



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA INDUSTRIAL



JOÃO DONZELLI NETO

APLICAÇÃO DE METODOLOGIA QuEChERS
PARA ANÁLISES DE ALIMENTOS

Uberlândia, MG

2019

JOÃO DONZELLI NETO

“Aplicação de Metodologia QuEChERS para Análises de Alimentos”

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Química Industrial.

Orientador: Prof. Dr. Alex Domingues Batista.

Uberlândia, MG

2019

JOÃO DONZELLI NETO

“Aplicação de Metodologia QuEChERS para Análises de Alimentos”

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Química Industrial.

Banca Examinadora



Prof. Dr. Alex Domingues Batista
Instituto: Universidade Federal de Uberlândia



Profª. Drª. Raquel Maria Ferreira de Sousa
Instituto: Universidade Federal de Uberlândia



Weida Rodrigues Silva
Instituto: Universidade Federal de Uberlândia

Aos meus pais e as minhas irmãs

*“O amor é a única coisa que somos capazes de
perceber que transcende dimensões de tempo e espaço.
Talvez devêssemos confiar nele, mesmo se ainda não entendemos.”*

Interestelar, Chistopher Nolan

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à Deus, que me deu sabedoria, luz e que me conduziu durante toda a minha vida, minha graduação, hoje e sempre.

Aos meus pais, João Donzelli Júnior e Mônica de Brito, que sempre foram meus guias, meus formadores, meus amigos e minhas inspirações de vida e de dedicação. Obrigado por serem os principais responsáveis pelo meu crescimento pessoal e profissional. Vocês são meus alicerces e sem vocês eu não seria o que sou hoje.

Às minhas irmãs, Larissa Donzelli e Ludimilla Rosa Donzelli, que foram fundamentais durante todas as etapas da minha vida. Obrigado pelas brincadeiras na infância, pelos passeios e viagens na adolescência e pelos conselhos na vida adulta que sempre foram e sempre serão essenciais e necessários.

Aos meus amigos de curso, Felipe Viegas, Larissa Vieira, Raquel Padilha e Rayssa Borges. Obrigado pela companhia nas aulas, pelos dias e noites de estudos, pelas conversas nos bares curtições nas festas. Tudo em Uberlândia teria sido mais complicado e moroso sem vocês.

Aos meus amigos de vida, Amanda Caixeta, Bárbara Costa, Débora Ferreira, Jackeline Ribeiro, Jhonathan Souza, Mateus Aguiar, Thais Lima, Victor Maia e Yasmim Garcia. Obrigado por fazerem parte dos meus 6 anos de graduação, porque todos nós sabemos que não foi nada fácil e foram inúmeras as vontades de desistir, mas sempre estivemos ao lado um do outro, sorrindo ou chorando, e nos apoiando nos momentos mais difíceis.

Aos meus calouros, Bruno Muniz, Gabriela Bright, Higor Oliveira, Isabella Jacomini, Loyanne Cristina e Rodrigo Gonçalves. Vocês fizeram minha trajetória mais prazerosa.

Ao Igor Facina, obrigado pela atenção e pelo carinho. À Lorena Sousa, obrigado pela sua companhia e aprendizado na graduação e no trabalho.

Ao meu prezado e querido orientador, Alex Batista. Obrigado por todos os seus ensinamentos e pela nossa amizade. Obrigado por acreditar nos seus alunos. Você é um exemplo de inspiração para qualquer profissional no mundo acadêmico.

RESUMO

Em virtude dos problemas associados à contaminação ambiental e do ser humano por resíduos químicos provenientes da agropecuária, o desenvolvimento de métodos eficientes para a análise desses resíduos é fundamental para o controle do seu uso excessivo e abusivo. Desta forma, este trabalho traz uma revisão do que é descrito na literatura sobre a aplicação da metodologia QuEChERS, uma forma de análise rápida, barata, eficiente e ambientalmente amigável, na detecção de compostos em diferentes matrizes. Uma introdução sobre a metodologia é apresentada, pontuando genericamente as etapas do procedimento e a sua relevância em análises químicas. As suas aplicações, com enfoque maior na análise de pesticidas em alimentos também é discutida. Por fim, uma perspectiva sobre as tendências futuras da aplicação do QuEChERS é brevemente abordada.

Palavras-chave: QuEChERS, Alimentos, Pesticidas, Fármacos, Micotoxinas.

ABSTRACT

Due to the problems associated with human and environmental contamination by chemical residues from farming, the development of efficient methods to analyze those residues is essential to control the abusive and excessive use. Therefore, this work shows a review about what is described in the literature on the applications of QuEChERS methodology, which is a fast, cheap, and environmental-friendly sample preparation technique, in the determination of chemical compounds in different matrixes. An introduction about the methodology is presented, highlighting the general of this procedure and its relevance in chemical analysis. Applications, focused on pesticides detection in food samples, are reviewed as well. Finally, future perspectives and trends of QuEChERS applications are briefly discussed.

Keywords: QuEChERS, Food, Pesticides, Drugs, Mycotoxins.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Esquema representando as etapas a serem realizadas para se fazer uma análise química.....	9
Figura 2.	Esquema do procedimento geral do método QuEChERS.....	11
Figura 3.	Estruturas de alguns pesticidas amplamente usados no mundo.....	15
Figura 4.	Estrutura do pesticida DDT.....	16
Figura 5.	Pesticida disulfoton e alguns de seus metabólitos identificados em amostras de sangue e urina de humanos com o auxílio do método QuEChERS.....	19
Figura 6.	Estutura do pesticida metribuzin e seus metabólitos.....	23
Figura 7.	Estuturas de algumas micotoxinas comuns encontradas em alimentos: (a) aflatoxina B1, (b) zearalenona e (c) ocratoxina A.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Pesticidas mais vendidos no Brasil em 2016.....	14
Tabela 2.	Resumo de algumas alterações descritas na literatura para a análise de pesticidas em amostras ambientais por meio do método QuEChERS.....	18
Tabela 3.	Exemplos descritos na literatura para a análise de pesticidas em amostras biológicas com o preparo de amostra por meio do método QuEChERS.....	19
Tabela 4.	Alguns exemplos descritos na literatura para a análise de opioides e drogas em amostras biológicas humanas com o preparo de amostra por meio do método QuEChERS.....	21
Tabela 5.	Exemplos de procedimentos do QuEChERS na análise de pesticidas em alimentos, em que houve a alteração nos sais de partição.....	22
Tabela 6.	Exemplos de modificações nos agentes sorventes no procedimento do QuEChERS para a análise de pesticidas em alimentos.....	24
Tabela 7.	Alguns exemplos descritos na literatura para a análise de medicamentos em alimentos por meio do método QuEChERS modificado.....	26
Tabela 8.	Exemplos de aplicações do QuEChERS na análise de micotoxinas em alimentos.....	29

LISTA DE ABREVIações E SÍMBOLOS

Al-N: alumina neutra
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOAC: Associação dos Químicos Agrícolas Oficial
CG: cromatografia gasosa
GCB: carbono grafítizado
DDT: diclorodifeniltricloroetano
EC: Comissão Europeia
FDA: Food and Drug Administration
HAc: ácido acético
HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência
LC: cromatografia líquida
MS: espectrometria de massas
MS/MS: espectrometria de massas em *tandem*
NaAc: acetato de sódio
PDA: detector com arranjo de diodos
PSA: amina primária secundária
SCDS: citrato de sódio dibásico sesquihidratado
SCTD: citrato de sódio tribásico dihidratado
THC: tetraidrocanabinol
UHPLC: cromatografia líquida de ultra performance
Z-Sep: sorvente contendo dióxido de zircônio
Z-Sep⁺: sorvente contendo dióxido de zircônio
2,4-D: ácido diclorofenóxiacético

SUMÁRIO

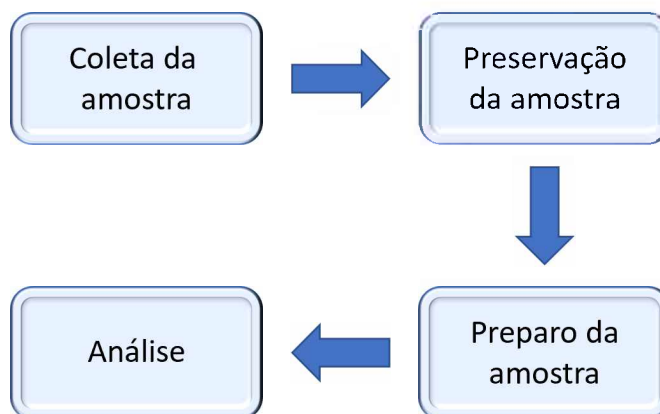
1. INTRODUÇÃO.....	9
2. QuEChERS.....	10
2.1 Homogeneização da amostra.....	12
2.2 Extração líquido-líquido.....	12
2.3 Extração em fase sólida.....	13
2.4 Análise.....	13
3. PESTICIDAS.....	14
4. APLICAÇÕES GERAIS DO QuEChERS.....	17
5. APLICAÇÕES DO QuEChERS EM ALIMENTOS.....	21
5.1. Preparo de Amostra para Análise de Pesticidas em Alimentos.....	21
5.2. Preparo de Amostra para Análise de Fármacos em Alimentos.....	25
5.3. Preparo de Amostra para Análise de Micotoxinas em Alimentos.....	27
6. TENDÊNCIAS FUTURAS DO QuEChERS.....	30
REFERÊNCIAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

A química analítica surgiu a partir da necessidade de se identificar e quantificar os componentes de um material. Desde o começo da química moderna, a análise de materiais foi a base para o desenvolvimento das outras grandes áreas da química e, atualmente, a química analítica se expandiu para aplicações que vão muito além dos laboratórios de pesquisa. Vários ramos da indústria, agropecuária, criminalística e meio ambiente dependem de métodos analíticos para funcionarem¹.

Devido à importância de uma análise química, é necessário que essa análise seja feita de forma bem metódica, afim de se minimizar qualquer forma de contaminação e perdas do analito que possa comprometer a confiabilidade do resultado final. De modo geral, a análise de uma amostra pode ser dividida em quatro etapas, conforme esquematizado na **Figura 01**, e cada uma dessas etapas devem ser executadas de forma cuidadosa para garantir a confiabilidade do resultado após a análise².

Figura 1. Esquema representando as etapas a serem realizadas para se fazer uma análise química.



Fonte: Adaptado da referência 2.

O primeiro passo a ser feito durante uma análise é a coleta da amostra ou amostragem. Essa etapa deve ser realizada de modo que a amostra represente todo o material a ser analisado. Idealmente, todo o material deveria ser a amostra, mas, além disso ser impraticável devido à destrutibilidade de algumas formas de análise, o tamanho e a constituição podem tornar impossível a análise de um material inteiro^{1,2}.

Após a coleta, a amostra deve ser conservada, tendo em vista que a análise geralmente não ocorre imediatamente após a amostragem. O objetivo da preservação da amostra é manter

a integridade das suas propriedades físico-químicas para que a análise corresponda fielmente ao objeto a ser analisado. Procedimentos de conservação de uma amostra variam desde os mais simples, como proteção contra a luz e/ou o ar atmosférico, a outros mais complexos, como resfriamento a frio intenso ($-18\text{ }^{\circ}\text{C}$) e adição de reagentes químicos³.

A última etapa antes da análise consiste no preparo da amostra, a qual ocorre quando a amostra precisa de um tratamento prévio para ser analisada, pois dependendo do tipo de matriz não é possível realizar a análise diretamente. Um exemplo é a preparação de amostra para análise de pesticidas no fígado de peixes. Como não é possível analisar o fígado diretamente, é necessário fazer uma extração para uma solução, a qual será analisada. O tipo de preparação a qual uma amostra é submetida está diretamente relacionado com a maneira como será feita a análise².

Desta forma, uma vez que a amostra está preparada, a análise é realizada por meio de algum instrumento analítico. A instrumentação a ser escolhida varia conforme a natureza química do analito a ser detectado e o tipo de informação que quer se obter. Por exemplo, para a análise de compostos orgânicos, geralmente são usados cromatógrafos e espectrômetros de massas. Por sua vez, alguns íons metálicos são comumente analisados por espectrofotômetros de absorção atômica⁴.

Entretanto, por mais sofisticado que um instrumento analítico seja, ele ainda não será capaz de corrigir erros sistemáticos ocorridos nas etapas anteriores a análise. Por essa razão, todas as etapas devem ser realizadas de maneira minuciosa e não devem ser subestimadas, especialmente a etapa de preparação da amostra. A redução de erros sistemáticos na preparação de uma amostra pode ser garantida por meio do uso de metodologias eficientes, rápidas, simples e que sejam preferencialmente baratas.

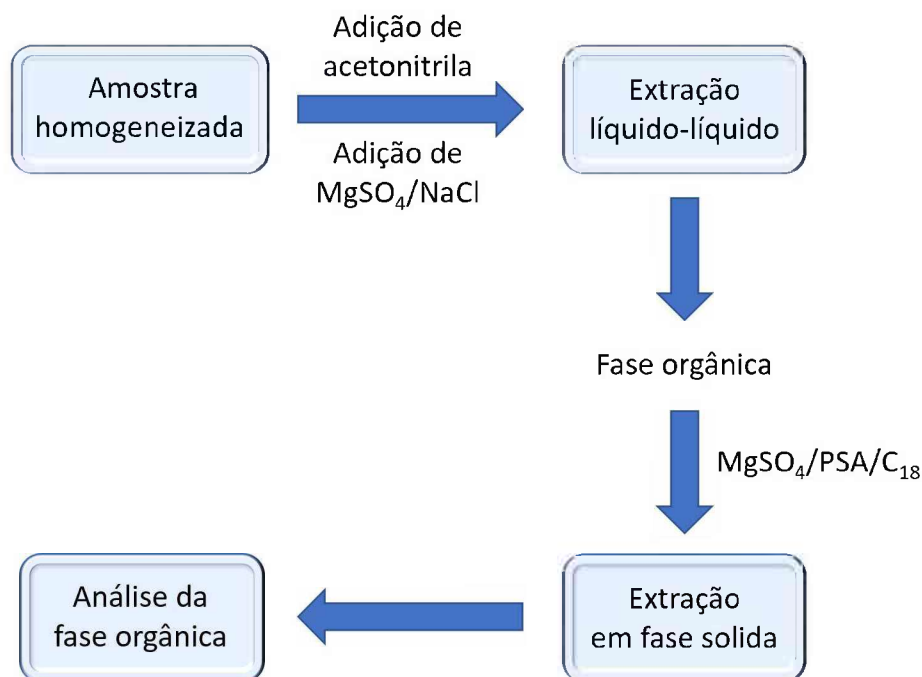
2. QuEChERS

A demanda por métodos analíticos mais eficientes, precisos e baratos sempre desafiou os químicos analíticos a trabalharem em novas técnicas de análise. Nas últimas décadas, o aumento da consciência global sobre a importância da preservação do meio ambiente também se somou aos incentivos para o desenvolvimento de métodos que não sejam ambientalmente agressivos. Nessa perspectiva, novas metodologias foram elaboradas e algumas foram tão promissoras, como o método QuEChERS, que seu uso foi amplamente difundido.

O QuEChERS (acrônimo do inglês *Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe*) foi desenvolvido pelo químico alemão Michelangelo Anastassiades e colaboradores no início dos anos 2000, sendo a metodologia publicada pela primeira vez em 2003⁵. Sendo uma forma de analisar pesticidas em alimentos, o QuEChERS foi desenvolvido com o objetivo de simplificar os procedimentos de extração e purificação de uma amostra, minimizando os custos, o uso de reagentes e o tempo de preparo da amostra. Após algumas modificações no procedimento original, o método QuEChERS foi oficialmente reconhecido pela *AOAC International* como um método validado em 2007⁶.

De forma simplificada, o QuEChERS é um procedimento de preparação de amostra por meio de extração líquido-líquido baseada no efeito *salting-out* seguida de uma extração em fase sólida. Além desse procedimento remover etapas adicionais de preparação de amostra, como filtração e/ou precipitação, uma grande faixa de analitos pode ser isolada, mesmo de matrizes complexas, e, simultaneamente, ocorre a eliminação significativa de interferentes. Um esquema resumido indicando como funciona o método QuEChERS está mostrado na **Figura 2**. As etapas estão descritas detalhadamente a seguir.

Figura 2. Esquema do procedimento geral do método QuEChERS.



Fonte: Adaptado da referência 7.

2.1. Homogeneização da amostra

Devido ao fato do método QuEChERS usar uma quantidade de amostra muito menor que outros métodos de preparação de amostra, é necessário que a amostra esteja bem homogeneizada e represente o mais fiel possível o objeto original. Por essa razão, procedimentos de homogeneização e trituração da amostra são aplicados nesta etapa, de modo que alguns gramas são suficientes para representar uma amostra pesando quilogramas. Em especial para o procedimento de trituração, ele garante uma maximização da superfície de contato, permitindo o melhor contato com o solvente de extração e, consequentemente, uma melhor eficiência⁷.

2.2. Extração líquido-líquido

Na etapa de extração líquido-líquido, dois componentes são essenciais: o solvente para extração e o sal para o *salting-out*. Comumente, o solvente mais usado é a acetonitrila devido às vantagens que ela traz ao método, como a alta miscibilidade com água, o que facilita o processo de extração em amostras com alto teor de água, e a capacidade de minimizar o efeito de interferentes muito lipofílicos. Outra característica vantajosa da acetonitrila é a facilidade de remoção da sua água residual por meio de um agente secante, como o sulfato de magnésio (MgSO_4)⁷.

Apesar do amplo uso da acetonitrila como solvente de extração e, consequentemente, de análise, ela possui algumas desvantagens com relação ao seu uso em cromatógrafos gasosos. A primeira é a grande expansão que a acetonitrila sofre ao se vaporizar, o que pode levar a problemas no *liner* do cromatógrafo. Outra desvantagem é com relação a sua volatilidade, a qual é menor do que outros solventes orgânicos e, por essa razão, aumenta o tempo de retenção do solvente⁸.

Com relação ao *salting-out*, os sais mais comuns usados no procedimento são o sulfato de magnésio (MgSO_4) e o cloreto de sódio (NaCl). O MgSO_4 , além de favorecer o deslocamento de analitos mais polares para a fase orgânica, facilita a separação entre as fases orgânica e aquosa durante a partição entre os solventes. O NaCl , por sua vez, também serve para auxiliar na migração dos analitos mais polares para a fase orgânica⁷.

2.3. Extração em fase sólida

Na etapa de extração em fase sólida, o uso de uma combinação de agentes sorventes é fundamental para a eficiência da eliminação de interferentes. O procedimento padrão desta etapa consiste na adição de uma alíquota do extrato obtido na etapa anterior a um frasco contendo uma pequena quantidade do sorvente. A mistura é, então, agitada para promover a homogeneização e, conseqüentemente, facilitar o processo de remoção dos interferentes de matriz. O fato da extração em fase sólida no QuEChERS usar apenas uma pequena alíquota do extrato promove uma economia em tempo, trabalho e consumo de reagentes, o que contribui significativamente para as vantagens do método.

De forma geral, três agentes sorventes são usados: MgSO_4 , PSA (amina primária-secundária) e C_{18} (sílica-octadecil). A função do MgSO_4 é basicamente remover a água residual, enquanto que o PSA e C_{18} são usados para adsorver compostos mais lipofílicos, como ácidos graxos, vitaminas e pigmentos⁷. Contudo, a proporção dos agentes sorventes varia conforme a constituição da amostra, sendo que em alguns casos, outros agentes, como o carbono grafitizado (GCB), podem ser adicionados.

2.4. Análise

Após a extração em fase sólida, a amostra está pronta para ser analisada. Devido ao procedimento do método QuEChERS, o qual usa acetonitrila, as duas formas mais difundidas de análise são a cromatografia gasosa (GC) e a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Ambas as técnicas, as quais algumas vezes são acopladas com espectrômetros de massas, são altamente eficientes na separação e detecção de vários compostos orgânicos. Alguns procedimentos extras, como a adição de ácido fórmico na alíquota a ser analisada, podem ser feitos para melhorar a sensibilidade na detecção pelo espectrômetro de massas⁷.

Apesar de o procedimento do QuEChERS ser validado, uma outra vantagem do método é a sua flexibilidade com relação às condições em que ele pode ser feito. Dependendo da natureza da amostra, os solventes e sais de extração e os componentes da fase sólida podem ser variados conforme a necessidade. Essa versatilidade do método tem gerado estudos que mostram sua potencialidade na análise de vários compostos em vários tipos de matrizes. Contudo, o QuEChERS ainda é majoritariamente aplicado na detecção de pesticidas em alimentos.

3. PESTICIDAS

Devido às grandes perdas anuais por causa de pragas agrícolas, um dos grandes desafios da agricultura moderna é minimizar essas perdas e garantir uma maior produtividade nas culturas. Em função dessa necessidade, o desenvolvimento e uso de pesticidas tem um papel importante na agricultura, uma vez que eles auxiliam tanto no aumento da produção quanto na melhora da qualidade dos alimentos.

Os pesticidas são definidos como substâncias sintéticas ou naturais usadas para matar pragas, como insetos, fungos e ervas indesejadas⁹. Por essa razão, uma forma de classificar os pesticidas é em função do tipo de praga que ele combate. A exemplo disso, os herbicidas são pesticidas usados no controle de plantas, enquanto que fungicidas e inseticidas combatem fungos e insetos, respectivamente. Alguns estudos estimam que, sem o uso de pesticidas, as colheitas sofrem uma perda em torno de 35% devido a pragas agrícolas¹⁰.

Nas últimas décadas, o consumo de pesticidas no mundo cresceu significativamente. Esse crescimento está relacionado com a demanda também crescente de alimentos, em função do aumento da população humana¹¹. Atualmente, o Brasil é um dos maiores produtores de alimentos no mundo e, conseqüentemente, é também um dos maiores consumidores de pesticidas¹². Os principais pesticidas vendidos no Brasil em 2016 estão apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Pesticidas mais vendidos no Brasil em 2016.

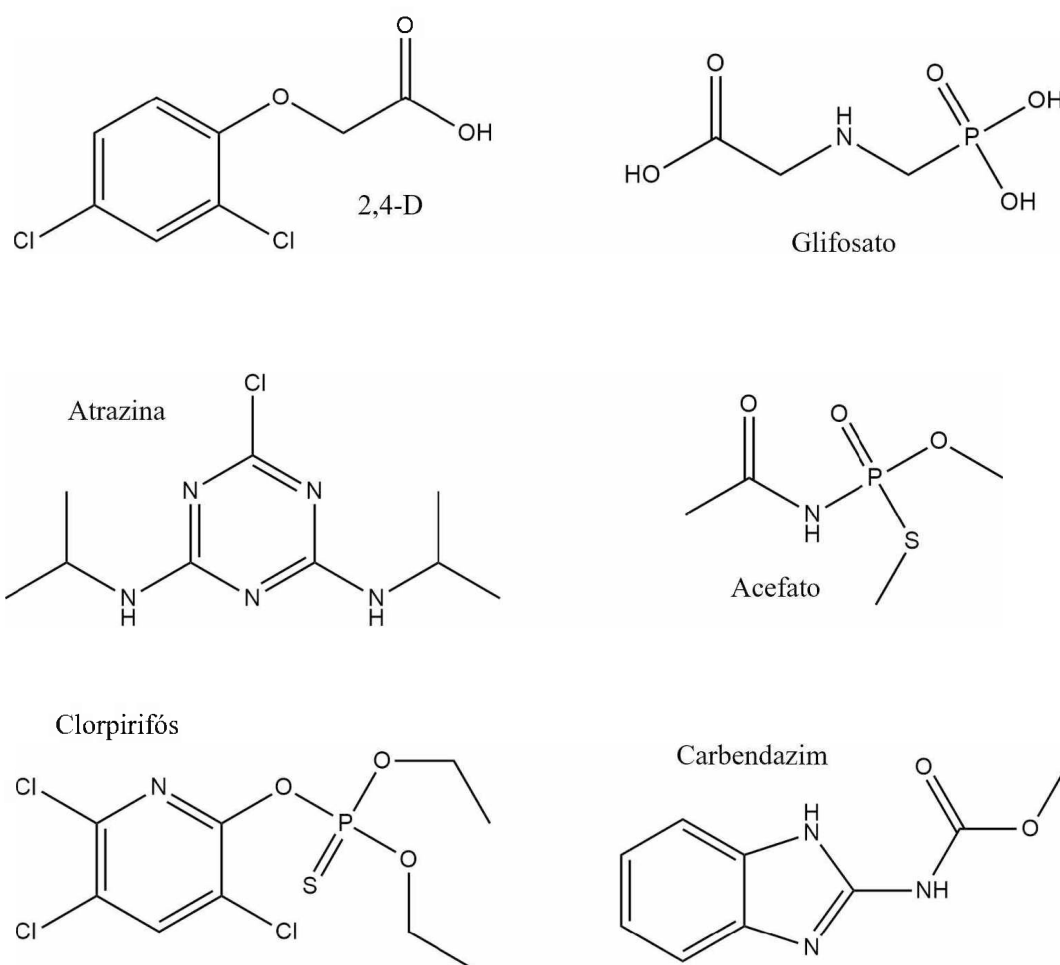
Pesticida	Função	Quantidade (toneladas)
Glifosato	Herbicida	185600
2,4-D	Herbicida	53400
Mancozebe	Fungicida	33300
Atrazina*	Herbicida	28600
Acefato*	Inseticida	24800
Carbendazim	Fungicida	13300
Paraquat	Herbicida	11600

*Pesticidas banidos na União Europeia.

Fonte: Adaptado da referência 12.

Entretanto, o uso excessivo e incorreto de pesticidas impacta negativamente o meio ambiente e a saúde humana por causa da sua toxicidade intrínseca. Os efeitos tóxicos dos pesticidas dependem, entre outros fatores, da sua natureza química e do tempo de exposição. Por exemplo, alguns pesticidas são tóxicos em uma única dose (toxicidade aguda), enquanto que outros apresentam efeitos tóxicos apenas quando a exposição ocorre em doses repetidas por um período de tempo (toxicidade crônica)^{13,14}. As estruturas de alguns pesticidas muito usados no mundo estão representadas na **Figura 3**.

Figura 3. Estruturas de alguns pesticidas amplamente usados no mundo.

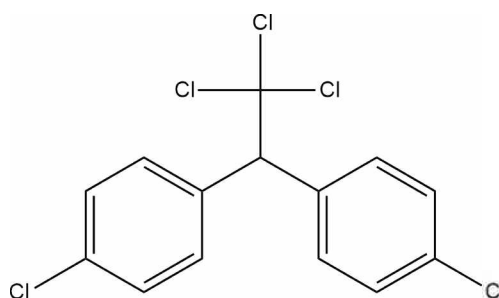


Fonte: O autor.

Uma característica que confere os efeitos negativos dos pesticidas no ambiente e no ser humano é a sua capacidade de se bioacumular. Essa propriedade está relacionada com a alta lipofilicidade e a resistência à metabolização que alguns pesticidas apresentam¹⁵. Talvez o exemplo mais clássico de um pesticida altamente tóxico com ambas essas características seja o DDT (diclorodifeniltricloroetano), cuja estrutura está representada na **Figura 4**.

O DDT foi amplamente usado durante as décadas de 1940 e 1950 como um inseticida para combater os mosquitos causadores da febre tifoide e malária e, posteriormente, na agricultura¹⁶. Entretanto, pesquisadores analisaram as consequências do uso excessivo de DDT em seres humanos descobriram que ele interfere no sistema endócrino, podendo levar a complicações como infertilidade e câncer¹⁷. Com relação aos impactos ambientais, o DDT foi associado ao declínio de várias espécies de aves no hemisfério norte devido à má formação da casca dos ovos¹⁸.

Figura 4. Estrutura do pesticida DDT.



Fonte: Adaptado da referência 16.

A bioacumulação ocorre quando um composto é absorvido por um organismo em um ritmo maior do que a metabolização ou excreção desse composto. Nos seres humanos, os pesticidas podem ser absorvidos via três maneiras. A primeira e a mais comum delas é a ingestão de alimentos que contenham pesticidas; a segunda ocorre por meio do contato direto do pesticida com a pele; a terceira forma de absorção é por meio das vias respiratórias, quando o pesticida se encontra suspenso no ar e é inalado¹⁹.

Apesar de não haver estudos conclusivos sobre os efeitos crônicos dos pesticidas atualmente comercializados, existem vários trabalhos evidenciando uma relação de toxicidade crônica em seres humanos²⁰. Em função disso, as agências regulatórias limitam a quantidade de pesticidas que podem ser tolerados em alimentos. A ANVISA, por exemplo, estipula a quantidade máxima de pesticidas em alimentos baseando-se nas regulamentações das agências dos EUA (FDA, *Food and Drug Administration*) e da União Europeia (EC, *European Commission*)²¹.

Dada a seriedade do problema envolvendo a toxicidade proveniente da exposição a pesticidas, o controle e monitoramento em alimentos é uma preocupação em todo o mundo. Por essa razão, é necessário que haja métodos confiáveis e eficientes para realizar a análise de

pesticidas, a fim de garantir saúde e segurança tanto para os seres humanos quanto para o meio ambiente.

4. APLICAÇÕES GERAIS DO QuEChERS

Originalmente, o método QuEChERS foi desenvolvido para a análise de pesticidas em alimentos, porém sua aplicação se estende basicamente a qualquer composto orgânico, como fármacos, toxinas e poluentes, e a qualquer tipo de matriz, como resíduos industriais, solos, águas e outras matrizes biológicas. Nesta seção, as aplicações mais gerais do QuEChERS são discutidas, com exceção da aplicação em alimentos, a qual é abordada detalhadamente na seção 5.

Sendo a aplicação majoritária do QuEChERS, a análise de pesticidas é extensivamente feita em alimentos como frutas e vegetais. Contudo, pesquisas sobre a aplicabilidade do método em outras matrizes são discutidas na literatura, especialmente com relação a amostras ambientais, uma vez que o meio ambiente também é passível de contaminação por pesticidas. Além disso, outras aplicações menores envolvendo fluidos biológicos, como urina e sangue, também já foram analisadas.

Em amostras ambientais, o método QuEChERS geralmente passa por algumas alterações em comparação com o procedimento original. Essas modificações variam desde a procedimentos simples, como a alteração no solvente de extração, a outros mais radicais, como a adição de ultrassonicação na etapa de extração líquido-líquido. As modificações ocorrem em função da composição da matriz a ser analisada, o que pode variar drasticamente em comparação com as matrizes para as quais o QuEChERS foi desenvolvido. Um resumo de algumas alterações no método QuEChERS descritas na literatura para a análise de pesticidas em amostras ambientais estão apresentadas na **Tabela 2**.

Tabela 2. Resumo de algumas alterações descritas na literatura para a análise de pesticidas em amostras ambientais por meio do método QuEChERS.

Amostra	Solvente de extração	Sais de partição	Sorventes	Método de análise
Solo ^a	1% HAc em CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaCl/SCTD/SCDS (8:2:2:1)	Al ₂ O ₃	LC-MS/MS
Sedimentos ^b	Acetato de etila	MgSO ₄ /NaCl (4:1)	MgSO ₄ /florisil/PSA (5:1:1)	GC-MS/MS
Água ^c	1% NH ₄ OH em CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaCl (3:2)	MgSO ₄ /C ₁₈ (1:3)	UHPLC-MS/MS
Solo ^d	H ₂ O/CH ₃ CN (1:1)	NaCl	PSA/GCB/C ₁₈ /MgSO ₄ (5:1:5:10)	GC-MS
Solo ^c	1% NH ₄ OH em CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaCl (3:2)	MgSO ₄ /C ₁₈ (1:3)	UHPLC-MS/MS

^aReferência 22; ^bReferência 23; ^cReferência 24; ^dReferência 25.

Em solos, abordagens que têm se mostrado eficientes ao serem inseridas no QuEChERS foram a adição de água ao solvente de extração^{26,27} e a ultrassonicação²⁸⁻³⁰. Devido às propriedades físico-químicas do solo, como a capacidade de troca iônica, a adição de água ao procedimento se apresentou como uma vantagem. Isso possivelmente ocorre pelo fato de a água competir pelos sítios de adsorção nas partículas do solo, provocando a dessorção dos pesticidas, e porque o processo de hidratação facilita o acesso do solvente de extração aos poros das partículas. Consequentemente, a extração dos pesticidas para a fase orgânica é melhorada.

Com relação à ultrassonicação, a adição desse procedimento no QuEChERS tem levado ao aumento de eficiência na análise de pesticidas em solos. O tempo de sonicação está, de certa forma, relacionado com a quantidade de matéria orgânica no solo, de modo que quanto maior for a quantidade de matéria orgânica, maior é o tempo de sonicação. Os estudos que usaram este procedimento mostraram que a ultrassonicação melhorou a homogeneização da amostra e, consequentemente, a extração líquido-líquido foi feita de forma mais eficiente²⁸⁻³⁰.

Em amostras biológicas, a aplicação do QuEChERS ainda permanece bem restrita a poucas matrizes e a poucos pesticidas. A exemplo disso, pode-se citar um estudo em que o pesticida disulfoton e alguns de seus metabólitos, cujas estruturas estão representadas na **Figura 5**, foram detectados em amostras de sangue e urina humanos³¹. Outros estudos mais recentes

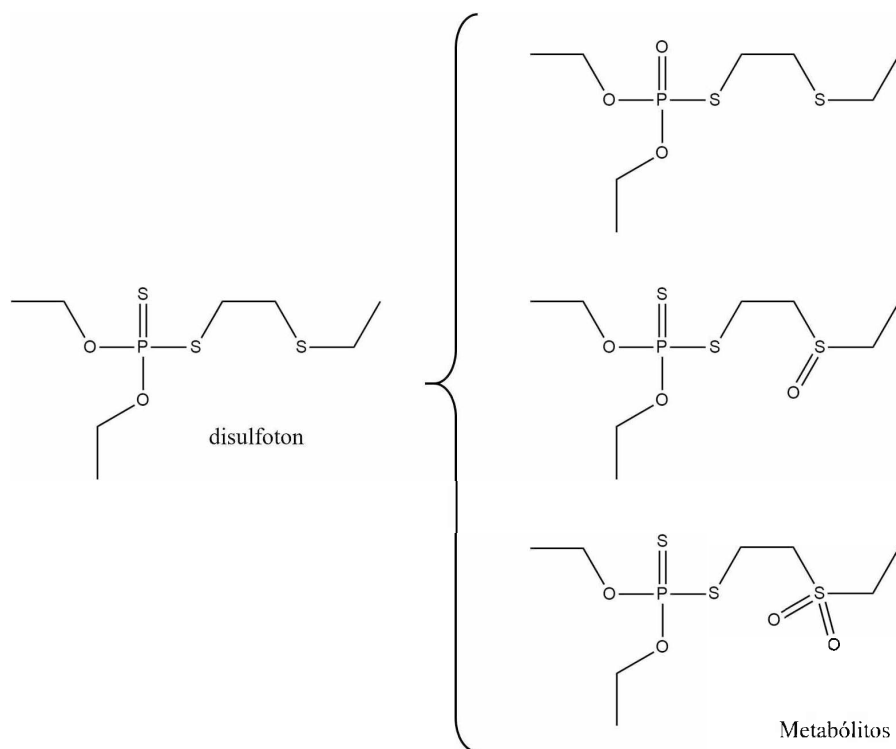
abordando a aplicação do QuEChERS com modificações na análise de pesticidas em amostras biológicas são descritos na literatura e estão apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3. Exemplos descritos na literatura para a análise de pesticidas em amostras biológicas com o preparo de amostra por meio do método QuEChERS.

Amostra	Solvente de extração	Sais de partição	Sorventes	Método de análise
Urina ^a	CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaCl (4:1)	Não houve extração em fase sólida	LC-MS/MS
Cabelo ^b	H ₂ O/CH ₃ CN (1:1)	MgSO ₄ /NaAc (4:1)	Z-Sep	UHPLC-MS/MS
Leite materno ^c	1% ácido fórmico em CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaCl (6:1)	MgSO ₄ /C ₁₈ (3:1)	GC-MS

^aReferência 32; ^bReferência 33; ^cReferência 34.

Figura 5. Pesticida disulfoton e alguns de seus metabólitos identificados em amostras de sangue e urina de humanos com o auxílio do método QuEChERS.



Fonte: Adaptado da referência 31.

Devido à similaridade estrutural com pesticidas e medicamentos, o método QuEChERS também é explorado na análise de fármacos e seus metabólitos, o que tem se tornado relevante recentemente. O avanço da medicina moderna permitiu o desenvolvimento e o entendimento de como os fármacos atuam e beneficiam os seres humanos e outros animais. Em função disso, a indústria farmacêutica expandiu enormemente e o consumo de medicamentos também aumentou³⁵. Uma consequência dessa expansão foi o aumento do uso excessivo de medicamentos, o que leva a impactos negativos tanto para o ser humano quanto para o meio ambiente.

Com relação ao uso na pecuária, o consumo de antibióticos ajuda no controle de doenças, implicando no crescimento dos rebanhos. Entretanto, alguns antibióticos não são totalmente absorvidos ou metabolizados pelo animal e uma quantidade significativa do composto original é liberado nas fezes e/ou urina. Por essa razão, o uso excessivo de antibióticos em rebanhos tem se tornado um problema³⁶. Uma vez excretados, esses antibióticos vão para o meio ambiente, onde podem provocar o desenvolvimento de resistência por micro-organismos. Alguns estudos identificaram bactérias resistentes a antibióticos em amostras de água e solo, o que pode se tornar um problema de saúde pública eventualmente^{37,38}.

Assim como para a análise de pesticidas em matrizes biológicas e ambientais, o método QuEChERS aplicado na análise de fármacos nessas matrizes também ocorre com algumas modificações. De modo geral, uma alteração usual no QuEChERS para esse tipo de análise é o ajuste de pH antes ou durante a etapa de extração líquido-líquido. Isso ocorre basicamente por duas formas: adição de um tampão e acidificação/basificação da solução. A acidificação é comumente realizada a partir da adição de ácidos orgânicos, como ácido acético e ácido fórmico³⁹⁻⁴¹, e a basificação é feita com a adição de amônia ou sais de amônio⁴²⁻⁴⁴. O tampão, por sua vez, é adicionado conforme o pH em que se quer trabalhar, sendo os mais descritos na literatura os tampões de acetato e citrato⁴⁵⁻⁴⁸.

O QuEChERS também tem sido explorado na análise de opióides e drogas em seres humanos. Nestes casos, as matrizes avaliadas foram sangue, urina e cabelo e o uso do método se mostrou promissor na detecção de alguns desses compostos e seus metabólitos. Alguns exemplos envolvendo a análise de opióides e drogas estão apresentados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Alguns exemplos descritos na literatura para a análise de opioides e drogas em amostras biológicas humanas com o preparo de amostra por meio do método QuEChERS.

Amostra	Solvente de extração	Sais de partição	Sorventes	Analito
Urina ^a	CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaCl (4:1)	MgSO ₄ /C ₁₈ (5:1)	Diazepam*
Cabelo ^b	Metanol	Não foram usados sais para a partição	MgSO ₄ /PSA/C ₁₈ (5:1:1)	Tramadol, nordazepam e topiramato**
Sangue ^c	CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaCl (2:1)	C ₁₈	THC e metabólitos*
Sangue ^d	Acetato de etila	MgSO ₄ /NaCl (2:1)	Não foi feita a extração em fase sólida	Morfina e heroína*

*Análise feita por meio de GC-MS ou GC-MS/MS.

**Análise feita por meio de LC-MS/MS.

^aReferência 49; ^bReferência 50; ^cReferência 51; ^dReferência 52.

5. APLICAÇÃO DO QuEChERS EM ALIMENTOS

De longe, a aplicação mais utilizada do método QuEChERS é em amostras de alimentos, possivelmente pelo fato do método ter sido desenvolvido para análise nesse tipo de matriz, especificamente frutas e vegetais. Porém, o método também se mostrou eficaz para a análise em vários tipos de alimentos, como grãos, carnes e outros derivados animais (leite, ovos e mel). Nesta seção, o uso do QuEChERS em alimentos é abordado mais detalhadamente.

5.1. Preparo de Amostra para Análise de Pesticidas em Alimentos

Como mencionado anteriormente, o método QuEChERS foi desenvolvido para a análise de pesticidas em alimentos e, por essa razão, o método oficial ainda é amplamente aplicado para essa finalidade. Entretanto, modificações foram introduzidas no procedimento do QuEChERS, especialmente nos sais de partição e nos sorventes da extração em fase sólida, com

o intuito de aumentar a eficiência da extração do analito a ser identificado em função da matriz a ser analisada.

Dentre as modificações introduzidas, as mais simples envolvem o uso de apenas NaCl^{53,54} ou a substituição do MgSO₄ e NaCl por Na₂SO₄^{55,56} e NaAc^{57,58}, respectivamente, como sais de partição. Alguns procedimentos adicionam outros sais orgânicos, como o citrato de sódio^{59,60}, enquanto outros eliminam uma das etapas do procedimento do QuEChERS⁶¹⁻⁶³. Exemplos de procedimentos em que ocorreu uma modificação nos sais de partição estão apresentados na **Tabela 5**.

A exemplo da modificação envolvendo os sais de partição, pode-se destacar um trabalho que avaliou a presença de pesticidas em farinha de trigo integral⁶². Neste estudo, os pesquisadores usaram MgSO₄/NaAc/SCDS (6:3:1) como sais de partição e os resultados de extração foram excelentes. Outro ponto interessante apresentado neste trabalho foi a eliminação da etapa de extração em fase sólida. Os autores justificaram esse procedimento ao fato de alguns dos agentes sorventes, como o PSA, alterarem o pH da solução e, conseqüentemente, comprometerem a estabilidade química de alguns dos analitos.

Outro exemplo a ser abordado envolvendo a eliminação de uma das etapas do QuEChERS é um trabalho sobre a análise de pesticidas em cereais (aveia, cevada, centeio e trigo)⁶³. A grande inovação deste trabalho foi o uso do procedimento do QuEChERS em uma única etapa, em que foi adicionado quitina na etapa de extração líquido-líquido. A aplicação da quitina, uma forma de agente sorvente natural, se mostrou suficiente para gerar bons resultados sem a necessidade de incluir a etapa de extração em fase sólida.

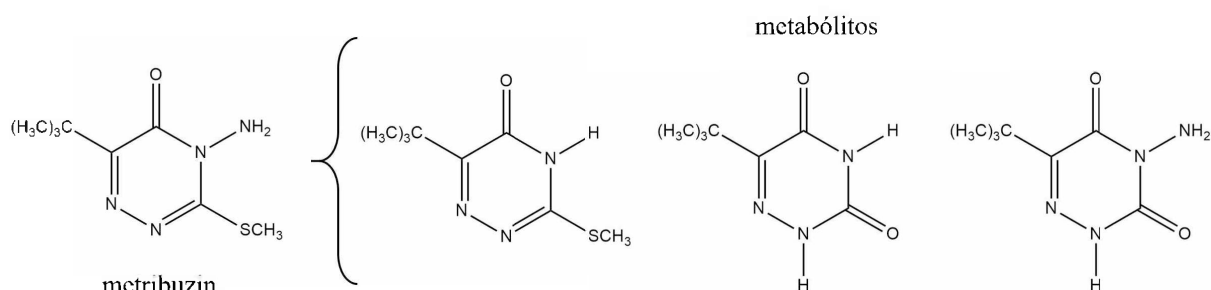
Tabela 5. Exemplos de procedimentos do QuEChERS na análise de pesticidas em alimentos, em que houve a alteração nos sais de partição.

Amostra	Solvente de extração	Sais de partição	Sorventes	Método de análise
Cogumelos ^a	CH ₃ CN	Na ₂ SO ₄ /NaCl (2:1)	Na ₂ SO ₄ /PSA/C ₁₈ (4:3:1)	LC-MS/MS
Ovos de galinha ^b	CH ₃ CN	NaCl	MgSO ₄ /PSA/C ₁₈ (2:1:2)	LC-MS/MS
Mel ^c	CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaCl/ SCTD/SCDS (8:2:2:1)	MgSO ₄ /PSA/C ₁₈ (6:1:1)	LC-MS/MS

^aReferência 55; ^bReferência 53; ^cReferência 64.

Com relação aos agentes sorventes da etapa de extração em fase sólida, o desenvolvimento de novos sorventes permitiu o estudo da eficiência do uso de outros materiais além dos tradicionais PSA e C₁₈. Vários trabalhos indicam que o GCB é um excelente sorvente na análise de pesticidas em vegetais⁶⁵⁻⁶⁷. Um exemplo disso é um trabalho que quantificou o pesticida metribuzin e seus metabólitos em tomates, cujas estruturas estão representadas na **Figura 6**⁶⁸. Neste estudo, a eficiência do uso do GCB como agente sorvente pode ser explicado pela sua facilidade em adsorver componentes de matriz com estruturas planares, como pigmentos. No caso do tomate, a coloração avermelhada é proveniente do pigmento carotenoide licopeno⁶⁹.

Figura 6. Estrutura do pesticida metribuzin e seus metabólitos.



Fonte: Adaptado da referência 68.

Outros estudos comparativos descrevem o uso de sorventes inorgânicos, como óxido de ferro (II,III) (Fe₃O₄) e sílica zirconizada (Z-Sep e Z-Sep⁺), os quais foram muito eficazes na análise de pesticidas em arroz e leite, respectivamente^{70,71}. No primeiro caso, o uso de nanopartículas de Fe₃O₄ associadas com PSA não só trouxe melhorias para a remoção de interferentes como açúcares e ácidos orgânicos, como também permitiu a redução no uso de material sorvente e solvente em comparação com o procedimento original do QuEChERS. Por sua vez, o segundo caso mostrou que o uso das partículas contendo zircônio foi mais eficiente na remoção de pigmentos e gorduras do que a tradicional combinação MgSO₄/PSA/C₁₈. Algumas modificações nos agentes sorventes no procedimento do método QuEChERS para a análise de pesticidas em alimentos estão resumidas na **Tabela 6**.

Tabela 6. Exemplos de modificações nos agentes sorventes no procedimento do QuEChERS para a análise de pesticidas em alimentos.

Amostra	Solvente de extração	Sais de partição	Sorventes	Método de análise
Queijo ^a	1% ácido acético em CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaCl (4:1)	Z-Sep ⁺	UHPLC-MS/MS
Arroz ^b	1% ácido acético em CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaAc (4:1)	MgSO ₄ /Quitosana (2:1)	LC-MS/MS
Leite ^c	CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaCl/ (4:1)	MgSO ₄ /Z-Sep/ Z-Sep ⁺ (25:5:1)	HPLC-PDA
Morango ^d	CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaCl (4:1)	Fe ₃ O ₄ /PSA (1:1)	GC-MS/MS

^aReferência 72; ^bReferência 73; ^cReferência 71; ^dReferência 74.

O uso de polímeros naturais, como a quitina e a quitosana, também tem sido avaliado como alternativas mais econômicas e “verdes” de agentes sorventes. Os resultados de alguns estudos comparativos feitos em arroz e leite mostraram que quitosana possui eficiência de adsorção similar a do C₁₈^{73,75}. A quitina, por sua vez, também se mostrou um agente sorvente eficaz tanto na análise de pesticidas tanto em alimentos quanto em amostras ambientais^{63,76}.

Outra modificação interessante descrita na literatura é a inclusão de uma segunda etapa de extração em fase sólida. Em um estudo feito em extratos de folhas de café, os pesquisadores reportaram o uso dos tradicionais MgSO₄/PSA/C₁₈ para remoção de interferentes e, em uma segunda etapa de extração em fase sólida, foi utilizado óxido de zircônio associado com C₁₈. Em comparação com o uso de apenas uma etapa de extração em fase sólida, a inclusão da segunda etapa com o óxido de zircônio permitiu a redução significativa da interferência da metabólitos secundários e, conseqüentemente, melhores resultados na detecção de pesticidas nas folhas de café⁷⁷.

5.2. Preparo de Amostra para Análise de Fármacos em Alimentos

Um problema recente que vem sendo observado por todo o planeta é o uso descontrolado de medicamentos na pecuária, especialmente de antibióticos, para promover o controle de doenças³⁶. Uma consequência dessa prática é a contaminação do ambiente e suas implicações. Alguns estudos sugerem que o desenvolvimento de resistência a antibióticos por bactérias^{37,38} e a mutação fisiológica em populações de animais devido aos resíduos de medicamentos⁷⁸ que podem estar associados ao uso excessivo e abusivo na pecuária.

Em alimentos, a contaminação por medicamentos pode ocorrer por duas maneiras. A primeira é a contaminação direta, o que ocorre em alimentos de origem animal, como leite e carnes⁷⁹. O medicamento pode se bioacumular nos tecidos do animal, especialmente tecidos com alto teor lipofílico, e ser ingerido posteriormente pelo ser humano. A segunda via de contaminação é indireta e ocorre em alimentos de origem vegetal^{80,81}. Os excrementos de alguns animais são usados como fertilizantes em lavouras e, caso o excremento contenha resíduos do medicamento, vai ocorrer a contaminação do solo e, conseqüentemente, das plantas naquele local.

Na tentativa de minimizar esse problema, vários países adotaram medidas regulatórias que visam controlar a quantidade de medicamentos administrados em rebanhos. Em função disso, a análise de medicamentos em alimentos se torna necessária para garantir que não haja um uso excessivo de medicamentos, implicando em problemas na saúde humana. Desta forma, com a finalidade de se detectar a presença de fármacos em alimentos, o método QuEChERS pode ser aplicado nesse tipo de análise.

Um dos primeiros trabalhos a descrever a aplicação do método QuEChERS em amostras de alimentos para a análise de medicamentos foi feito para se determinar resíduos de antibióticos em leite⁸². Entretanto, os pesquisadores modificaram o procedimento original para essa análise. Além de promoverem a acidificação do solvente de extração com ácido acético, a etapa de extração em fase sólida foi removida do procedimento. Isso levou a resultados satisfatórios na identificação de 18 medicamentos de uso veterinário, incluindo outros tipos além de antibióticos.

De modo geral, os estudos descritos na literatura indicam que o teor de gordura na matriz é um fator determinante no tipo de modificação a ser feito no QuEChERS. A análise em matrizes que contêm um percentual alto de gordura ocorre de forma mais eficiente quando a etapa de extração em fase sólida é feita com uma combinação dos sorventes PSA, GCB e

C₁₈⁸³⁻⁸⁵. Além disso, a acidificação do solvente de extração é um procedimento aplicado em alguns casos para melhorar a partição líquido-líquido e auxiliar o deslocamento dos analitos para a fase orgânica. Um resumo de alguns procedimentos modificados do QuEChERS na análise de medicamentos em alimentos está apresentado na **Tabela 7**.

Tabela 7. Alguns exemplos descritos na literatura para a análise de medicamentos em alimentos por meio do método QuEChERS modificado.

Amostra	Solvente de extração	Sais de partição	Sorventes	Analito
Carne de frango ^a	0,1% ácido fórmico em CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaAc (4:1)	MgSO ₄ /PSA/C ₁₈ (6:2:1)	β-lactamas*
Leite ^b	5% ácido acético em CH ₃ CN	Na ₂ SO ₄ /acetato de amônio (5:1)	MgSO ₄ /C ₁₈ (6:1)	Anti-inflamatórios**
Carne bovina ^c	2% ácido acético em CH ₃ CN	Na ₂ SO ₄ /NaCl (2:1)	MgSO ₄ /C ₁₈ (1:1)	Avermectina*
Camarão ^d	1% ácido acético em CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaCl (2:1)	MgSO ₄ /PSA (3:1)	Sulfonamidas**

*Análise feita por meio de UHPLC-MS ou UHPLC-MS/MS.

**Análise feita por meio de LC-MS ou LC-MS/MS.

^aReferência 86; ^bReferência 87; ^cReferência 88; ^dReferência 89.

A exemplo da modificação envolvendo os sais de partição, pode-se destacar um trabalho comparativo que avaliou a melhor combinação de sais para a análise de medicamentos em ovos e leite⁹⁰. Neste estudo, os pesquisadores analisaram os sais NaCl, NaAc, Na₂SO₄, MgSO₄ e SCDS e concluíram que as combinações entre Na₂SO₄ e NaCl/ NaAc foram as que levaram a melhores resultados de extração dos analitos de interesse.

Outros estudos também sugerem que a substituição do MgSO₄ por Na₂SO₄ é uma ótima alternativa para melhorar a extração de fármacos e seus metabolitos em alimentos^{91,92}. Uma explicação possível para isso é o fato do Mg²⁺ formado em solução possuir um efeito quelante

sobre algumas estruturas, o que reduz a eficiência da extração. De fato, algumas pesquisas mostraram que o Mg^{2+} forma complexos estáveis com alguns fármacos, como as quinolonas⁹³.

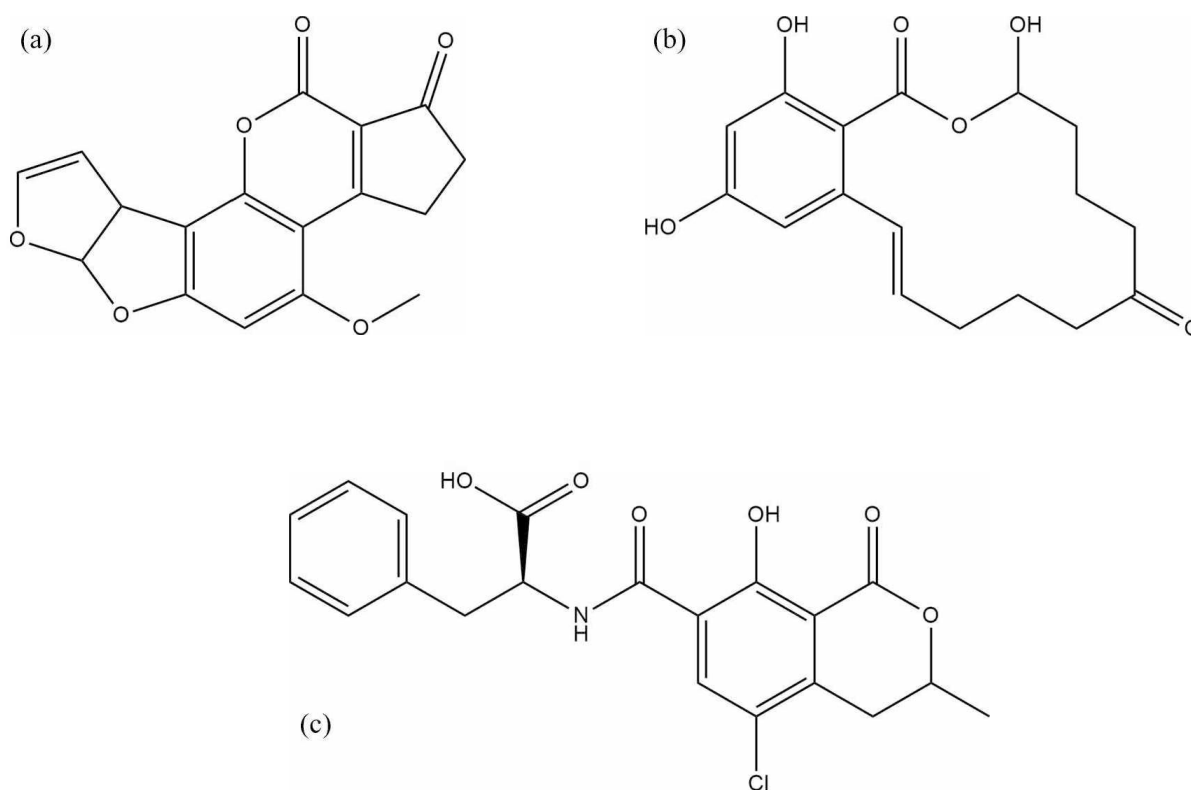
Outras combinações de sais de partição que também têm sido adotadas são o uso de sais mais voláteis, como o formiato de amônio (NH_4HCO_2)⁹⁴ e acetato de amônio ($NH_4CH_3CO_2$)⁸⁷. A substituição do NaCl por esses sais promoveu uma melhor detecção dos analitos pelos espectrômetros de massas. Dois motivos para essas melhorias são a ação tamponante que esses sais possuem, auxiliando na extração dos analitos, e o fato de serem voláteis, o que facilita a evaporação e/ou decomposição dos sais nas câmaras de ionização dos espectrômetros.

Apesar de a aplicação do QuEChERS na análise de fármacos em alimentos ter se mostrado promissora, seu uso ainda é pouco explorado. Os poucos trabalhos descritos na literatura abordam majoritariamente alimentos de origem animal, especificamente leite, ovos e carnes e envolvem a análise de basicamente antibióticos e outros medicamentos de uso veterinário.

5.3. Preparo de Amostra para Análise de Micotoxinas em Alimentos

Micotoxinas são definidas como compostos provenientes do metabolismo secundário de fungos em alimentos e, de certa forma, podem ser consideradas um tipo de contaminante. Essa contaminação pode ocorrer durante a produção, o armazenamento, o transporte ou o processamento dos alimentos⁹⁵. Os principais gêneros de fungos envolvidos em contaminação de alimentos são *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium* e algumas micotoxinas comuns encontradas em alimentos estão representadas na **Figura 7**⁹⁶.

Figura 7. Estruturas de algumas micotoxinas comuns encontradas em alimentos: (a) aflatoxina B1, (b) zearalenona e (c) ocratoxina A.



Fonte: Adaptado da referência 96.

O principal problema associado com as micotoxinas são suas ações sobre os seres humanos, que variam desde toxicidade em órgãos, especialmente o fígado e os rins, a efeitos carcinogênicos. Esses efeitos estão de certa forma associados à natureza química da micotoxina, o tipo de alimento e o tempo de contaminação do alimento pelo fungo⁹⁶. Desta forma, como a principal forma de contaminação por micotoxinas ocorre por meio da alimentação, é necessário que haja um controle adequado para que seus efeitos tóxicos não tragam consequências para a saúde humana.

Para a análise de micotoxinas, o QuEChERS tem sido aplicado exclusivamente em alimentos e, de longe, o principal tipo de matriz analisada são grão e cereais. Vários estudos reportam análises feitas em trigo, milho, arroz, soja e cevada⁹⁷⁻¹⁰⁰. Entretanto, apesar do amplo uso na análise de cereais, outras matrizes também foram analisadas por meio do QuEChERS. A exemplo disso, um estudo extensivo feito em laticínios identificou de forma eficiente 58 micotoxinas¹⁰¹ e outro descreveu um o procedimento para a determinação de micotoxinas de fungos do gênero *Fusarium* em legumes¹⁰².

Assim como na análise de medicamentos, a etapa de extração líquido-líquido passa por um ajuste de pH. Uma alteração comum usada no procedimento de análise de micotoxinas é a acidificação do solvente de extração com ácido acético ou ácido fórmico^{100,101,103}. Outras pequenas modificações foram reportadas, como o uso de ácido cítrico para a análise de nozes e frutas secas¹⁰⁴ e o uso de uma mistura de solventes para extração, como acetonitrila e água, por exemplo¹⁰⁵. Alguns exemplos da aplicação do método QuEChERS com modificações na análise de micotoxinas em alimentos estão apresentados na **Tabela 8**.

Tabela 8. Exemplos de aplicações do QuEChERS na análise de micotoxinas em alimentos.

Amostra	Solvente de extração	Sais de partição	Sorventes	Método de análise
Nozes ^a	10 mM ácido cítrico em CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaCl (4:1)	C ₁₈	LC-MS/MS
Arroz ^b	10% ácido fórmico em CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaCl/ SCTD/SCDS (8:2:2:1)	MgSO ₄ /PSA/C ₁₈ / Al-N (5:2:1:1)	GC-MS/MS
Farinhas de milho, trigo e mandioca ^c	CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaCl/ (4:1)	MgSO ₄ /C ₁₈ (3:1)	GC-MS
Vinho ^d	1% ácido acético em CH ₃ CN	MgSO ₄ /NaCl (4:1)	MgSO ₄	UHPLC-MS/MS

^aReferência 104; ^bReferência 99; ^cReferência 106; ^dReferência 107.

Com relação a extração em fase sólida, é nessa etapa em que ocorrem as modificações mais radicais no método QuEChERS. Devido à alta afinidade que algumas micotoxinas possuem pela PSA, a extração geralmente é feita apenas com C₁₈ e MgSO₄^{106,108}. Outros trabalhos, por outro lado, mostraram que o uso de apenas PSA foi eficaz para a análise de micotoxinas em laticínios¹⁰¹ e derivados de tomate¹⁰⁹. Contudo, a alteração reportada mais radical em relação ao procedimento original do QuEChERS tenha sido a exclusão da etapa de extração em fase sólida. Um estudo publicado em 2018 indicou que apenas a extração líquido-líquido foi suficiente para garantir uma extração eficiente de micotoxinas em trigo e milho¹¹⁰.

6. TENDÊNCIAS FUTURAS DO QuEChERS

Desde a primeira publicação da metodologia QuEChERS, em 2003, inúmeras alterações do procedimento foram descritas na literatura. Além de modificações na metodologia original, a aplicação do método também variou significativamente. Sendo proposto inicialmente para a análise de pesticidas em alimentos, o QuEChERS atualmente foi aplicado na análise de diversos contaminantes em diversos tipos de matrizes. A enorme disponibilidade de trabalhos envolvendo a detecção de pesticidas, fármacos, toxinas e contaminantes ambientais em amostras de alimentos, biológicas, solos e águas indicam a grande versatilidade e aplicabilidade do método na análise química.

Devido ao crescente desenvolvimento de novos materiais sorventes e a sofisticação das técnicas de análise, em especial as cromatografias líquida e gasosa, acopladas com espectrômetros de massas, a aplicação da metodologia QuEChERS provavelmente vai continuar em expansão, ampliando ainda mais a variedade de analitos e matrizes a serem exploradas e avaliadas. Nessa mesma tendência, a simplificação da metodologia e a inclusão de procedimentos também são passíveis de serem mais exploradas em trabalhos futuros. Isso pode levar à redução nos custos envolvendo os solventes, os sais de partição e os agentes sorventes e, conseqüentemente, diminuir os resíduos gerados pela análise.

Com relação às novas barreiras a serem enfrentadas na aplicação do QuEChERS, possivelmente elas envolverão a automatização da metodologia, a qual ainda permanece muito dependente do analista, e a miniaturização do procedimento. A automatização, além de garantir mais rapidez ao método, também reduz o risco de interferência de erros sistemáticos e facilita a reprodutibilidade dos resultados. Por sua vez, a miniaturização pode permitir a análise eficiente de amostras em pequenas quantidades, além de também envolver uma redução de custos e resíduos.

REFERÊNCIAS

1. SKOOG, W. H.; *ET AL.* **Fundamentos de Química Analítica**. 8ª ed. São Paulo: Thomson, 2006.
2. MITRA, S.; BRUKH, R. **Sample Preparation: An Analytical Perspective**. In: Mitra, S. (Ed.). *Sample Preparation Techniques in Analytical Chemistry*. Hoboken, NJ, EUA: John Wiley & Sons, 2003, p. 1 – 36.
3. MOLDOVEANU, S.; DAVID, V. **Sampling and its connection with sample preparation**. In: Moldoveanu, S.; David, V. *Sample Preparation in Chromatography*. Amsterdam, Holanda: Elsevier Science, 2002, p. 113 – 135.
4. GUNZLER, H.; WILLIAMS, A. **Handbook of Analytical Techniques**. 1ª ed. Weinheim, Alemanha: Wiley-VCH, 2001.
5. ANASTASSIADES, M.; *ET AL.* **Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and “dispersive solid-phase extraction” for the determination of pesticides residues in produce**. *J AOAC Int.*, v. 86, n. 02, p. 412 – 431, 2003.
6. LEHOTAY, S. **Determination of pesticide residues in foods by acetonitrile extraction and partitioning with magnesium sulfate: collaborative study**. *J AOAC Int.*, v. 90, n. 02, p. 485 – 520, 2007.
7. MAJORS, R. **QuEChERS – A New Technique for Multiresidue Analysis of Pesticides in Foods and Agricultural Samples**. *LCGC Europe*, v. 20, n. 11, p. 574 – 581, 2007.
8. Mastovska, K.; Lehotay, S. **Evaluation of common organic solvents for gas chromatographic analysis and stability of multiclass pesticide residues**. *J Chromatogr A*, v. 1040, n. 02, p. 259 – 272, 2004.
9. WHO. **Pesticides**. Disponível em: <<https://www.who.int/topics/pesticides/en/>>. Acesso em: 15/09/2019.
10. POPP, J.; *ET AL.* **Pesticide productivity and food security. A review**. *J Agron Sustain Dev.*, v. 33, n. 01, p. 243 – 255, 2013.
11. CARVALHO, F. **Pesticides, environment, and food safety. Food and Energy Security**. v. 06, n. 02, p. 48 – 60, 2017.
12. Vasconcelos, Y. **Pesticides in the balance**. Disponível em: <<https://revistapesquisa.fapesp.br/en/2019/02/25/pesticides-in-the-balance/>>. Acesso em: 15/09/2019.

13. LUSHCHAK, V.; *ET AL.* **Pesticide toxicity: a mechanistic approach.** EXCLI J., v. 17, p. 1101 – 1136, 2018.
14. Ministry of Agriculture of British Columbia, Canada. **Pesticide Toxicity and Hazard.** Disponível em: <<https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/farming-natural-resources-and-industry/agriculture-and-seafood/animal-and-crops/plant-health/pesticide-toxicity-hazard.pdf>>. Acesso em: 15/09/2019
15. ESSER, H. **A review of the correlation between physicochemical properties and bioaccumulation.** Pesticide Science, v. 17, n. 03, p. 265 – 276, 1986.
16. DUNLAP, T. **DDT: Scientists, Citizens, and Public Policy.** Princeton, NJ, EUA: Princeton University Press, 2014.
17. ROGAN, W.; CHEN, A. **Health risks and benefits of bis(4-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT).** The Lancet, v. 366, n. 9487, p. 763 – 773, 2005.
18. VOS, J.; *et al.* **Health Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Wildlife, with Special Reference to the European Situation.** Crit Rev Toxicol., v. 30, n. 01, p. 71 – 133, 2000.
19. DAMALAS, C.; ELEFTHEROHORINOS, I. **Pesticide Exposure, Safety Issues, and Risk Assessment Indicators.** Int J Environ Res Public Health., v. 08, n. 05, p. 1402 – 1419, 2011.
20. Roberts, J.; Reigart, J. **Chronic Effects.** In: **Roberts, J.; Reigart, J. Recognition and Management of Pesticide Poisonings.** EUA: EPA, 6ª ed., 2013. p. 212 – 238.
21. ANVISA. **Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos – PARA.** 2016.
22. KACZYNSKI, P.; *et al.* **Rapid determination of acid herbicides in soil by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection based on dispersive solid phase extraction.** Talanta, v. 152, p. 127 – 136, 2016.
23. MONDAL, R.; *et al.* **GC-MS/MS determination and ecological risk assessment of pesticides in aquatic system: A case study in Hooghly River basin in West Bengal, India.** Chemosphere, v. 206, p. 217 – 230, 2018.
24. HU, M.; *et al.* **Method Development and Validation of Indaziflam and its Five Metabolites in Soil, Water, and Fruits by Modified QuEChERS and UHPLC-MS/MS.** J Agric Food Chem., v. 66, n. 39, p. 10300 – 10308, 2018.
25. MEI, W.; *et al.* **Determination of six amide herbicide residues in soil by QuEChERS-gas chromatography-mass spectrometry.** Chin J Chromatogr., v. 35, n. 12, p. 1317 – 1321, 2017.

26. CORREIA-SÁ, L.; *et al.* **Optimization of QuEChERS method for the analysis of organochlorine pesticides in soils with diverse organic matter.** J Sep Sci., v. 35, n. 12, p. 1521 – 1530, 2014.
27. RASHID, A.; *et al.* **Development of a simple extraction and clean-up procedure for determination of organochlorine pesticides in soil using gas chromatography-tandem mass spectrometry.** J Chromatogr A., v. 1217, n. 17, p. 2933 – 2939, 2010.
28. LI, C.; *et al.* **Degradation of metaflumizone in rice, water and soil under field conditions.** Ecotoxicol Environ Saf., v. 86, p. 73 – 78, 2012.
29. MANTZOS, N.; *et al.* **QuEChERS and solid phase extraction methods for the determination of energy crop pesticides in soil, plant and runoff water matrices.** Int J Environ Anal Chem., v. 93, p. 1566 – 1584, 2013.
30. ZHANG, J.; *et al.* **Residues of chlorantraniliprole in rice field ecosystem.** Chemosphere, v. 82, n. 02, p. 132 – 136, 2012.
31. USUI, K.; *et al.* **Rapid determination of disulfoton and its oxidative metabolites in human whole blood and urine using QuEChERS extraction and liquid-chromatography-tandem mass spectrometry.** Leg Med., v. 14, n. 06, p. 309 – 316, 2012.
32. SHIN, Y.; *et al.* **A Quantitative Tandem Mass Spectrometry and Scaled-Down QuEChERS Approach for Simultaneous Analysis of Pesticide Multiresidues in Human Urine.** Molecules, v. 24, p. 1330 – 1355, 2019.
33. LEHMANN, E.; *et al.* **Development of a modified QuEChERS method for multiclass pesticide analysis in human hair by GC-MS and UPLC-MS/MS.** Anal Chim Acta., v. 999, p 87 – 98, 2018.
34. FERRONATO, G.; *et al.* **Determination of organochlorine pesticides (OCPs) in breast milk from Rio Grande do Sul, Brazil, using a modified QuEChERS method and gas chromatography-negative chemical ionization-mass spectrometry.** Int J Environ Anal Chem., v. 98, n. 11, p. 1005 – 1016, 2018.
35. GAUTAM, A.; PAN, X. **The changind model of big pharma: impact of key trends.** Drug Discov Today, v. 21, n. 03, p 379 – 384, 2016.
36. GUGLIELMI, G. **Are antibiotics turning livestock into superbug factories?** Disponível em: <<https://www.sciencemag.org/news/2017/09/are-antibiotics-turning-livestock-superbug-factories>>. Acesso em: 18/09/2019.
37. LEE, J.; *et al.* **Antibiotic resistance in soil.** The Lancet, v. 18, n. 12, p. 1306 – 1307, 2018.

38. SANGAYADO, E.; GWENZI, W. **Antibiotic resistance in drinking water systems: Occurance, removal, and human health risks.** *Sci Total Environ.*, v. 699, p. 785 – 797, 2019.
- [39]. WANG, X. **Quantitative Analysis of Benzodiazepines in Whole Blood by QuEChERS and LC-MS-MS.** *LCGC*, p. 169, 2016.
- [40]. SICHILONGO, K.; *et al.* **Comparison of efficiencies of selected sample extraction techniques for the analysis of selected antiretroviral drugs in human plasma using LC-MS.** *J Pharmacol Toxicol Methods*, v. 89, p. 1 – 8, 2018.
- [41]. SANTOS, D.; *et al.* **Multiresidue determination and predicted risk assessment of contaminants of emerging concern in marine sediments from the vicinities of submarine sewage outfalls.** *Mar Pollut Bull.*, v. 129, n. 01, p. 299 – 307, 2018.
- [42]. VILLALBA, A.; *et al.* **Direct analysis in real time high-resolution mass spectrometry for high-throughput analysis of antiparasitic veterinary drugs in feed and food.** *Rapid Commun Mass Spectrom.*, v. 27, n. 03, p. 467 – 475, 2012.
- [43]. MARTINEZ, A.; *et al.* **Optimization of a modified QuEChERS method for the determination of tetracyclines in fish muscle by UHPLC-MS/MS.** *J Pharm Biomed Anal.*, v. 155, p. 27 – 32, 2018
- [44]. KACHHAWAHA, A.; *et al.* **Optimization of a modified QuEChERS method for multiresidue analysis of pharmaceuticals and personal care products in sewage and surface water by LC-MS/MS.** *J AOAC Int.*, v. 100, n. 03, p. 592 – 597, 2017.
- [45]. NANNOU, C.; *et al.* **Modified QuEChERS approach for the analysis of pharmaceuticals in sediments by LC-Orbitrap HRMS.** *Anal Bioanal Chem.*, v. 411, n. 07, p. 1383 – 1396, 2019.
- [46]. LIN, Y.; *et al.* **Determination of multiresidue analysis of β -agonists in muscle and viscera using liquid chromatograph/tandem mass spectrometry with Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, and Safe methodologies.** *J Food Drug Anal.*, v. 25, n. 02, p. 275 – 284, 2017.
- [47]. ALVES, V.; *et al.* **Improved Analytical Approach Based on QuEChERS/UHPLC-PDA for Quantification of Fluoxetine, Clomipramine and their Active Metabolites in Human Urine Sample.** *J Anal Toxicol.*, v. 41, n. 01, p. 45 – 53, 2017.
- [48]. CHUNG, H.; *et al.* **Uptake of the veterinary antibiotics chlortetracycline, enrofloxacin, and sulphathiazole from soil by radish.** *Sci Total Environ.*, v. 605 – 606, p. 322 – 331, 2017.

- [49]. WESTLAND, J.; *et al.* **QuEChERS extraction of benzodiazepines in biological matrices.** J Pharm Anal., v. 3, n. 06, p. 509 – 517, 2013.
- [50]. LICATA, M.; *et al.* **Hair testing in clinical setting: Simultaneous determination of 50 psychoactive drugs and metabolites in headache patients by LC tandem MS.** J Pharm Biomed Anal., v. 15, p. 14 – 25, 2016.
- [51]. DYBOWSKI, M.; DAWIDOWICZ, A. **Application of the QuEChERS procedure for analysis of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and its metabolites in authentic whole blood samples by GC-MS/MS.** Forensic Toxicol., v. 36, n. 02, p. 415 – 423, 2018.
- [52]. ALVES, E.; *et al.* **GC-MS Method for the Analysis of Thirteen Opioids, Cocaine and Cocaethylene in Whole Blood Based on Modified QuEChERS Extraction.** Curr Pharm Anal., v. 13, n. 03, p. 215 – 223, 2017.
- [53]. GUO, Q.; *et al.* **Determination of fipronil and its metabolites in chicken egg, muscle and cake by modified QuEChERS method coupled with LC-MS/MS.** Food Addit Contam A, v. 35, n. 08, p. 1543 – 1552, 2018.
- [54]. DUBEY, J.; *et al.* **Validation of QuEChERS analytical technique for organochlorines and synthetic pyrethroids in fruits and vegetables.** Environ Monit Assess., v. 190, p. 231 – 242, 2018.
- [55]. ZHOU, Y.; *et al.* **Quantification and Confirmation of Fifteen Carbamate Pesticide Residues by Multiple Reaction Monitoring and Enhanced Product Ion Scan Modes via LC-MS/MS QTRAP System.** Molecules, v. 23, n. 10, p. 2496 – 2512, 2018.
- [56]. XU, X.; *et al.* **Development of a modified QuEChERS method based on magnetic multiwalled carbon nanotubes for the simultaneous determination of veterinary drugs, pesticides and mycotoxins in eggs by UPLC-MS/MS.** Food Chem., v. 276, p. 419 – 426, 2019.
- [57]. ARISEKAR, U.; *et al.* **Accumulation of organochlorine and pyrethroid pesticide residues in fish, water, and sediments in the Thamirabarani river system of southern peninsular India.** Environ Nanotechnol Monit Manag., v. 11, 2019.
- [58]. KUMAR, A.; *et al.* **Pesticide residues in Indian raw honeys, an indicator of environmental pollution.** Environ Sci Pollut Control Ser., v. 25, n. 34, p. 34005 – 34016, 2018.
- [59]. KIM, Y.; *et al.* **Method development, matrix effect, and risk assessment of 49 multiclass pesticides in kiwifruit using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry.** J Chromatogr B, v. 1076, p. 130 – 138, 2018.

- [60]. UCLES, S.; *et al.* **Analysis of thermally labile pesticides by on-column infusion gas chromatography in fruit and vegetables.** *Anal Bioanal Chem.*, v. 410, n. 26, p. 6861 – 6871, 2018.
- [61]. LEE, H.; *et al.* **An effective methodology for simultaneous quantification of thiophanate-methyl, and its metabolite carbendazim in pear, using LC-MS/MS.** *J Chromatogr B*, v. 1095, p. 1 – 7, 2018.
- [62]. BORDIN, A.; *et al.* **Determination of Pesticides Residues in Whole Wheat Flour Using Modified QuEChERS and LC-MS/MS.** *Food Anal Methods*, v. 10, n. 01, p. 1 – 9, 2017.
- [63]. KACZYNSKI, P.; LOZOWICKA, B. **One-step QuEChERS-based approach to extraction and cleanup in multiresidue analysis of sulfonylurea herbicides in cereals by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.** *Food Anal Methods*, v. 10, n. 01, p. 147 – 160, 2017.
- [64]. ZHENG, W.; *et al.* **Development and validation of modified QuEChERS method coupled with LC-MS/MS for simultaneous determination of cymiazole, fipronil, coumaphos, fluvalinate, amitraz, and its metabolite in various types of honey and royal jelly.** *J Chromatogr B*, v. 1072, p. 60 – 69, 2018.
- [65]. ZOCCALI, M.; *et al.* **Miniaturization of the QuEChERS Method in the Fast Gas Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Analysis of Pesticide Residues in Vegetables.** *Food Anal Methods*, v. 10, n. 08, p. 2636 – 2645, 2017.
- [66]. LEE, J.; *et al.* **Simultaneous analysis of 310 pesticide multiresidue using UHPLC-MS/MS in brown rice, orange, and spinach.** *Chemosphere*, v. 207, p. 519 – 526, 2018.
- [67]. RIBEIRO, F.; *et al.* **Development and validation of an analytical method for multiresidue determination of pesticides in lettuce using QuEChERS-UHPLC-MS/MS.** *J Sep Sci.*, v. 41, n. 08, p. 1726 – 1733, 2018.
- [68]. XIE, Y.; *et al.* **Simultaneous analysis of herbicide metribuzin and its transformation products in tomato using QuEChERS-based gas chromatography coupled to a triple quadrupole mass analyzer.** *Microchem J.*, v. 133, p. 468 – 473, 2017.
- [69]. AGARWAL, S.; RAO, A. **Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases.** *CMAJ*, v. 163, n. 6, p. 739 – 744, 2000.
- [70]. LIU, Z.; *et al.* **Multi-pesticides residue analysis of grains using modified magnetic nanoparticles adsorbent for facile and efficient cleanup.** *Food Chem.*, v. 230, p. 423 – 431, 2017.

- [71]. REJCZAK, T.; TUZIMSKI, T. **QuEChERS-based extraction with dispersive solid phase extraction clean-up using PSA and ZrO₂-based sorbents for determination of pesticides in bovine milk samples by HPLC-DAD.** Food Chem., v. 217, p. 225 – 233, 2017.
- [72]. HAMED, A.; *et al.* **Evaluation of a new modified QuEChERS method for the monitoring of carbamate residues in high-fat cheeses by using UHPLC-MS/MS.** J Sep Sci., v. 40, n.02, p. 488 – 496, 2016.
- [73]. CABRERA, L.; *et al.* **Evaluation of alternative sorbents for dispersive solid-phase extraction clean-up in the QuEChERS method for the determination of pesticides residues in rice by liquid chromatography with tandem mass spectrometry.** J Sep Sci., v. 39, n. 10, p. 1945 – 1954, 2016.
- [74]. FERNANDES, V.; *et al.* **Magnetic dispersive micro solid-phase extraction and gas chromatography determination of organophosphorus pesticides in strawberries.** J Chromatogr A, v. 1566, p. 1 – 12, 2018.
- [75]. ARIAS, J.; *et al.* **Chitosan from shrimp shells: A renewable sorbent applied to the clean-up step of the QuEChERS method in order to determine multi-residues of veterinary drugs in different types of milk.** Food Chem., v. 240, p. 1234 – 1253, 2018.
- [76]. SOARES, K.; *et al.* **Evaluation of alternative environmentally friendly matrix solid phase dispersion solid supports for the simultaneous extraction of 15 pesticides of different chemical classes from drinking water treatment sludge.** Chemosphere, v. 182, p. 547 – 554, 2017.
- [77]. TREVISAN, M.; *et al.* **Pesticide analysis in coffee leaves using a quick, easy, cheap, effective, rugged and safe approach and liquid chromatography tandem mass spectrometry: Optimization of the clean-up step.** J Chromatogr A, v. 1512, p. 98 – 106, 2017.
- [78]. OVERTURF, M.; *et al.* **Pharmaceutical and personal care products: A critical review of the impacts on fish reproduction.** Crit Rev Toxicol., v. 45, n. 06, p. 469 – 491, 2015.
- [79]. MITCHELL, J.; *et al.* **Antimicrobial drug residues in milk and meat: Causes, concerns, prevalence, regulations, tests, and test performance.** J Food Prot., v. 61, n.06, p. 742 – 756, 1998.
- [80]. BOXALL, A.; *et al.* **The sorption and transport of a sulphonamide antibiotic in soil systems.** Toxicol Lett., v. 131, n. 01, p. 19 – 28, 2002.

- [81]. CAMPAGNOLO, E.; *et al.* **Antimicrobial residues in animal waste and water resources proximal to large-scale swine and poultry feeding operations.** *Sci Total Environ.*, v. 299, n. 01, p. 89 – 95, 2002.
- [82]. AGUILERA, M.; *et al.* **Multi-residue determination of veterinary drugs in milk by ultra-high-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry.** *J Chromatogr A*, v. 1205, n. 01, p. 10 – 16, 2008.
- [83]. VILLALBA, A.; *et al.* **Ultra-high performance liquid chromatography -atmospheric pressure chemical ionization-tandem mass spectrometry for the analysis of benzimidazole compounds in milk samples.** *J Chromatogr A*, v. 1313, p. 119 – 131, 2013.
- [84]. KANG, J.; *et al.* **Simultaneous determination of multi-class veterinary drug residues in different muscle tissues by modified QuEChERS combined with HPLC-MS/MS.** *Anal Methods*, v. 06, n. 16, p. 6285 – 6293, 2014.
- [85]. VILLALBA, A.; *et al.* **Direct analysis in real time high-resolution mass spectrometry for high-throughput analysis of antiparasitic veterinary drugs in feed and food.** *Rapid Commun Mass Spectrom.*, v. 27, n. 03, p. 467 – 475, 2012.
- [86]. CHEN, Q.; *et al.* **Quantification of 16 β -lactams in chicken muscle by QuEChERS extraction and UPLC-Q-Orbitrap-MS with parallel reaction monitoring.** *J Pharm Biomed Anal.*, v. 145, p. 525 – 530, 2017.
- [87]. RUBIES, A.; *et al.* **Analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs in milk using QuEChERS and liquid chromatography coupled to mass spectrometry: triple quadrupole versus Q-Orbitrap mass analyzers.** *Anal Bioanal Chem.*, v. 408, n. 21, p. 5769 – 5778, 2016.
- [88]. SILVA, G.; *et al.* **Multiresidue method for identification and quantification of avermectins, benzimidazoles and nitroimidazoles residues in bovine muscle tissue by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS) using a QuEChERS approach.** *Talanta*, v. 171, p. 307 – 320, 2017.
- [89]. PULIDO, M.; *et al.* **Multiclass detection and quantification of antibiotics and veterinary drugs in shrimps by fast liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry.** *Talanta*, v. 85, n. 03, p. 1419 – 1427, 2011.
- [90]. ZHOU, J.; *et al.* **Optimization for quick, easy, cheap, effective, rugged and safe extraction of mycotoxins and veterinary drugs by response surface methodology for application to egg and milk.** *J Chromatogr A*, v. 1532, p. 20 – 29, 2018.

- [91]. DURAN, J.; *et al.* **Matrix-effect free multi-residue analysis of veterinary drugs in food samples of animal origin by nanoflow liquid chromatography high resolution mass spectrometry.** Food Chem., v. 245, p. 29 – 38, 2018.
- [92]. DESMARCHELIER, A.; *et al.* **Determination of 105 antibiotic, anti-inflammatory, antiparasitic agents and tranquilizers by LC-MS/MS based on an acidic QuEChERS-like extraction.** Food Addit Contam A, v. 35, n. 04, p. 647 – 661, 2017.
- [93]. BORCHERDING, S.; *et al.* **Quinolones: a practical review of clinical uses, dosing considerations, and drug interactions.** J Fam Pract., v. 42, p. 69 – 78, 1996.
- [94]. HAN, L.; *et al.* **Streamlined sample cleanup using combined dispersive solid-phase extraction and in-vial filtration for analysis of pesticides and environmental pollutants in shrimp.** Anal Chim Acta, v. 827, p. 40 – 46, 2014.
- [95]. BENNETT, J.; KLICH, M. **Mycotoxins.** Clin Microbiol Rev., v. 16, n. 03, p. 497 – 516, 2003.
- [96]. RICHARD, J. **Some major mycotoxins and their mycotoxicoses – an overview.** Int J Food Microbiol., v. 119, n. 01, p. 3 – 10, 2007.
- [97]. MARTINS, C.; *et al.* **Assessment of multiple mycotoxins in breakfast cereals available in the Portuguese market.** Food Chem., v. 239, p. 132 – 140, 2018.
- [98]. CARRASCO, Y.; *et al.* **A survey of trichothecenes, zearalenone and patulin in milled grain-based products using GC-MS/MS.** Food Chem., v. 146, p. 212 – 219, 2014.
- [99]. KOESUKWIWAT, U.; *et al.* **Evaluation of a modified QuEChERS method for analysis of mycotoxins in rice.** Food Chem., v. 153, p. 44 – 51, 2014.
- [100]. LOHREY, Q.; *et al.* **Impact of physicochemical parameters on the decomposition of deoxynivalenol during extrusion cooking of wheat grits.** J Agric Food Chem., v. 59, p. 600 – 609, 2012.
- [101]. JIA, W.; *et al.* **Multi-mycotoxin analysis in dairy products by liquid chromatography coupled to quadrupole orbitrap mass spectrometry.** J Chromatogr A, v. 31, p. 212 – 219, 2014.
- [102]. ZHAO, Z.; *et al.* **Method Development and Validation for the Analysis of Emerging and Traditional *Fusarium* Mycotoxins in Pepper, Potato, Tomato, and Cucumber by UPLC-MS/MS.** Food Anal Methods, v. 11, n. 06, p. 1780 – 1788, 2018.
- [103]. HUANG, X.; *et al.* **Optimized QuEChERS Method Combined with UHPLC-MS/MS for the Simultaneous Determination of 15 Mycotoxins in Liquorice.** J AOAC Int., v. 101, n. 03, p. 633 – 642, 2018.

- [104]. WAMING, Y.; *et al.* **Occurrence and co-occurrence of mycotoxins in nuts and dried fruits from China.** Food Control, v. 88, p. 181 – 189, 2018.
- [105]. QIAN, M.; *et al.* **Detection of 13 mycotoxins in feed using modified QuEChERS with dispersive magnetic materials and UHPLC-MS/MS.** J Sep Sci., v. 41, n. 03, p. 756 – 764, 2017.
- [106]. CUNHA, S.; *et al.* **Development and validation of a method based on a QuEChERS procedure and heart-cutting GC-MS for determination of five mycotoxins in cereal products.** J Sep Sci, v. 33, p. 600 – 609, 2010.
- [107]. ZHANG, B.; *et al.* **Simultaneous Analysis of 20 mycotoxins in Grapes and Wines from Hexi Corridor Region (China): Based on QuEChERS-UHPLC-MS/MS Method.** Molecules, v. 23, n. 08, 2018.
- [108]. CARBALLO, D.; *et al.* **Presence of mycotoxins in ready-to-eat food and subsequent risk assessment.** Food Chem Toxicol., v. 121, p. 558 – 565, 2018.
- [109]. BENARDIS, S.; *et al.* **Determination of four *Alternaria alternata* mycotoxins by QuEChERS approach coupled with liquid chromatography-tandem mass spectrometry tomato based and fruit-based products.** Food Res Int., v. 106, p. 677 – 685, 2018.
- [110]. MANZANARES, N.; *et al.* **In-house validation of a rapid and efficient procedure for simultaneous determination of ergot alkaloids and other mycotoxins in wheat and maize.** Anal Bioanal Chem., v. 410, n. 22, p. 5567 – 5581, 2018.