217-001-0445-2>
- Derringer, G., & Suich, R. (1980). Simultaneous Optimization of Several Response Variables. *Journal of Quality Technology*, 12(4), 214–219. <https://doi.org/10.1080/00224065.1980.11980968>
- Dias, C. B., Meinhart, A. D., Pane, D. Q., & Ballus, C. A. (2015). Multivariate Optimisation and Validation of a Method for the Separation of Five Artificial Sweeteners by UPLC-DAD in Nine Food Matrices. *Food Anal. Methods*, 8,

- 1824–1835. <https://doi.org/10.1007/s12161-014-0056-8>
- EU. (2011). Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food. *Official Journal of the European Union*.
- Ferey, L., Delaunay, N., Rutledge, D. N., Huertas, A., Raoul, Y., Gareil, P., & Vial, J. (2013). Use of response surface methodology to optimize the simultaneous separation of eight polycyclic aromatic hydrocarbons by capillary zone electrophoresis with laser-induced fluorescence detection. *Journal of Chromatography A*, 1302, 181–190. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2013.06.027>
- Goulart, S. M., de Queiroz, M. E. L. R., Neves, A. A., & de Queiroz, J. H. (2008). Low-temperature clean-up method for the determination of pyrethroids in milk using gas chromatography with electron capture detection. *Talanta*, 75, 1320–1323. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.01.058>
- Gundert-remy, U., Bodin, J., Bosetti, C., Fitzgerald, R., Hanberg, A., Hooijmans, C., ... Castoldi, A. F. (2017). Draft Bisphenol A (BPA) hazard assessment protocol. *EFSA*, 1–58. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.20YY.EN-NNNN>
- Jia, W., Chu, X., Ling, Y., Huang, J., & Chang, J. (2014). Multi-mycotoxin analysis in dairy products by liquid chromatography coupled to quadrupole orbitrap mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1345, 107–114. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2014.04.021>
- Kinsella, B., O'Mahony, J., Malone, E., Moloney, M., Cantwell, H., Furey, A., & Danaher, M. (2009). Current trends in sample preparation for growth promoter and veterinary drug residue analysis. *Journal of Chromatography A*, 1216, 7977–8015. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.09.005>
- Koesukwiwat, U., Lehotay, S. J., Mastovska, K., Dorweiler, K. J., & Leepipatpiboon, N. (2010). Extension of the QuEChERS method for pesticide residues in cereals to flaxseeds, peanuts, and doughs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(10), 5950–5958. <https://doi.org/10.1021/jf902988b>
- Koesukwiwat, U., Sanguankaew, K., & Leepipatpiboon, N. (2008). Rapid determination of phenoxy acid residues in rice by modified QuEChERS extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 626(1), 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.07.034>
- Lentza-Rizos, C., Avramides, E. J., & Visi, E. (2001). Determination of residues of endosulfan and five pyrethroid insecticides in virgin olive oil using gas chromatography with electron-capture detection. *Journal of Chromatography A*, 921(2), 297–304. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(01\)00874-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)00874-3)
- Łozowicka, B., Rutkowska, E., & Jankowska, M. (2017). Influence of QuEChERS modifications on recovery and matrix effect during the multi-residue pesticide analysis in soil by GC/MS/MS and GC/ECD/NPD. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(8), 7124–7138. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-8334-1>
- Meinhart, A. D., Ballus, C. A., Bruns, R. E., Pallone, J. A. L., & Godoy, H. T.

- (2011). Chemometrics optimization of carbohydrate separations in six food matrices by micellar electrokinetic chromatography with anionic surfactant. *Talanta*, 85(1), 237–244. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2011.03.056>
- Montagner, C. C., Vidal, C., & Acayaba, R. D. (2017). Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: Cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. *Química Nova*, 40(9), 1094–1110. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170091>
- Muniategui-lorenzo, S., & L, P. (2017). Analytica Chimica Acta Trends in analytical methodologies for the determination of alkylphenols and bisphenol A in water samples. *Analytica Chimica Acta*, 962, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.01.035>
- Narenderan, S. T., Meyyanathan, S. N., Karri, V. V. S. R., Babu, B., & Chintamaneni, P. (2019). Multivariate response surface methodology assisted modified QuEChERS extraction method for the evaluation of organophosphate pesticides in fruits and vegetables cultivated in Nilgiris, South India. *Food Chemistry*, 300(July), 125188. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125188>
- Noonan, G. O., Ackerman, L. K., & Begley, T. H. (2011). Concentration of bisphenol a in highly consumed canned foods on the U.S. market. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(13), 7178–7185. <https://doi.org/10.1021/jf201076f>
- Oliveira, W. da S., Monsalve, J. O., Nerin, C., Padula, M., & Godoy, H. T. (2020). Characterization of odorants from baby bottles by headspace solid phase microextraction coupled to gas chromatography-olfactometry-mass spectrometry. *Talanta*, 207(May 2019), 120301. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120301>
- Payá, P., Anastassiades, M., Mack, D., Sigalova, I., Tasdelen, B., Oliva, J., & Barba, A. (2007). Analysis of pesticide residues using the Quick Easy Cheap Effective Rugged and Safe (QuEChERS) pesticide multiresidue method in combination with gas and liquid chromatography and tandem mass spectrometric detection. *Anal Bioanal Chem*, 1697–1714. <https://doi.org/10.1007/s00216-007-1610-7>
- Petrarca, M. H., Fernandes, J. O., Godoy, H. T., & Cunha, S. C. (2017). Determination of Polyamines in Baby Food by Gas Chromatography-Mass Spectrometry: Optimization of Extraction and Microwave-Assisted Derivatization Using Response Surface Methodology. *Food Anal. Methods*, 3548–3557. <https://doi.org/10.1007/s12161-017-0918-y>
- Pinho, G. P., Neves, A. A., de Queiroz, M. E. L. R., & Silvério, F. O. (2010). Optimization of the liquid-liquid extraction method and low temperature purification (LLE-LTP) for pesticide residue analysis in honey samples by gas chromatography. *Food Control*, 21, 1307–1311. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2010.03.006>
- Prestes, O. D., Friggi, C. A., Adaime, M. B., & Zanella, R. (2009). QuEChERS - Um método moderno de preparo de amostra para determinação multirresíduo de pesticidas em alimentos por métodos cromatográficos

- acoplados à espectrometria de massas. *Química Nova*, 32(6), 1620–1634. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000600046>
- Rego, E. C. P. do G., Freitas, E. de, Santos, A. L. M. dos, Mothé, E. de S. M., Rodrigues, J. M., & Netto, A. D. P. (2015). The validation of a new high throughput method for determination of chloramphenicol in milk using liquid – liquid extraction with low temperature. *Analytical Methods*, 7, 4699–4707. <https://doi.org/10.1039/c5ay00361j>
- Ribani, M., Bottoli, C. B. G., Collins, C. H., Jardim, I. C. S. F., & Melo, L. F. C. (2004). Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. *Química Nova*, 27(5), 771–780.
- Silva, B. da, Gonzaga, V., Fett, R., & Costa, A. C. O. (2019). Simplex-centroid design and Derringer's desirability function approach for simultaneous separation of phenolic compounds from Mimosa scabrella Benth honeydew honeys by HPLC/DAD. *Journal of Chromatography A*, 1585, 182–191. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2018.11.072>
- Sobhanzadeh, E., & Nemati, K. (2013). Liquid-Liquid Extraction / Low-Temperature Purification (LLE / LTP) Followed by Dispersive Solid-Phase Extraction (d-SPE) Cleanup for Multiresidue Analysis in Palm Oil by LC-QTOF-MS. *Journal of Chemistry*, 2013.
- Sun, N., Guo, Q., & Ou, J. Bin. (2017). Simultaneous determination of endogenous hormones and exogenous contaminants in infant formula powdered milk by salting-out assisted liquid-liquid extraction combined with solid-phase extraction purification and UPLC-MS/MS. *Analytical Methods*, 9(43), 6177–6185. <https://doi.org/10.1039/c7ay02038d>
- Tondera, K., Blecken, G.-T., Chazarenc, F., & Tanner, C. C. (2018). *Ecotechnologies for the Treatment of Variable Stormwater and Wastewater Flows*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-70013-7>
- Vasbinder, A. J., Rollema, H. S., & de Kruif, C. G. (2003). Impaired Rennetability of Heated Milk; Study of Enzymatic Hydrolysis and Gelation Kinetics. *Journal of Dairy Science*, 86(5), 1548–1555. [https://doi.org/10.3168/JDS.S0022-0302\(03\)73740-0](https://doi.org/10.3168/JDS.S0022-0302(03)73740-0)
- Xavier, T. M. R. (2011). *Mineralização de timol e bisfenol-A via ozônio, radiação ultravioleta e peróxido de hidrogênio*. Universidade de São Paulo, São Paulo,.

CONCLUSÃO GERAL

Nos últimos anos, a presença de contaminantes emergentes no ambiente, em especial, os DEs, representou uma questão muito importante para a saúde animal e humana devido as diversas fontes de exposição existentes, sendo a ingestão de alimentos uma das mais importantes formas de contaminação. Consequentemente, a necessidade de técnicas analíticas sensíveis e rápidas para a análise de desreguladores endócrinos em produtos alimentícios tornou-se um desafio. Este trabalho destacou o efeito que alguns DEs de maior relevância podem causar na saúde humana e animal, estando presentes no cotidiano dos seres humanos, além de enfatizar os principais métodos de extração, detecção e quantificação destes compostos, além da realização de um estudo de ocorrência de BPA e BPs em fórmulas infantis.

O progresso atual nas metodologias de preparo de amostras e sistemas de detecção permitiu adquirir limites de sensibilidade e melhorar a versatilidade na análise de diferentes tipos de contaminantes em matrizes alimentares complexas. Além disso, com a crescente automatização das técnicas, o tempo se torna reduzido e a confiabilidade dos resultados é acrescida. É dever da comunidade científica, por meio de pesquisas, fornecer informações aos órgãos regulamentadores que posteriormente serão repassados a sociedade sobre a presença destes contaminantes em alimentos. Com isso, medidas cabíveis serão empregadas para a minimização dos potenciais danos que os DEs podem causar para o homem e o ambiente.

REFERÊNCIAS

- Adenuga, A. A., Ayinuola, O., Adejuyigbe, E. A., & Ogunfowokan, A. O. (2020). Biomonitoring of phthalate esters in breast-milk and urine samples as biomarkers for neonates' exposure, using modified quechers method with agricultural biochar as dispersive solid-phase extraction absorbent. *Microchemical Journal*, 152, 104277. <https://doi.org/10.1016/J.MICROC.2019.104277>
- Albero, B., Pérez, R. A., Sánchez-Brunete, C., & Tadeo, J. L. (2012). Occurrence and analysis of parabens in municipal sewage sludge from wastewater treatment plants in Madrid (Spain). *Journal of Hazardous Materials*, 239–240, 48–55. <https://doi.org/10.1016/J.JHAZMAT.2012.05.017>
- Anadón, A., Bell, D., Binderup, M., Bursch, W., Castle, L., Crebelli, R., ... Wölfle, D. (2009). Toxicological evaluation of benzophenone Scientific Opinion of the Panel on food contact materials , enzymes , flavourings and processing aids (CEF) Question N ° EFSA-Q-2009-411 Adopted on 14 May 2009. *European Food Safety Authority*, 1–30.
- Anderson, W. A. C., & Castle, L. (2003). Benzophenone in cartonboard packaging materials and the factors that influence its migration into food. *Food Additives and Contaminants*, 20(6), 607–618. <https://doi.org/10.1080/0265203031000109486>
- Andrade, P. D., da Silva, J. L. G., & Caldas, E. D. (2013). Simultaneous analysis of aflatoxins B1, B2, G1, G2, M1 and ochratoxin A in breast milk by high-performance liquid chromatography/fluorescence after liquid-liquid extraction with low temperature purification (LLE-LTP). *Journal of Chromatography A*, 1304, 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.06.049>
- Antignac, J.-P., Courant, F., & Le Bizec, B. (2009). Advances in chromatography coupled to mass spectrometry-related techniques for analysis of endocrine disruptors in food. *Endocrine-Disrupting Chemicals in Food*, 149–182. <https://doi.org/10.1533/9781845695743.2.149>
- Aparicio, I., Martín, J., Abril, C., Santos, J. L., & Alonso, E. (2018). Determination of household and industrial chemicals, personal care products and hormones in leafy and root vegetables by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1533, 49–56. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2017.12.011>
- Araújo, J. P., Podratz, P. L., Merlo, E., Sarmiento, I., Costa, C. S., Santamaria, M. O., ... Graceli, J. B. (2018). Organotin exposure and vertebrate Reproduction: A Review. *Frontiers in Endocrinology*, 9(March), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00064>
- Aristiawan, Y., Aryana, N., Putri, D., & Styarini, D. (2015). Analytical Method Development for Bisphenol a in Tuna by Using High Performance Liquid Chromatography-UV. *Procedia Chemistry*, 16, 202–208. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2015.12.042>
- Asimakopoulos, A. G., Wang, L., Thomaidis, N. S., & Kannan, K. (2014). A multi-

- class bioanalytical methodology for the determination of bisphenol A diglycidyl ethers, p-hydroxybenzoic acid esters, benzophenone-type ultraviolet filters, triclosan, and triclocarban in human urine by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1324, 141–148. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2013.11.031>
- Azzouz, A., Kailasa, S. K., Lee, S. S., Rascón, A. J., Ballesteros, E., Zhang, M., & Kim, K.-H. (2018). Review of nanomaterials as sorbents in solid-phase extraction for environmental samples. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 108, 347–369. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2018.08.009>
- Baghel, U. S., Singh, A., Singh, D., & Sinha, M. (2017). Application of Mass Spectroscopy in Pharmaceutical and Biomedical Analysis. In *Spectroscopic Analyses - Developments and Applications* (pp. 105–121). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/57353>
- Bailin, P., Byrne, M., Lewis, S., & Liroff, R. (2008). Public Awareness Drives Market for Safer Alternatives: Bisphenol A Market Analysis Report. *Investor Environmental Health Network*, (May), 1–37.
- Banerjee, K., Oulkar, D. P., Dasgupta, S., Patil, S. B., Patil, S. H., Savant, R., & Adsule, P. G. (2007). Validation and uncertainty analysis of a multi-residue method for pesticides in grapes using ethyl acetate extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1173(1–2), 98–109. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.10.013>
- Barker, S. A. (2007). Matrix solid phase dispersion (MSPD). *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 70, 151–162. <https://doi.org/10.1016/j.jbbm.2006.06.005>
- BBC a. (2018). *Contra degradação dos recifes de coral, Havaí quer regular protetores solares*. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/ger>>.
- BBCb. (2018). *Coral: Palau to ban sunscreen products to protect reefs*. <<https://www.bbc.com/news/science-environment-4604>>.
- Bernardo, P., Navas, S., Murata, L., & Alcântara, M. R. (2015). Bisfenol A: o uso em embalagens para alimentos, exposição e toxicidade - uma Revisão. *Revista Do Instituto Adolfo Lutz*, 74(1), 1–11.
- Beserra, M. R., Schiavini, J. D. A., Rodrigues, W. C., & Pereira, C. D. S. S. (2012). O Bisfenol A: Sua Utilização e a Atual Polêmica em Relação aos Possíveis Danos à Saúde Humana. *TECCEN*, 5(1), 37–46. <https://doi.org/10.21727/teccen.v5i1.478>
- Bila, D. M., & Dezotti, M. (2007). Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. *Química Nova*, 30(3), 651–666.
- Błędzka, D., Gromadzińska, J., & Wąsowicz, W. (2014). Parabens. From environmental studies to human health. *Environment International*, 67, 27–42. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2014.02.007>
- Boberg, J., Taxvig, C., Christiansen, S., & Hass, U. (2010). Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reproductive Toxicology*, 30(2), 301–312.

<https://doi.org/10.1016/J.REPROTOX.2010.03.011>

- Brasil. (2009). *Saúde da criança: nutrição infantil: aleitamento materno e alimentação complementar*.
- Brasil. (2011). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 41, de 16 de Setembro de 2011*.
- Brausch, J. M., & Rand, G. M. (2011). A review of personal care products in the aquatic environment: Environmental concentrations and toxicity. *Chemosphere*, 82(11), 1518–1532. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2010.11.018>
- Broeder, M. J. Den, Moester, M. J. B., Kamstra, J. H., Cenijn, P. H., & Legler, J. (2017). Altered Adipogenesis in Zebrafish Larvae Following High Fat Diet and Chemical Exposure Is Visualised by Stimulated Raman Scattering Microscopy. *International Journal of Molecular Sciences*, 18. <https://doi.org/10.3390/ijms18040894>
- Broniowska, Ż., Ślusarczyk, J., Starek-Świechowicz, B., Trojan, E., Pomierny, B., Krzyżanowska, W., ... Budziszewska, B. (2018). The effect of dermal benzophenone-2 administration on immune system activity, hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity and hematological parameters in male Wistar rats. *Toxicology*, 402–403, 1–8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.04.002>
- Brugnera, M. (2009). *Eletroanálise e oxidação fotoeletrocatalítica dos disruptores endócrinos bisfenol A e nonilfenol sobre eletrodo de nanotubos de “TI’/TI”O IND.2’ auto-organizados*. Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, Araraquara.
- Bugey, A., Janin, Y., Edder, P., & Bieri, S. (2013). Targeted multidimensional gas chromatography using a heart-cutting device and cryogenic focusing for the determination of benzophenone derivatives in foodstuffs. *Anal Bioanal Chem*, 4177–4185. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-6808-2>
- Cabrera-peralta, J., & Peña-Alvarez, A. (2018). Simple method for the determination of personal care product ingredients in lettuce by ultrasound-assisted extraction combined with solid-phase microextraction followed by GC – MS. *Journal of Separation Science*, 41(10), 2105–2304. <https://doi.org/10.1002/jssc.201701244>
- Cabrera, L. da C., Martins, M. L., Primel, E. G., Prestes, O. D., Adaime, M. B., & Zanella, R. (2012). Extração em Fase Sólida Dispersiva na determinação de resíduos e contaminantes em alimentos. *Scientia Chromatographica*, 4(3), 227–240. <https://doi.org/10.4322/sc.2012.013>
- Calvo, M. M. (2002). Influence of fat , heat treatments and species on milk rennet clotting properties and glycomacropeptide formation. *Eur Food Res Technol*, 182–185. <https://doi.org/10.1007/s00217-001-0445-2>
- Carabias-Martínez, R., Rodríguez-Gonzalo, E., Revilla-Ruiz, P., & Hernández-Méndez, J. (2005). Pressurized liquid extraction in the analysis of food and biological samples. *Journal of Chromatography A*, 1089, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.06.072>

- Casado, N., Pérez-Quintanilla, D., Morante-Zarcero, S., & Sierra, I. (2017). Current development and applications of ordered mesoporous silicas and other sol–gel silica-based materials in food sample preparation for xenobiotics analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 88, 167–184. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2017.01.001>
- Che, D., Cheng, J., Ji, Z., Zhang, S., Li, G., Sun, Z., & You, J. (2017). Recent advances and applications of polydopamine-derived adsorbents for sample pretreatment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 97, 1–14. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2017.08.002>
- Chen, C., Chen, L., Huang, Q., Chen, Z., & Zhang, W. (2019). Organotin contamination in commercial and wild oysters from China: Increasing occurrence of triphenyltin. *Science of the Total Environment*, 650, 2527–2534. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.310>
- Cheng, H. N., & Neiss, T. G. (2012). Solution NMR Spectroscopy of Food Polysaccharides. *Polymer Reviews*, 52(May), 81–114. <https://doi.org/10.1080/15583724.2012.668154>
- Cohn, B. A., Terry, M., Plumb, M., & Cirillo, P. M. (2012). Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. *Breast Cancer Res Treat*, 267–275. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2257-4>
- Cox, P. J., Kechagias, D., & Kelly, O. (2008). Conformations of substituted benzophenones. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 64(2), 206–216. <https://doi.org/10.1107/S0108768108000232>
- Cunha, S. C., Almeida, C., Mendes, E., & Fernandes, J. O. (2011). Simultaneous determination of bisphenol A and bisphenol B in beverages and powdered infant formula by dispersive liquid – liquid micro- extraction and heart-cutting multidimensional gas chromatography-mass spectrometry. *Food Additives and Contaminants*, 0049. <https://doi.org/10.1080/19440049.2010.542551>
- Cunha, S. C., Cunha, C., Ferreira, A. R., & Fernandes, J. O. (2012). Determination of bisphenol A and bisphenol B in canned seafood combining QuEChERS extraction with dispersive liquid – liquid microextraction followed by gas chromatography – mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*, 404, 2453–2463. <https://doi.org/10.1007/s00216-012-6389-5>
- Derringer, G., & Suich, R. (1980). Simultaneous Optimization of Several Response Variables. *Journal of Quality Technology*, 12(4), 214–219. <https://doi.org/10.1080/00224065.1980.11980968>
- Dewalque, L., Pirard, C., Dubois, N., & Charlier, C. (2014). Simultaneous determination of some phthalate metabolites, parabens and benzophenone-3 in urine by ultra high pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 949–950, 37–47. <https://doi.org/10.1016/J.JCHROMB.2014.01.002>
- Dias, C. B., Meinhardt, A. D., Pane, D. Q., & Ballus, C. A. (2015). Multivariate Optimisation and Validation of a Method for the Separation of Five Artificial Sweeteners by UPLC-DAD in Nine Food Matrices. *Food Anal. Methods*, 8,

- 1824–1835. <https://doi.org/10.1007/s12161-014-0056-8>
- Doerge, D. R., Twaddle, N. C., Vanlandingham, M., Brown, R. P., & Fisher, J. W. (2011). Distribution of bisphenol A into tissues of adult, neonatal, and fetal Sprague-Dawley rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 255(3), 261–270. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.07.009>
- Drabova, L., Pulkrabova, J., Kalachova, K., Tomaniova, M., Kocourek, V., & Hajslova, J. (2013). Polycyclic aromatic hydrocarbons and halogenated persistent organic pollutants in canned fish and seafood products : smoked versus non-smoked products. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 30(3), 515–527. <https://doi.org/10.1080/19440049.2012.755645>
- Dreolin, N., Aznar, M., Moret, S., & Nerin, C. (2019). Development and validation of a LC–MS/MS method for the analysis of bisphenol a in polyethylene terephthalate. *Food Chemistry*, 274(July 2018), 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.08.109>
- Dualde, P., Pardo, O., Corpas-Burgos, F., Kuligowski, J., Gormaz, M., Vento, M., ... Yusà, V. (2020). Biomonitoring of parabens in human milk and estimated daily intake for breastfed infants. *Chemosphere*, 240, 124829. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2019.124829>
- Dualde, P., Pardo, O., F. Fernández, S., Pastor, A., & Yusà, V. (2019). Determination of four parabens and bisphenols A, F and S in human breast milk using QuEChERS and liquid chromatography coupled to mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 1114–1115, 154–166. <https://doi.org/10.1016/J.JCHROMB.2019.03.004>
- EFSA. (2004). Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to tertiary-Butylhydroquinone (TBHQ). *EFSA Journal*, 2(10), 84. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2004.84>
- EU. (2011). Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food. *Official Journal of the European Union*.
- Farajzadeh, M. A., Yadeghari, A., & Khoshmaram, L. (2018). Magnetic solid phase extraction using Fe₃O₄@SiO₂@C₈ nanoparticles performed in a narrow-bore tube followed by dispersive liquid–liquid microextraction for extraction and preconcentration of nine pesticides. *Royal Society of Chemistry*, 42, 6215–6224. <https://doi.org/10.1039/c8nj00501j>
- Ferey, L., Delaunay, N., Rutledge, D. N., Huertas, A., Raoul, Y., Gareil, P., & Vial, J. (2013). Use of response surface methodology to optimize the simultaneous separation of eight polycyclic aromatic hydrocarbons by capillary zone electrophoresis with laser-induced fluorescence detection. *Journal of Chromatography A*, 1302, 181–190. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2013.06.027>
- Fernandes, A., Natércia, F. B., Mateus, N., & Freitas, V. (2015). A study of anthocyanin self-association by NMR spectroscopy. *Royal Society of Chemistry*, 39, 2602–2611. <https://doi.org/10.1039/c4nj02339k>

- Fernandez, M. A. (2019). Populations Collapses in Marine Invertebrates Due to Endocrine Disruption : A Cause for Concern ? *Frontiers in Endocrinology*, 10(October), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00721>
- Filho, R. W. R., Luvizotto-Santos, R., & Vieira, E. M. (2007). Poluentes Emergentes como Desreguladores Endócrinos. *Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology*, 2(3), 283–288. <https://doi.org/10.5132/jbse.2007.03.012>
- Filippou, O., Deliyanni, E. A., & Samanidou, V. F. (2017). Fabrication and evaluation of magnetic activated carbon as adsorbent for ultrasonic assisted magnetic solid phase dispersive extraction of bisphenol A from milk prior to high performance liquid chromatographic analysis with ultraviolet detection. *Journal of Chromatography A*, 1479, 20–31. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2016.12.002>
- Fischnaller, M., Bakry, R., & Bonn, G. K. (2016). A simple method for the enrichment of bisphenols using boron nitride. *Food Chemistry*, 194, 149–155. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2015.07.117>
- Flint, S., Markle, T., Thompson, S., & Wallace, E. (2012). Bisphenol A exposure, effects, and policy: A wildlife perspective. *Journal of Environmental Management*, 104, 19–34. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2012.03.021>
- Fontana, A. R., Camargo, A., Martinez, L. D., & Altamirano, J. C. (2011). Dispersive solid-phase extraction as a simplified clean-up technique for biological sample extracts. Determination of polybrominated diphenyl ethers by gas chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1218(18), 2490–2496. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2011.02.058>
- Fontenele, E. G., Martins, M. R., Quidute, A. R. P., & Montenegro, J. R. M. (2010). Contaminantes ambientais e os interferentes endócrinos. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 54(1), 6–16.
- Gallart-Ayala, H., Núñez, O., Moyano, E., & Galceran, M. T. (2011). Analysis of UV ink photoinitiators in packaged food by fast liquid chromatography at sub-ambient temperature coupled to tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1218(3), 459–466. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2010.11.054>
- Gallo, P., Di Marco Pisciotano, I., Esposito, F., Fasano, E., Scognamiglio, G., Mita, G. D., & Cirillo, T. (2017). Determination of BPA, BPB, BPF, BADGE and BFDGE in canned energy drinks by molecularly imprinted polymer cleaning up and UPLC with fluorescence detection. *Food Chemistry*, 220, 406–412. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2016.10.005>
- García-Córcoles, M. T., Cipa, M., Rodríguez-Gómez, R., Rivas, A., Olea-Serrano, F., Vílchez, J. L., & Zafra-Gómez, A. (2018). Determination of bisphenols with estrogenic activity in plastic packaged baby food samples using solid-liquid extraction and clean-up with dispersive sorbents followed by gas chromatography tandem mass spectrometry analysis. *Talanta*, 178(April 2017), 441–448. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.09.067>

- Gore, A., Crews, D., Doan, L., Merrill, M., Patisaul, H., & Zota, A. (2014). Introduction to endocrine disrupting chemicals (EDCs)- A guide for publication interest organizations and policy-makers. *Endocrine Society*, 32(10), 462–468.
- Goulart, S. M., de Queiroz, M. E. L. R., Neves, A. A., & de Queiroz, J. H. (2008a). Low-temperature clean-up method for the determination of pyrethroids in milk using gas chromatography with electron capture detection. *Talanta*, 75(5), 1320–1323. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.01.058>
- Goulart, S. M., de Queiroz, M. E. L. R., Neves, A. A., & de Queiroz, J. H. (2008b). Low-temperature clean-up method for the determination of pyrethroids in milk using gas chromatography with electron capture detection. *Talanta*, 75, 1320–1323. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.01.058>
- Gru, F., & Blumberg, B. (2006). Environmental Obesogens: Organotins and Endocrine Disruption via Nuclear Receptor Signaling. *Endocrinology*, 147(6), 50–55. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1129>
- Gu, Y., Yu, X., Peng, J., Chen, S., Zhong, Y., Yin, D., & Hu, X. (2014). Simultaneous solid phase extraction coupled with liquid chromatography tandem mass spectrometry and gas chromatography tandem mass spectrometry for the highly sensitive determination of 15 endocrine disrupting chemicals in seafood. *Journal of Chromatography B*, 965, 164–172. <https://doi.org/10.1016/J.JCHROMB.2014.06.024>
- Guedes, T. D. J., Heleno, F. F., Amaral, M. D. O., Pinto, N. A. V. D., Queiroz, M. E. L. R., SILVA, D. F. da S., & Silva, A. A. (2014). A Simple and Efficient Method Employing Solid-Liquid Extraction with Low-Temperature Partitioning for the Determination/Monitoring of Pesticide Residues in Strawberries by GC/ECD. *J Braz Chem Soc*, 25(8), 1520–1527.
- Guerald, C. C. T. (2014). *degradação do bisfenol-a na presença de ácido tioglicólico: estudo da influência dos parâmetros de processo em reator batelada com recirculação empregando-se o processo foto-fenton*. Centro Universitário do Instituto de Mauá de Tecnologia, São Caetano do Sul.
- Gundert-remy, U., Bodin, J., Bosetti, C., Fitzgerald, R., Hanberg, A., Hooijmans, C., ... Castoldi, A. F. (2017). Draft Bisphenol A (BPA) hazard assessment protocol. *EFSA*, 1–58. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.20YY.EN-NNNN>
- Guo, Y., & Kannan, K. (2012). Challenges encountered in the analysis of phthalate esters in foodstuffs and other biological matrices. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 404(9), 2539–2554. <https://doi.org/10.1007/s00216-012-5999-2>
- Guo, Z., Wang, S., Wei, D., Wang, M., Zhang, H., Gai, P., & Duan, J. (2010). Development and application of a method for analysis of phthalates in ham sausages by solid-phase extraction and gas chromatography–mass spectrometry. *Meat Science*, 84(3), 484–490. <https://doi.org/10.1016/J.MEATSCI.2009.10.002>
- Habila, M. A., ALOthman, Z. A., El-Toni, A. M., Labis, J. P., & Soylak, M. (2016). Synthesis and application of Fe₃O₄@SiO₂@TiO₂ for photocatalytic

- decomposition of organic matrix simultaneously with magnetic solid phase extraction of heavy metals prior to ICP-MS analysis. *Talanta*, 154, 539–547. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2016.03.081>
- Huimei, C., Shuilin, J., Juzhou, Z., Guangzhi, S., Gushuai, T., Chuanyi, P., ... Wan, X. (2017). Determination of 11 photoinitiators and their migration into tea and milk by gas chromatography-tandem mass spectrometry (MSPD-GC-MS/MS). *Analytical Methods*, 9(20). <https://doi.org/10.1039/c7ay00156h>
- Ibrahim, N., Osman, R., Abdullah, A., & Saim, N. (2014). Determination of Phthalate Plasticisers in Palm Oil Using Online Solid Phase Extraction-Liquid Chromatography (SPE-LC). *Journal of Chemistry*, 2014.
- Jakimska, A., Huerta, B., Bargańska, Ż., Kot-Wasik, A., Rodríguez-Mozaz, S., & Barceló, D. (2013a). Development of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry procedure for determination of endocrine disrupting compounds in fish from Mediterranean rivers. *Journal of Chromatography A*, 1306, 44–58. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2013.07.050>
- Jakimska, A., Huerta, B., Bargańska, Ż., Kot-Wasik, A., Rodríguez-Mozaz, S., & Barceló, D. (2013b). Development of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry procedure for determination of endocrine disrupting compounds in fish from Mediterranean rivers. *Journal of Chromatography A*, 1306, 44–58. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2013.07.050>
- JECFA. (2006). Evaluation of certain food additives and contaminants. *International Programme on Chemical Safety–World Health Organization–Geneva*, 47, 420–555.
- Jia, W., Chu, X., Ling, Y., Huang, J., & Chang, J. (2014a). Analysis of phthalates in milk and milk products by liquid chromatography coupled to quadrupole Orbitrap high-resolution mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1362, 110–118. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2014.08.030>
- Jia, W., Chu, X., Ling, Y., Huang, J., & Chang, J. (2014b). Multi-mycotoxin analysis in dairy products by liquid chromatography coupled to quadrupole orbitrap mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1345, 107–114. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2014.04.021>
- Journal Oficial da União Europeia. (2011). Regulamento (UE) N° 10/2011 da Comissão. *European Commission*, 1–89.
- Jurewicz, J., & Hanke, W. (2011). Exposure to phthalates: Reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 24(2), 115–141. <https://doi.org/10.2478/s13382-011-0022-2>
- Karlsson, R., Pol, E., & Frostell, Å. (2016). Comparison of surface plasmon resonance binding curves for characterization of protein interactions and analysis of screening data. *Analytical Biochemistry*, 502, 53–63. <https://doi.org/10.1016/J.AB.2016.03.007>
- Kinsella, B., O'Mahony, J., Malone, E., Moloney, M., Cantwell, H., Furey, A., & Danaher, M. (2009a). Current trends in sample preparation for growth promoter and veterinary drug residue analysis. *Journal of Chromatography*

- A, 1216(46), 7977–8015. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.09.005>
- Kinsella, B., O'Mahony, J., Malone, E., Moloney, M., Cantwell, H., Furey, A., & Danaher, M. (2009b). Current trends in sample preparation for growth promoter and veterinary drug residue analysis. *Journal of Chromatography A*, 1216, 7977–8015. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.09.005>
- Knutsen, H. K., Alexander, J., Barreg, L., Ceccatelli, S., Cottrill, B., Dinovi, M., ... Halldorsson, T. I. (2019). Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food. *European Food Safety Authority*, 16(December). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5194>
- Koesukwiwat, U., Lehotay, S. J., Mastovska, K., Dorweiler, K. J., & Leepipatpiboon, N. (2010). Extension of the QuEChERS method for pesticide residues in cereals to flaxseeds, peanuts, and doughs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(10), 5950–5958. <https://doi.org/10.1021/jf902988b>
- Koesukwiwat, U., Sanguankaew, K., & Leepipatpiboon, N. (2008). Rapid determination of phenoxy acid residues in rice by modified QuEChERS extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 626(1), 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.07.034>
- Larsson, K., Ljung Björklund, K., Palm, B., Wennberg, M., Kaj, L., Lindh, C. H., ... Berglund, M. (2014). Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environment International*, 73, 323–333. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2014.08.014>
- Lehotay, S. J., Son, K. A., Kwon, H., Koesukwiwat, U., Fu, W., Mastovska, K., ... Leepipatpiboon, N. (2010). Comparison of QuEChERS sample preparation methods for the analysis of pesticide residues in fruits and vegetables. *Journal of Chromatography A*, 1217, 2548–2560. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.01.044>
- Lemos, A. B. (2016). *Estudo de migração da Benzofenona utilizada em tintas de impressão curáveis por radiação UV destinadas para embalagens de alimentos* (Vol. 119f). Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- Lentza-Rizos, C., Avramides, E. J., & Visi, E. (2001). Determination of residues of endosulfan and five pyrethroid insecticides in virgin olive oil using gas chromatography with electron-capture detection. *Journal of Chromatography A*, 921(2), 297–304. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(01\)00874-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)00874-3)
- Li, N., Du, J., Wu, D., Liu, J., Li, N., Sun, Z., ... Wu, Y. (2018). Recent advances in facile synthesis and applications of covalent organic framework materials as superior adsorbents in sample pretreatment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 108, 154–166. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2018.08.025>
- Li, Z., Xue, F., Xu, L., Peng, C., Kuang, H., Ding, T., ... Wang, L. (2011). Simultaneous Determination of Nine Types of Phthalate Residues in Commercial Milk Products Using HPLC – ESI-MS – MS. *Journal of Chromatographic Science*, 49(April), 338–343.

- Liao, C., & Kannan, K. (2014). A survey of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from nine cities in China. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 31(2), 319–329. <https://doi.org/10.1080/19440049.2013.868611>
- Liao, C., & Kannan, K. (2019). Species-specific accumulation and temporal trends of bisphenols and benzophenones in mollusks from the Chinese Bohai Sea during 2006–2015. *Science of the Total Environment*, 653, 168–175. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.271>
- Liao, C., Liu, F., & Kannan, K. (2013). Occurrence of and dietary exposure to parabens in foodstuffs from the united states. *Environmental Science and Technology*, 47(8), 3918–3925. <https://doi.org/10.1021/es400724s>
- Liao, & Kannan. (2011). High levels of bisphenol A in paper currencies from several countries, and implications for dermal exposure. *Environ Sci Technol*, 45, 6761–6768.
- Liu, J., Wang, R., Huang, B., Lin, C., Wang, Y., & Pan, X. (2011). Distribution and bioaccumulation of steroidal and phenolic endocrine disrupting chemicals in wild fish species from Dianchi Lake, China. *Environmental Pollution*, 159(10), 2815–2822. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2011.05.013>
- Liu, X., Zhang, W., Yang, C., Yao, Y., Huang, L., Li, S., ... Ji, Y. (2019). Rapid and selective fluorometric determination of tannic acid using MoO₃-x quantum dots. *Microchimica Acta*, 186(247).
- López, P., Tienstra, M., Lommen, A., & Mol, H. G. J. (2016). Validation of an automated screening method for persistent organic contaminants in fats and oils by GC × GC-ToFMS. *Food Chemistry*, 211, 645–653. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2016.05.041>
- Łozowicka, B., Rutkowska, E., & Jankowska, M. (2017). Influence of QuEChERS modifications on recovery and matrix effect during the multi-residue pesticide analysis in soil by GC/MS/MS and GC/ECD/NPD. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(8), 7124–7138. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-8334-1>
- Lv, F., Gan, N., Cao, Y., Zhou, Y., Zuo, R., & Dong, Y. (2017). A molybdenum disulfide/reduced graphene oxide fiber coating coupled with gas chromatography–mass spectrometry for the saponification-headspace solid-phase microextraction of polychlorinated biphenyls in food. *Journal of Chromatography A*, 1525, 42–50. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2017.10.026>
- Macedo, A. N. de. (2012). *Desenvolvimento de métodos analíticos visando atender aos princípios da química verde na análise de resíduos de medicamentos veterinários em leite bovino*. Universidade de São Paulo, São Carlos.
- Magro, R. D. (2013). *Remoção de Bisfenol A de Águas Contaminadas através de Processos de Separação por Membranas e de Sorção*. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Maher, H. M., Alzoman, N. Z., Almeshal, M. A., Alotaibi, H. A., Alotaibi, N. N., &

- Al-Showiman, H. (2020). Quantitative screening of parabens in Ready-to-eat foodstuffs available in the Saudi market using high performance liquid chromatography with photodiode array detection. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(1), 2897–2911. <https://doi.org/10.1016/J.ARABJC.2018.07.019>
- Maia, M. R., Arcanjo, A. L. P., Pinho, G. P., & Silvério, F. O. (2017). Solid-Liquid Extraction with Low Temperature Purification Coupled with Gas Chromatography and Mass Spectrometry for Determination of Polychlorinated Biphenyls in Sewage Sludge. *J Braz Chem Soc*, 28(1), 179–186.
- Malmendal, A., Amoresano, C., Trotta, R., Lauri, I., Tito, S. De, Novellino, E., & Randazzo, A. (2011). NMR Spectrometers as “ Magnetic Tongues ”: Prediction of Sensory Descriptors in Canned Tomatoes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59, 10831–10838. <https://doi.org/10.1021/jf203803q>
- Marazuela, M. D., & Bogialli, S. (2009). A review of novel strategies of sample preparation for the determination of antibacterial residues in foodstuffs using liquid chromatography-based analytical methods. *Analytica Chimica Acta*, 645, 5–17. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.04.031>
- Mariani, S., & Minunni, M. (2014). Surface plasmon resonance applications in clinical analysis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 406(9–10), 2303–2323. <https://doi.org/10.1007/s00216-014-7647-5>
- Martins, F. T., Cruz, J. W., Derogis, P. B. M. C., Dos Santos, M. H., Veloso, M. P., Ellena, J., & Doriguetto, A. C. (2007). Natural polyprenylated benzophenones: Keto-enol tautomerism and stereochemistry. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 18(8), 1515–1523. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532007000800011>
- Maya, F., Palomino Cabello, C., Frizzarin, R. M., Estela, J. M., Turnes Palomino, G., & Cerdà, V. (2017). Magnetic solid-phase extraction using metal-organic frameworks (MOFs) and their derived carbons. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 90, 142–152. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2017.03.004>
- Meinhart, A. D., Ballus, C. A., Bruns, R. E., Pallone, J. A. L., & Godoy, H. T. (2011). Chemometrics optimization of carbohydrate separations in six food matrices by micellar electrokinetic chromatography with anionic surfactant. *Talanta*, 85(1), 237–244. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2011.03.056>
- Mezcua, M., Martínez-Uroz, M. A., Gómez-Ramos, M. M., Gómez, M. J., & Navas, J. M, Fernandez-Alba, A. R. (2012). Analysis of synthetic endocrine-disrupting chemicals in food: A review. *Talanta*, 100, 90–106. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.07.078>
- Moid AlAmmari, A., Rizwan Khan, M., & Aqel, A. (2019). Trace identification of endocrine-disrupting bisphenol A in drinking water by solid-phase extraction and ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of King Saud University - Science*. <https://doi.org/10.1016/J.JKSUS.2019.12.022>

- Molins-Delgado, D., Muñoz, R., Nogueira, S., Alonso, M. B., Torres, J. P., Malm, O., ... Díaz-Cruz, M. S. (2018). Occurrence of organic UV filters and metabolites in lebranche mullet (*Mugil liza*) from Brazil. *Science of The Total Environment*, 618, 451–459. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2017.11.033>
- Montagner, C. C., Vidal, C., & Acayaba, R. D. (2017). Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: Cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. *Química Nova*, 40(9), 1094–1110. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170091>
- Montagner, É. (2010). *Determinação de bisfenol A em água : uma investigação na cidade de Campo Grande - MS*. Universidade Estadual paulista, Araraquara.
- Moradi, M., Yamini, Y., & Baheri, T. (2011). Analysis of abuse drugs in urine using surfactant-assisted dispersive liquid – liquid microextraction. *J Sep Sci*, 34, 1722–1729. <https://doi.org/10.1002/jssc.201100132>
- Moreira, B. J., Yokoya, J., & Gaitani, C. (2014). Microextração líquido-líquido dispersiva (DLLME): fundamentos , inovações e aplicações biológicas. *Scientia Chromatographica*, 6(3), 186–204.
- Muniategui-lorenzo, S., & L, P. (2017). Analytica Chimica Acta Trends in analytical methodologies for the determination of alkylphenols and bisphenol A in water samples. *Analytica Chimica Acta*, 962, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.01.035>
- Narenderan, S. T., Meyyanathan, S. N., Karri, V. V. S. R., Babu, B., & Chintamaneni, P. (2019). Multivariate response surface methodology assisted modified QuEChERS extraction method for the evaluation of organophosphate pesticides in fruits and vegetables cultivated in Nilgiris, South India. *Food Chemistry*, 300(July), 125188. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125188>
- Nascimento, L. F., Santos, P., & De, A. P. (2014). Fotoprotetores Orgânicos : Pesquisa , Inovação e a Importância da Síntese Orgânica Importance Resumo Fotoprotetores Orgânicos : Pesquisa , Inovação e a Importância da Síntese Orgânica. *Revista Virtual de Química*, 6(2), 190–223. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20140015>
- Noonan, G. O., Ackerman, L. K., & Begley, T. H. (2011). Concentration of bisphenol a in highly consumed canned foods on the U.S. market. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(13), 7178–7185. <https://doi.org/10.1021/jf201076f>
- NutriSciences, M. (2019). Análise de compostos perfluoroalquil e polifluoroalquil (PFAS) em água, alimentos e embalagens. Retrieved from <https://www.merieuxnutrisciences.com/>
- Ojemaye, C. Y., & Petrik, L. (2019). Occurrences, levels and risk assessment studies of emerging pollutants (pharmaceuticals, perfluoroalkyl and endocrine disrupting compounds) in fish samples from Kalk Bay harbour, South Africa. *Environmental Pollution*, 252, 562–572.

<https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2019.05.091>

- Oliveira, W. da S., Monsalve, J. O., Nerin, C., Padula, M., & Godoy, H. T. (2020). Characterization of odorants from baby bottles by headspace solid phase microextraction coupled to gas chromatography-olfactometry-mass spectrometry. *Talanta*, 207(May 2019), 120301. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120301>
- Palter, J. B., Marinov, I., Sarmiento, J. L., & Gruber, N. (2006). Analysis of Emerging Contaminants of Municipal and Industrial Origin. *Handbook of Environmental Chemistry*, 5(Part N), 1–12. <https://doi.org/10.1007/698>
- Payá, P., Anastassiades, M., Mack, D., Sigalova, I., Tasdelen, B., Oliva, J., & Barba, A. (2007). Analysis of pesticide residues using the Quick Easy Cheap Effective Rugged and Safe (QuEChERS) pesticide multiresidue method in combination with gas and liquid chromatography and tandem mass spectrometric detection. *Anal Bioanal Chem*, 1697–1714. <https://doi.org/10.1007/s00216-007-1610-7>
- Pereira, J., Selbourne, M. do C., & Pocas, F. (2018). Determination of ,Phthalates in Olive Oil from European Market. *Food Control*, 18. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2018.11.003>
- Petrarca, M. H., Fernandes, J. O., Godoy, H. T., & Cunha, S. C. (2017). Determination of Polyamines in Baby Food by Gas Chromatography-Mass Spectrometry: Optimization of Extraction and Microwave-Assisted Derivatization Using Response Surface Methodology. *Food Anal. Methods*, 3548–3557. <https://doi.org/10.1007/s12161-017-0918-y>
- Philips, E. M., Jaddoe, V. W. V., Asimakopoulos, A. G., Kannan, K., Steegers, E. A. P., Santos, S., & Trasande, L. (2018). Bisphenol and phthalate concentrations and its determinants among pregnant women in a population-based cohort in the Netherlands, 2004–5. *Environmental Research*, 161(November 2017), 562–572. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.11.051>
- Pinho, G. P., Neves, A. A., de Queiroz, M. E. L. R., & Silvério, F. O. (2010). Optimization of the liquid-liquid extraction method and low temperature purification (LLE-LTP) for pesticide residue analysis in honey samples by gas chromatography. *Food Control*, 21, 1307–1311. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2010.03.006>
- Prestes, O. D., Friggi, C. A., Adaime, M. B., & Zanella, R. (2009). QuEChERS - Um método moderno de preparo de amostra para determinação multirresíduo de pesticidas em alimentos por métodos cromatográficos acoplados à espectrometria de massas. *Química Nova*, 32(6), 1620–1634. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000600046>
- Prevedouros, K., Cousins, I. T., Buck, R. C., & Korzeniowski, S. H. (2006). Sources, fate and transport of perfluorocarboxylates. *Environmental Science and Technology*, 40(1), 32–44. <https://doi.org/10.1021/es0512475>
- Queiroz, S. C. N., Ferracini, V. L., & Rosa, M. A. (2012). Validação de método multirresíduo para determinação de pesticidas em alimentos empregando

- QuEChERS E UPLC-MS/MS. *Química Nova*, 35(1), 185–192.
<https://doi.org/10.1590/S0100-40422012000100032>
- Quinto, M., Spadaccino, G., Palermo, C., & Centonze, D. (2009). Determination of aflatoxins in cereal flours by solid-phase microextraction coupled with liquid chromatography and post-column photochemical derivatization-fluorescence detection. *Journal of Chromatography A*, 1216, 8636–8641.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.10.031>
- Rego, E. C. P. do G., Freitas, E. de, Santos, A. L. M. dos, Mothé, E. de S. M., Rodrigues, J. M., & Netto, A. D. P. (2015). The validation of a new high throughput method for determination of chloramphenicol in milk using liquid – liquid extraction with low temperature. *Analytical Methods*, 7, 4699–4707.
<https://doi.org/10.1039/c5ay00361j>
- Rezaee, M., Yamini, Y., & Faraji, M. (2010). Evolution of dispersive liquid-liquid microextraction method. *Journal of Chromatography A*, 1217, 2342–2357.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.11.088>
- Rezić, I., Horvat, A. J. M., Babić, S., & Kaštelan-Macan, M. (2005). Determination of pesticides in honey by ultrasonic solvent extraction and thin-layer chromatography. *Ultrasonics Sonochemistry*, 12, 447–481.
<https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2004.07.004>
- Ribani, M., Bottoli, C. B. G., Collins, C. H., Jardim, I. C. S. F., & Melo, L. F. C. (2004). Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos Marcelo. *Química Nova*, 27(5), 771–780.
- Ribeiro, G. L. de O. (2014). *Desenvolvimento e validação de método analítico para análise de parabenos em tecido de peixes*. Universidade de São Paulo, São Carlos.
- Rochester, J. R. (2013). Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reproductive Toxicology*, 42, 132–155.
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.008>
- Rodrigues, R. P., Farias, W. R., Goulart, S. M., Goulart, A. C., Santos, J. P. V., & Queiroz, M. E. L. R. (2018). Otimização da extração sólido-líquido com partição em baixa temperatura para determinação de carbofurano em cucurbita pepo I (“abobrinha”) por cromatografia líquida de alta eficiência. *Química Nova*, 41(2), 213–218.
- Rodrigues, S. A., Caldas, S. S., & Primel, E. G. (2010). A simple; efficient and environmentally friendly method for the extraction of pesticides from onion by matrix solid-phase dispersion with liquid chromatography-tandem mass spectrometric detection. *Analytica Chimica Acta*, 678, 82–89.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2010.08.026>
- Russo, G., Barbato, F., & Grumetto, L. (2016). Development and Validation of a LC-FD Method for the Simultaneous Determination of Eight Bisphenols in Soft Drinks. *Food Analytical Methods*, 2732–2740.
<https://doi.org/10.1007/s12161-016-0458-x>
- Russo, M. V., Avino, P., & Notardonato, I. (2016). Fast analysis of phthalates in freeze-dried baby foods by ultrasound-vortex-assisted liquid-liquid

- microextraction coupled with gas chromatography-ion trap/mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1474, 1–7. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2016.10.058>
- Saad, B., Bari, M. F., Saleh, M. I., Ahmad, K., & Talib, M. K. M. (2005). Simultaneous determination of preservatives (benzoic acid, sorbic acid, methylparaben and propylparaben) in foodstuffs using high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1073(1–2), 393–397. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2004.10.105>
- Sagrati, G., Caprioli, G., Cristalli, G., Giardiná, D., Ricciutelli, M., Volpini, R., ... Vittori, S. (2008). Determination of ink photoinitiators in packaged beverages by gas chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1194(2), 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.04.057>
- Santos, M. M. dos, Brehm, F. de A., Filipe, T. C., Knapik, H. G., & Azevedo, J. C. R. de. (2016). Occurrence and risk assessment of parabens and triclosan in surface waters of southern Brazil: a problem of emerging compounds in an emerging country. *Revista Brasileira de Recursos Hídricos*, 21(3), 603–617. <https://doi.org/10.1590/2318-0331.011616018>
- Saron, E. S. (2004). Estabilidade de suco de maracujá acondicionado em embalagens de aço com diferentes revestimentos orgânicos. Dissertação (mestrado). Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- Sawant, D., Kelkar, J., Rasam, P., Datar, A., Hase, P., Handique, D., ... Chiplunkar, S. (2017). Fast Gas Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Analysis of Selected Persistent Organic Pollutants and Organophosphorus and Synthetic Pyrethroid Pesticides in Indian Prawn (*Fenneropenaeus indicus*) in Compliance with the EU-MRLs. *Journal of AOAC International*, 100(3), 610–615. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0062>
- Schlumpf, M., Cotton, B., Conscience, M., Haller, V., Steinmann, B., & Lichtensteiger, W. (2001). In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environmental Health Perspectives*, 109(3), 239–244. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109239>
- Sena, G. C., Freitas-lima, L. C., Merlo, E., Podratz, P. L., Araújo, J. F. P. De, Brandão, P. A. A., ... Graceli, J. B. (2017). Environmental obesogen tributyltin chloride leads to abnormal hypothalamic-pituitary-gonadal axis function by disruption in kisspeptin / leptin signaling in female rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 319, 22–38. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.01.021>
- Shahvar, A., Soltani, R., Saraji, M., Dinari, M., & Alijani, S. (2018). Covalent triazine-based framework for micro solid-phase extraction of parabens. *Journal of Chromatography A*, 1565, 48–56. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2018.06.033>
- Shen, D., Lian, H., Ding, T., Xu, J., & Shen, C. (2009). Determination of low-level ink photoinitiator residues in packaged milk by solid-phase extraction and LC-ESI / MS / MS using triple-quadrupole mass analyzer. *Anal Bioanal*

Chem, 2359–2370. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-3115-z>

- Silva, B. da, Gonzaga, V., Fett, R., & Costa, A. C. O. (2019). Simplex-centroid design and Derringer's desirability function approach for simultaneous separation of phenolic compounds from *Mimosa scabrella* Benth honeydew honeys by HPLC/DAD. *Journal of Chromatography A*, 1585, 182–191. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2018.11.072>
- Simão, V. (2015). HF-DLLME: uma nova combinação das técnicas de microextração líquido-líquido dispersiva e microextração em fase líquida com membrana microporosa para determinação de aflatoxinas e agrotóxicos em sucos Tese. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
- Sobhanzadeh, E., & Nemati, K. (2013). Liquid-Liquid Extraction / Low-Temperature Purification (LLE / LTP) Followed by Dispersive Solid-Phase Extraction (d-SPE) Cleanup for Multiresidue Analysis in Palm Oil by LC-QTOF-MS. *Journal of Chemistry*, 2013.
- Soni, M. G., Carabin, I. G., & Burdock, G. A. (2005). Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and Chemical Toxicology*, 43(7), 985–1015. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2005.01.020>
- Soto, A. M., & Sonnenschein, C. (2014). Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol*, 6(7), 363–370. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.87.Environmental>
- Sun, N., Guo, Q., & Ou, J. Bin. (2017). Simultaneous determination of endogenous hormones and exogenous contaminants in infant formula powdered milk by salting-out assisted liquid-liquid extraction combined with solid-phase extraction purification and UPLC-MS/MS. *Analytical Methods*, 9(43), 6177–6185. <https://doi.org/10.1039/c7ay02038d>
- Sun, Y., Ha, W., Chen, J., Qi, H., & Shi, Y. (2016). Advances and applications of graphitic carbon nitride as sorbent in analytical chemistry for sample pretreatment: A review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 84, 12–21. <https://doi.org/10.1016/J.TRAC.2016.03.002>
- Sungur, Ş., Koroğlu, M., & Özkan, A. (2014). Determination of bisphenol a migrating from canned food and beverages in markets. *Food Chemistry*, 142, 87–91. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.07.034>
- Sutter, J., Dudler, V., & Meuwly, R. (2011). Packaging materials: Printing inks for food packaging composition and properties of printing inks. *ILSI Europe Report Series*, 32 p.
- Sznajder-Katarzyńska, K., Surma, M., Wiczowski, W., & Cieślík, E. (2019). The perfluoroalkyl substance (PFAS) contamination level in milk and milk products in Poland. *International Dairy Journal*, 96, 73–84. <https://doi.org/10.1016/J.IDAIRYJ.2019.04.008>
- Takao, Y., Lee, C., Kohra, S., & Arizono, K. (2002). Release of Bisphenol A from Food Can Lining upon Heating. *Journal of Health Science*, 48(4), 331–334.
- Tondera, K., Blecken, G.-T., Chazarenc, F., & Tanner, C. C. (2018).

Ecotechnologies for the Treatment of Variable Stormwater and Wastewater Flows. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-319-70013-7>

- Vasbinder, A. J., Rollema, H. S., & de Kruif, C. G. (2003). Impaired Rennetability of Heated Milk; Study of Enzymatic Hydrolysis and Gelation Kinetics. *Journal of Dairy Science*, 86(5), 1548–1555. [https://doi.org/10.3168/JDS.S0022-0302\(03\)73740-0](https://doi.org/10.3168/JDS.S0022-0302(03)73740-0)
- Vavrous, A., Vaclav, S., Marketa, D., Cabala, R., Moulisova, A., & Vrbik, K. (2019). Easy and Inexpensive Method for Multiclass Analysis of 41 Food Contact Related Contaminants in Fatty Food by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67, 10968–10976. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02544>
- Vieira, H. P., Neves, A. A., & Queiroz, M. E. L. R. de. (2007). otimização e validação da técnica de extração líquido-líquido com partição em baixa temperatura (ell-pbt) para piretróides em água e análise por cg. *Quimica Nova*, 30(3), 535–540.
- Viñas, R., Jeng, Y. J., & Watson, C. S. (2012). Non-genomic effects of xenoestrogen mixtures. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 9(8), 2694–2714. <https://doi.org/10.3390/ijerph9082694>
- Wang, H., Zhou, Y., & Jiang, Q. (2013). Enhanced screening efficiency for endocrine- disrupting chemicals in milk and powdered milk using UPLC / QTOF-MS by the introduction of dansyl chloride derivatisation. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 30(1), 166–180. <https://doi.org/10.1080/19440049.2012.720036>
- Wei, N., Zheng, Z., Wang, Y., Tao, Y., Shao, Y., & Zhu, S. (2017). Rapid and sensitive determination of multiple endocrine - disrupting chemicals by ultrasound - assisted in situ derivatization dispersive liquid – liquid microextraction coupled with ultra - high - performance liquid chromatography / tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, (October 2016), 937–950. <https://doi.org/10.1002/rcm.7865>
- Wetherill, Y. B., Akingbemi, B. T., Kanno, J., McLachlan, J. A., Nadal, A., Sonnenschein, C., ... Belcher, S. M. (2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive Toxicology*, 24(2), 178–198. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.05.010>
- WHO/FAO. (2010). Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. *World Health Organization*, (November), 60.
- Witorsch, R. J., & Thomas, J. A. (2010). Personal care products and endocrine disruption : A critical review of the literature. *Critical Reviews in Toxicology*, 40(10), 844–884. <https://doi.org/10.3109/10408444.2010.515563>
- Wolff, M. S., Engel, S. M., Berkowitz, G. S., Ye, X., Silva, M. J., Zhu, C., ... Calafat, A. M. (2008). Prenatal Phenol and Phthalate Exposures and Birth Outcomes. *Children's Health*, 1092(8), 1092–1097. <https://doi.org/10.1289/ehp.11007>
- Wu, H., Wu, L., Wang, F., Gao, C., Chen, D., & Guo, Y. (2019). Several

- environmental endocrine disruptors in beverages from South China: occurrence and human exposure. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 5873–5884.
- Xavier, T. M. R. (2011). *Mineralização de timol e bisfenol-A via ozônio, radiação ultravioleta e peróxido de hidrogênio*. Universidade de São Paulo, São Paulo,.
- Xie, Q., Liu, S., Fan, Y., Sun, J., & Zhang, X. (2014). Determination of phthalate esters in edible oils by use of QuEChERS coupled with ionic-liquid-based dispersive liquid – liquid microextraction before high-performance liquid chromatography. *Anal Bioanal Chem*, 406, 4563–4569. <https://doi.org/10.1007/s00216-014-7814-8>
- Xue, C. S., Erika, G., & Jiří, H. (2019). Surface plasmon resonance biosensor for the ultrasensitive detection of bisphenol A. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 411(22), 5655–5658. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-01996-8>
- Zhang, L., Ding, S., Qiao, P., Dong, L., Yu, M., Wang, C., ... Chang, B. (2016). N-Butylparaben Induces Male Reproductive Disorders Via Regulation of Estradiol and Estrogen Receptors. *Journal of Applied Toxicology*, 36(9), 1223–1234. <https://doi.org/10.1002/jat.3291>
- Zhao, X., Xu, X., Su, R., Zhang, H., & Wang, Z. (2012). An application of new microwave absorption tube in non-polar solvent microwave-assisted extraction of organophosphorus pesticides from fresh vegetable samples. *Journal of Chromatography A*, 1229, 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.01.018>