



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
SISTEMA DE BIBLIOTECAS DA UNICAMP  
REPOSITÓRIO DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA E INTELLECTUAL DA UNICAMP

**Versão do arquivo anexado / Version of attached file:**

Versão do Editor / Published Version

**Mais informações no site da editora / Further information on publisher's website:**

DOI: 0

**Direitos autorais / Publisher's copyright statement:**

©2014 by Cubo. All rights reserved.

DIRETORIA DE TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO

Cidade Universitária Zeferino Vaz Barão Geraldo

CEP 13083-970 – Campinas SP

Fone: (19) 3521-6493

<http://www.repositorio.unicamp.br>

A preocupação com a saúde ambiental é um tema cuja relevância cresce a cada dia. Ao longo do desenvolvimento da humanidade, muitas substâncias foram e ainda são utilizadas sem que se saiba o efeito que podem causar tanto ao homem quanto aos demais seres vivos. Muitos anos podem se passar até que efeitos indesejáveis sejam identificados e ações preventivas e/ou remediativas sejam tomadas para atenuá-los. É evidente que houve uma evolução no número de substâncias, objeto de legislação ao longo do tempo no Brasil e no mundo, como parâmetros de potabilidade de água, entretanto, apesar da evolução, é impraticável contemplar em legislações todas as substâncias que possam trazer algum risco à saúde, uma vez que a síntese, produção e lançamento de novos produtos têm uma dinâmica muito maior do que a elucidação de efeitos deletérios por meio de avaliações toxicológicas.

Essas substâncias, de origem natural ou sintética, assim como alguns micro-organismos, quando não inseridas em programas de monitoramento oficial mas suspeitas de potencialmente produzirem efeitos adversos, são denominadas contaminantes emergentes. São exemplos de contaminantes emergentes pesticidas, fármacos, hormônios, nanomateriais, produtos de higiene pessoal, plastificantes, entre outros. Esses efeitos adversos podem ocorrer tanto em seres humanos quanto em micro-organismos e animais selvagens expostos a esses contaminantes. A exposição pode se dar por dois meios distintos: eventos isolados em altas doses e que provocam efeitos imediatos (agudos), ou eventos contínuos, de baixa dose, que provocam efeitos notáveis apenas após longos períodos de exposição (crônicos).

Classificada como contaminante emergente e popularmente associada ao café cotidiano e à sensação de alerta, a cafeína é um composto da classe das metilxantinas, substâncias que apresentam a propriedade de estimular o sistema nervoso central, e é provavelmente a substância psicoativa mais consumida no mundo (Gardinali; Zhao, 2002; Diogo et al., 2013). Encontrada naturalmente em diversas espécies vegetais, tais como café, chás, guaraná, cacau, ervas, dentre mais de outras 60 espécies de plantas, a produção global de cafeína varia entre 10 e 15 mil toneladas por ano, incluindo 3 a 4 mil toneladas de cafeína natural (Buerge et al., 2003; OECD, 2003).

## Consumo de cafeína

O consumo de cafeína ocorre majoritariamente através da ingestão de produtos alimentícios que contêm a substância. Estima-se que 70% da cafeína seja proveniente do café, a segunda bebida mais consumida no mundo (Butt; Sultan, 2011). O teor de cafeína no café depende de diversos fatores (tipo e grau de maturação do grão, grau de moagem e torra, preparo da bebida e outros) mas, em média, uma xícara de 240 mL de café contém 100 mg do composto. Cafés expressos são os que apresentam os maiores teores de cafeína variando entre 240 e 720 mg por xícara. Outras fontes de cafeína são chás, refrigerantes, chocolates e energéticos. Uma xícara de chá-mate apresenta maior teor de cafeína (78 mg) quando comparada a uma de chá-preto (55 mg) e a uma de chá-verde (35 mg) (Heckman et al., 2010).

No Brasil, uma estimativa baseada em dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares de 2008-2009 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) revelou um consumo diário de cafeína de pouco mais de 115 mg por pessoa (Sartori; Silva, 2013). Revelou ainda que moradores da Região Sul apresentaram a maior ingestão média em comparação às demais regiões do país (Sartori; Silva, 2013). O consumo de cafeína em Campinas, SP, estimado em uma pesquisa de amostrou 600 indivíduos, combinando seu hábito de ingestão de bebidas e o teor de cafeína delas, apontou uma ingestão diária média de 2,74 mg kg<sup>-1</sup> massa corpórea, o que resultaria em 192 mg diários para um indivíduo de 70 kg (Camargo et al., 1999). Nos Estados Unidos, o consumo diário médio considerando toda a faixa etária foi estimado em 1,2 mg kg<sup>-1</sup> massa corpórea (Frary et al., 2005), sendo que para adultos o consumo é maior, de 4 mg kg<sup>-1</sup> massa corpórea (Barone; Roberts, 1996). Na Alemanha estima-se o consumo diário médio em 2,1 mg kg<sup>-1</sup> massa corpórea (Lachenmeier et al., 2013) e, no Reino Unido, em 1,72 mg kg<sup>-1</sup> (Fitt et al., 2013).

A cafeína também pode ser encontrada em medicamentos para resfriados, alergias e em analgésicos, em concentrações na faixa de 15 a 64 mg por unidade, moderadores de apetite apresentam de 50 a 200 mg por unidade e estimulantes contêm de 100 a 200 mg por unidade (Srisuphan; Bracken, 1986).

O consumo moderado de cafeína por seres humanos não apresenta riscos à saúde. Entretanto,

sua presença na biota e em corpos d'água pode trazer informações valiosas sobre a saúde ambiental. Estudos realizados demonstraram que o consumo de cafeína em quantidades específicas pode contribuir para a saúde tanto de seres humanos quanto de animais, como melhora no humor, no estado de alerta, desempenho físico, velocidade de processamento de informações, entre outros (Heckman et al., 2010). Contudo, o consumo elevado de cafeína pode desenvolver efeitos negativos à saúde de adultos e crianças, afetando o sono, provocando dores de cabeça, problemas cardíacos, ansiedade, náusea, entre outros (Nawrot et al., 2003). Também são apontadas como grupos de risco em relação ao consumo de cafeína as mulheres em período fértil, gestantes e aquelas em período de amamentação. Estudos indicam que o consumo de cafeína pode diminuir a fertilidade, provocar redução no ganho de massa corpórea do feto e contribuir para o aborto espontâneo (Heckman et al., 2010). Quando consumida pela mulher durante a amamentação, a cafeína pode ser encontrada no leite, o que pode provocar efeitos adversos no recém-nascido.

A quantidade de cafeína necessária para produzir um efeito adverso varia de indivíduo para indivíduo, pois está relacionada com a massa corpórea e a sensibilidade do indivíduo para cafeína. A agência reguladora de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos (FDA) considera como seguro um consumo de até 400 mg de cafeína por dia para adultos. A agência de saúde do Canadá sugere um consumo diário de até 450 mg para adultos, 300 mg para gestantes e 85 mg para adolescentes (Heckman et al., 2010). Apesar de raros, existem casos de mortes atribuídas à *overdose* de cafeína, sendo que a dose fatal não foi completamente elucidada, mas alguns pesquisadores sugerem aproximadamente 10 g por dia (Heckman et al., 2010; Holmgren et al., 2004; Kerrigan; Lindsey, 2005).

## A excreção da cafeína consumida

Após o consumo, a cafeína é rapidamente absorvida e metabolizada, atingindo um pico na corrente sanguínea após 1 a 2 horas. A excreção ocorre em até 48 horas principalmente pela urina, sendo que de 1 a 5% da cafeína não é metabolizada (Nawrot et al., 2003). Grandes quantidades de alimentos, tais como chá e café, podem ser descartados sem serem consumidos,

fazendo com que concentrações significativas do composto apareçam no esgoto sanitário bruto. A Figura 1 mostra as possíveis vias de transporte de cafeína a partir do seu descarte em sistemas de esgotamento sanitário.

A rota ① representa o enriquecimento do esgoto bruto com cafeína a partir da urina, além da contribuição do descarte de bebidas, alimentos e/ou medicamentos em pias, ralos e vasos sanitários. Os serviços de esgotamento sanitário são representados pelas rotas ② e ③, sendo que a primeira corresponde à canalização do esgoto até estações de tratamento de esgoto (ETE). A terceira rota indica o serviço de afastamento do esgoto bruto da população que, invariavelmente, culmina com seu descarte em sistemas de águas superficiais, sejam eles continentais ou costeiros. O descarte clandestino do esgoto, ou seja, aquele que não é realizado de maneira adequada pela concessionária responsável pelo serviço de esgotos, também é contemplado na rota ③.

Os níveis de concentração de cafeína no esgoto bruto variam em função de inúmeros aspectos, tais como padrão de consumo, temperatura, época do ano, número de habitantes atendidos, extensão e capacidade da rede de esgotamento sanitário. Por exemplo, concentrações médias de mais de 200  $\mu\text{g L}^{-1}$  foram determinadas no esgoto bruto de Berlim, na Alemanha (Heberer et al., 2002). Outro estudo realizado naquele país revelou que, dentre inúmeros contaminantes associados aos padrões de consumo da população, a cafeína foi dominante nas amostras de esgoto investigadas, atingindo concentrações de até 55  $\mu\text{g L}^{-1}$  (Weigel et al., 2004). Concentrações na faixa de microgramas por litro também foram encontradas em inúmeros países, como Canadá (Viglino et al., 2008), Coréia do Sul (Choi et al., 2008), Espanha (Pedrouzo et al., 2007), Estados Unidos (Swartz et al., 2006) e Suécia (Benz et al., 2005; Paxéus; Schröder, 1996). No Brasil, a cafeína foi encontrada no esgoto bruto do município de Campinas, SP, em níveis de mais de 290  $\mu\text{g L}^{-1}$  (Sodré et al., 2010).

Em ETE (estações de tratamento de esgoto) convencionais, os métodos de tratamento não foram projetados para a remoção completa de substâncias decorrentes do padrão de consumo adotado nas grandes cidades. Mesmo assim, inúmeros trabalhos têm demonstrado bons índices de remoção de cafeína em ETE convencionais. Na cidade de Berlim, índices de remoção superiores a 99% foram reportados, considerando-se a

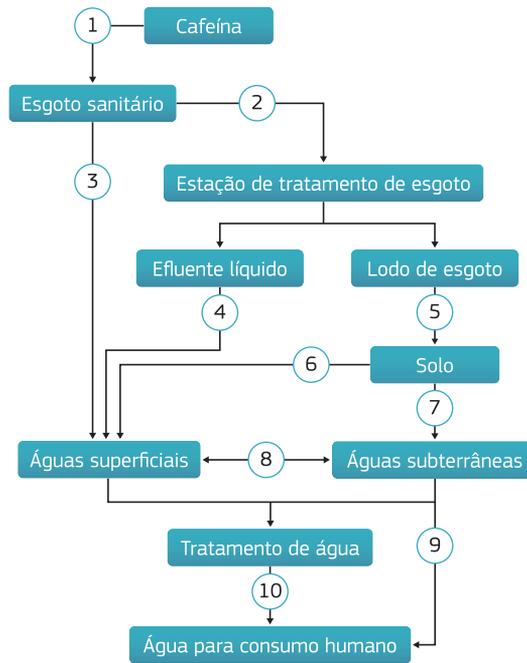


Figura 1: Possíveis vias de transporte de cafeína no ambiente

eficiência média de todas as ETE da cidade (Heberer et al., 2002). Porcentagens similares de remoção foram encontradas em ETE brasileiras localizadas em Campinas, SP (Sodré et al., 2010), e em Curitiba, PR (Froehner et al., 2011), operando tanto em modo aeróbico quanto anaeróbico. A eficiência de ETE convencionais para a remoção de cafeína também foi investigada por pesquisadores espanhóis (Camacho-Muñoz et al., 2012), os quais observaram que estações de tratamento usando lodo ativado foram capazes de remover até 98% de cafeína, enquanto que nas demais ETE a remoção média foi de cerca de 70%.

Mesmo apresentando alto índice de remoção, a elevada concentração de cafeína no esgoto bruto, reflexo do padrão de consumo e falta de saneamento adequado, gera concentrações residuais elevadas dessa substância após o tratamento. Por exemplo, no Canadá, esse valor variou entre 0,15 e 20  $\mu\text{g L}^{-1}$  (Vigilino et al., 2008; Comeau et al., 2008; Hua et al., 2006). Um estudo realizado em dez estados norte-americanos evidenciou a presença de cafeína em 73% das

amostras de efluentes de ETE investigadas em concentrações de até 8  $\mu\text{g L}^{-1}$  (Glassmeyer et al., 2005). A presença de cafeína em efluentes de ETE já foi confirmada em inúmeros países, incluindo Alemanha (Heberer et al., 2002; Weigel et al., 2004; Strauch et al., 2008), Austrália (Ying et al., 2009), Brasil (Sodré et al., 2010), China (Sui et al., 2010), Coreia do Sul (Choi et al., 2008), Espanha (Pedrouzo et al., 2007), França (Rabiet et al., 2006) e Grécia (Kosma et al., 2010). Esse fato pode ser explicado pelas características físico-químicas da substância, as quais controlam sua distribuição entre as fases líquida e sólida do esgoto. A cafeína possui elevada solubilidade em água, 20  $\text{g L}^{-1}$ , uma pressão de vapor de  $4,7 \times 10^{-6}$  Pa e um coeficiente de partição octanol/água ( $K_{ow}$ ) de 0,81, sendo então preferencialmente encontrada no efluente líquido que é descartado nos corpos receptores (rota ④).

Eventualmente, contaminantes de origem doméstica, incluindo a própria cafeína, podem enriquecer o lodo de esgoto. Essa fração sólida tem sido utilizada para fertilização e condicionamento de solos agricultáveis no Brasil e no mundo

(rota ⑤). Contaminantes presentes no lodo de esgoto aplicado ao solo podem então surgir em águas naturais por meio do escoamento superficial (rota ⑥) ou da lixiviação (rota ⑦).

Em muitos países, efluentes de ETE representam a principal fonte de aporte de contaminantes de origem doméstica para águas superficiais. Estudos mostram que trechos de rios localizados à jusante de ETE apresentam níveis de cafeína superiores aos localizados à montante, evidenciando o papel dos efluentes gerados no aporte da substância (Choi et al., 2008; Camacho-Muñoz et al., 2012; Buszka et al., 1994). No Brasil, a principal via de aporte não está, necessariamente, relacionada à contribuição dos efluentes de ETE, uma vez que apenas 28,5% dos municípios realiza algum tratamento do esgoto. Os demais municípios descartam esgoto bruto diretamente nos rios (IBGE, 2010). Nesse caso, o aporte de esgoto bruto, representado pela rota ③, constitui a principal via de aporte de cafeína para sistemas de águas naturais.

A rota ⑧, mostrada na Figura 1, representa a interface existente entre os sistemas aquáticos superficiais e subterrâneos. A água subterrânea pode ser bombeada e utilizada para fins de consumo (rota ⑨) ou submetida a tratamento. Finalmente, a rota ⑩ representa a distribuição de água para consumo humano por meio de redes municipais de distribuição ou caminhões-pipa.

## A presença de cafeína em águas superficiais

Em águas superficiais continentais, os níveis de cafeína variam em função de aspectos como sazonalidade, proximidade das fontes de aporte, condições hidrológicas e padrão de consumo. Concentrações mais elevadas de cafeína têm sido encontradas em águas superficiais brasileiras em comparação com estudos realizados em outros países. Um trabalho realizado em 2010, na cidade de Campinas, SP, evidenciou o papel do esgoto bruto como principal fonte de cafeína para águas superficiais utilizadas como mananciais para produção de água para consumo humano (Sodré et al., 2010). A Tabela 1 apresenta a concentração de cafeína reportada em mananciais de diferentes países. Nessa tabela estão apresentadas concentrações mínima de 0,6 ng L<sup>-1</sup>

e máxima de 753,5 µg L<sup>-1</sup>, ou seja, uma variação de cerca de seis ordens de grandeza.

## Ecotoxicidade da cafeína

Quando presente nas águas naturais, a cafeína pode causar efeitos adversos tanto em micro-organismos quanto em peixes e anfíbios. Estudos empregando embriões de *Danio rerio*, o peixe bandeirinha ou paulistinha, demonstraram que a cafeína em concentrações superiores a 300 mg L<sup>-1</sup> provocava a morte dos embriões. Quando os embriões foram submetidos a uma exposição de 150 mg L<sup>-1</sup> de cafeína foram observados problemas na formação desses organismos, provocando efeitos no desenvolvimento e diminuição na capacidade de locomoção (Chen et al., 2008; Yeh et al., 2012). A exposição em meio contendo 100 mg L<sup>-1</sup> de cafeína interferiu no desenvolvimento de larvas de uma espécie de rã, a *Xenopus leavis* (Sakamoto et al., 1993). Contudo, trabalhos que avaliaram os efeitos da cafeína sobre exemplares de *Hydra attenuata* demonstraram que, para essa espécie, a cafeína na faixa de concentração 0 a 220 µg L<sup>-1</sup> não apresentou toxicidade (Quin et al., 2008; 2009).

## A presença de cafeína em água de abastecimento público

As ETA (estações de tratamento de água) brasileiras normalmente produzem água de abastecimento por meio do tratamento de águas provenientes de mananciais de superfície. Assim como nas ETE, os processos convencionais de tratamento nas ETA não são eficientes para a eliminação de cafeína. Muitos estudos evidenciam que a remoção de cafeína em ETA depende, primariamente, do tipo de tratamento empregado.

Os processos convencionais de coagulação, floculação e decantação são ineficientes para a remoção total de alguns contaminantes orgânicos dissolvidos, incluindo cafeína (Ternes et al., 2002; Westerhoff et al., 2005; Kim et al., 2007). Processos oxidativos, tais como cloração, foto-oxidação e ozonização são eficazes para reduzir as concentrações de várias classes de contaminantes. No entanto, a eficiência de remoção depende da estrutura química do contaminante alvo, bem como da quantidade de oxidante utilizada. Um estudo

Tabela 1: Concentrações (ng L<sup>-1</sup>) de cafeína em mananciais de diferentes países

<i>Concentração média (ng L<sup>-1</sup>)</i>	<i>Concentração máxima ou faixa de concentração (ng L<sup>-1</sup>)</i>	<i>País (cidade)</i>	<i>Referência</i>
137	1.467	Itália	(Loos et al., 2010)
	(0,6-1.056)	Itália	(Loos et al., 2007)
143		Alemanha	(Musolff et al., 2009)
	(10-152)	França	(Vystavna et al., 2012)
	(13-107)	França	(Togola; Budzinski, 2008)
	(675-13.167)	Espanha	(Valcarcel et al., 2011)
	(12,2-415)	Espanha	(Fernández et al., 2010)
1.926	2.991	Espanha	(Huerta-Fontela et al., 2007)
265,2	437,4	UK	(Baker; Kasprzyk-Hordern, 2011)
	(21,4-20.427)	Turquia	(Aydin; Talinli, 2013)
	(1,6-224,8)	EUA	(Wang et al., 2011)
14	270	EUA	(Focazio et al., 2008)
30	(18-176)	EUA	(Conley et al., 2008)
	190	EUA	(Stackelberg et al., 2007)
112	781	Canadá	(Daneshvar et al., 2012)
	(8,4-160)	Canadá	(Chen et al., 2006 b)
	(23,8-625,5)	China	(Zhu et al., 2013)
54	2.400	Japão	(Komori et al., 2013)
	(174-127.092)	Brasil (Campinas, SP)	(Montagner; Jardim, 2011)
	(1.410-753.500)	Brasil (Curitiba, PR)	(Frohener et al., 2010)
	(160-47.500)	Brasil (Teresópolis, RJ)	(Gonçalves, 2008)

realizado na Espanha revelou que a ozonização foi capaz de remover cerca de 70% de cafeína, sendo que uma etapa de pós-cloração, comumente empregada para desinfecção de águas no Brasil, foi capaz de elevar a taxa de remoção para 90% (Huerta-Fontela et al., 2008). Outro estudo revelou maiores taxas de remoção (cerca de 90%) para a simples ozonização em comparação ao processo combinado com o uso de peróxido de hidrogênio (Snyder et al., 2006a).

O uso de carvão ativado pode remover uma grande variedade de contaminantes orgânicos, mas a capacidade de remoção é limitada pelo tempo de contato, pela competição com a matéria orgânica natural e pela solubilidade do contaminante (Ternes et al., 2002; Snyder et al., 2007). Os

processos de osmose reversa e nanofiltração fornecem barreiras efetivas para a separação de contaminantes, enquanto que membranas de microfiltração e ultrafiltração podem ser eficientes para uma remoção seletiva de classes de contaminantes com propriedades específicas (Snyder et al., 2007).

A Tabela 2 apresenta a concentração de cafeína em amostras de água tratada de sete países, as quais variaram entre 1,2 e 396 ng L<sup>-1</sup>. Nesse caso, as concentrações de cafeína estão relacionadas à qualidade do manancial e ao tipo de tratamento aplicado nas ETA (Rossner et al., 2009; Broséus et al., 2009; Snyder et al., 2007; Chen et al., 2006).

**Tabela 2:** Concentrações (ng L<sup>-1</sup>) de cafeína em água tratada de diferentes países

<i>Concentração média</i>	<i>Concentração máxima ou faixa de concentração*</i>	<i>País</i>	<i>Referência</i>
23,7	(10,5-53)	Itália	(Loos et al., 2007)
	22,9	França	(Togola; Budzinski, 2008)
	(50-396)	Espanha	(Boleda et al., 2011)
	60	EUA	(Stackelberg et al., 2007)
	(1,2-180,8)	EUA	(Wang et al., 2011)
	(6,8-108)	Canadá	(Chen et al., 2006)
24,4		China	(Leung et al., 2013)
	(47-5.845)	Brasil	(Raimundo, 2011)

\* Apenas as concentrações acima dos limites de quantificação foram consideradas

## A cafeína como indicador químico

Além da cafeína, fármacos, produtos de higiene pessoal, hormônios naturais e sintéticos também têm surgido em sistemas de esgotamento sanitário. Entretanto, muitos desses contaminantes apresentam um padrão de consumo menor em comparação ao da cafeína. Além disso, a cafeína tem elevada solubilidade em água e é recalcitrante aos processos normalmente usados nas ETA, o que torna esse composto um indicador de contaminação antrópica em diversos estudos realizados em todo o mundo.

Embora a cafeína tenha sido detectada em águas naturais há mais de 30 anos, apenas em 1996 seu uso como um marcador químico de contaminação antrópica foi proposto de maneira mais consistente (Ogunseitan, 1996). Desde então, muitos outros estudos vêm construindo evidências para o uso dessa substância como indicadora de atividades antrópicas ou como marcadora de contaminação fecal, ou seja, proveniente do esgoto sanitário (Raimundo, 2011; Sodré et al., 2010; Glassmeyer et al., 2005; Buerge et al., 2003; Chen et al., 2002; Siegner; Chen, 2002; Piosos; De la Cruz, 2000; Stanley et al., 2000; Seiler et al., 1999). Um estudo realizado em 2002 no estuário do porto de Boston, nos Estados Unidos, mostrou que a presença de cafeína no esgoto bruto e tratado, além de ser consistente com dados sobre o padrão de consumo na região, era o principal contaminante encontrado naquele sistema aquático (Siegner; Chen, 2002). O

estudo mostrou também que o comportamento da cafeína em fun o do gradiente da salinidade no estuário corrobora seu uso como indicadora da contamina o fecal.

No Brasil, o uso da cafeína como indicador da qualidade de  guas foi advogado pela primeira vez em 2005 por pesquisadores da Funda o Oswaldo Cruz com base em estudos voltados à detec o de cafeína em águas superficiais do estado do Rio de Janeiro (Ferreira, 2005; Ferreira; Cunha, 2005). No mesmo ano, pesquisadores do Instituto Oceanográfico da Universidade de São Paulo também revelaram a presença de cafeína nas águas da represa Billings (Almeida; Weber, 2005). Nos últimos anos, muitas outras evidências têm mostrado que a presença de cafeína em águas brasileiras está diretamente relacionada ao aporte de esgoto, muitas vezes bruto, em ambientes aquáticos naturais (Sodré et al., 2007; Froehner et al., 2010; 2011b; Montagner; Jardim, 2011; Gomes et al., 2013).

Em 2010, pesquisadores da Universidade Estadual de Campinas relacionaram, pela primeira vez no Brasil, a presença de cafeína na água para consumo humano como uma consequência direta do aporte de esgoto bruto no principal manancial de água do município (Sodré et al., 2010). Em 2011, Raimundo realizou um trabalho detalhado sobre a presença de inúmeros contaminantes emergentes e cafeína nos mananciais e na água tratada distribuída   popula o de Campinas, SP. A autora comparou o estoque químico de 16 contaminantes

emergentes pré-selecionados com o potencial estrogênico medido num bioensaio usando uma levedura geneticamente modificada. Foi um trabalho pioneiro no qual se mostrou a correlação entre as concentrações de cafeína e as respostas obtidas nos ensaios de estrogenicidade (Montagner et al., 2014). Assim, a determinação de cafeína em águas de abastecimento público se revestiu de uma importância ímpar, pois poderia ser usada como um indicador da qualidade, em especial no tocante à possível atividade estrogênica presente nas amostras.

Tal fato motivou a investigação de cafeína apresentada neste trabalho, a qual não apenas funciona como um indicador da contaminação do manancial por esgoto sanitário mas também da presença de contaminantes emergentes e, mais especificamente, de interferentes endócrinos nas amostras de água da rede amostrada nas diferentes capitais do país. O fato de a concentração de cafeína poder ser correlacionada com o potencial estrogênico das amostras proporciona à análise exploratória um caráter mais dinâmico, uma vez que os bioensaios contemplam todos os possíveis contaminantes presentes na amostra analisada e não apenas os selecionados para serem quimicamente quantificados. Além disso, esses bioensaios são mais sensíveis quando comparados às análises químicas, podendo responder positivamente à estrogenicidade em amostras que apresentem concentração de contaminantes em níveis inferiores aos limites de detecção do método analítico. Também acusam possíveis efeitos de sinergismo e antagonismo que ocorrem entre os diferentes compostos presentes em misturas complexas como as amostras ambientais (Montagner et al., 2014).

Montagner et al., 2014 realça que poder correlacionar as concentrações de cafeína, determinadas por métodos analíticos simples e de baixo custo, com a presença de compostos interferentes endócrinos e a atividade estrogênica em níveis de subnanogramas por litro, as quais muitas vezes estão abaixo da detectabilidade analítica do método empregado, só é possível porque as concentrações de cafeína são cerca de 100 vezes maiores que as concentrações de inúmeros contaminantes emergentes presentes na mesma amostra. No entanto, é importante que se diga que a presença de cafeína em água potável não é motivo de preocupação quanto à exposição ao composto, pois a concentração nessas amostras é da ordem de mil a cem mil vezes inferior ao que se encontra numa xícara de café. Portanto, ao se olhar a presença de cafeína como um indicador químico da qualidade da água distribuída à população deve-se ter em mente que

quanto maior a concentração de cafeína, maior a probabilidade de que uma dada amostra de água apresente atividade estrogênica.

## Legislação

A seleção dos contaminantes que devem ser regulamentados não é trivial e envolve o trabalho de diversas áreas do conhecimento, em especial no cenário atual, onde a cada ano mais de mil novas substâncias são cadastradas. Primeiramente deve-se considerar a produção mundial de uma dada substância, a maneira como ela é utilizada, a classe a que pertence (antibióticos, pesticidas, retardantes de chama etc.), as características físico-químicas, dados sobre a toxicidade (se disponíveis), mecanismo de ação e o potencial de periculosidade ambiental. Além disso, é importante conhecer as concentrações medidas nos diversos compartimentos ambientais que se pretende proteger, sejam os mananciais, visando a garantia dos seus múltiplos usos, ou a saúde humana, pela qualidade da água do abastecimento público servida à população.

A presença de cafeína em diferentes produtos naturais em concentrações variadas dificulta o controle sobre o consumo dessa substância. Em produtos industrializados, nos quais a cafeína é adicionada, órgãos reguladores responsáveis estabelecem valores considerados seguros. No entanto, considerando as baixas concentrações com que a cafeína ocorre em águas de abastecimento frente ao elevado consumo humano diário propiciado por outras fontes, certamente há dezenas de outras substâncias cuja regulamentação na água potável deveria ser priorizada pelo Ministério da Saúde frente à cafeína. Porém é importante que se defenda o **monitoramento** da cafeína nas águas distribuídas à população a fim de que se possa ter um indicador de estrogenicidade confiável, cuja análise química é de baixa complexidade e pode ser feita com instrumentação acessível. Além disso, a partir de um banco de dados existente sobre a concentração de cafeína em água tratada numa dada janela temporal, ele permitiria reconstituir não apenas a qualidade do manancial com respeito ao aporte de esgoto sanitário, mas também a estrogenicidade a que esteve exposta a população atendida por aquele manancial (Brasil, 2011; USEPA, 2012; EC, 1998; Canadá, 2012).

## Referências

- ALMEIDA, G. A.; WEBER, R. R. Fármacos na Represa Billings. **Revista Saúde e Ambiente**, v.6, p. 7-13, 2005.
- AYDIN, E.; TALINLI, I. Analysis, occurrence and fate commonly used pharmaceuticals and hormones in the buyukcekmece Watershed, Turkey. **Chemosphere**, v.90, p. 2004-2012, 2013.
- BAKER, D. R.; KASPRZYK-HORDERN, B. Multi-residue analysis of drugs of abuse in wastewater and surface water by solid-phase extraction and liquid chromatography-positive electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1218, p. 1620-1631, 2011.
- BARONE, J. J.; ROBERTS, H. R. Caffeine consumption. **Food Chemistry Toxicology**, v. 34, p.119-129, 1996.
- BENDZ, D.; PAXÉUS, N. A.; GINN, T. R.; LOGE, F. J. Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Höje River in Sweden. **Journal of Hazardous Materials**, v. 122, p. 195-204, 2005.
- BOLEDA, M. R.; HUERTA-FONTELA, M.; VENTURA, F.; GALCERAN, M. T. Evaluation of the presence of drugs of abuse in tap waters. **Chemosphere**, v. 84, p. 1601-1607, 2011.
- BUERGE, I. J.; POIGER, T.; MÜLLER, M. D.; DUSER, H. R. Caffeine, an anthropogenic marker for wastewater contamination of surface waters. **Environmental Science Technology**, v. 37, p. 691-700, 2003.
- BUSZKA, p. M.; BARBER II, L. B.; SCHROEDER, M. P.; BECKER, L. D. Organic compounds downstream from a treated-wastewater discharge near Dallas, Texas, U.S. Geological Survey, *March 1987*, 1994.
- BUTT, M. S.; SULTAN, M. T. Coffee and its Consumption: Benefits and Risks. **Critical Review Food Science**, v. 51, p. 363-373, 2011.
- BRASIL, Portaria MS nº 2.914 de 12 de dezembro de 2011, Ministério da Saúde, Secretaria de vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Vigilância em Saúde Ambiental, Brasília, 2011, 32p.
- BROSÉUS, R.; VINCENT, S.; ABOULFADL, K.; DANESHVAR, A.; SAUVÉ, S.; BARBEAU, B.; PRÉVOST, M. Ozone oxidation of pharmaceuticals, endocrine disruptors and pesticides during drinking water treatment. **Water Research**, v. 43, p. 4707-4717, 2009.
- CANADÁ, Guidelines for Canadian Drinking Water Quality, Health Canada, Ontario, 2012.
- CAMACHO-MUÑOZ, D.; MARTÍN, J.; SANTOS, J. L.; APARICIO, I.; ALONSO, E. Effectiveness of Conventional and Low-Cost Wastewater Treatments in the Removal of Pharmaceutically Active Compounds, **Water Air and Soil Pollution**, v.223, p. 2611-2621, 2012.
- CAMARGO, M. C. R.; TOLEDO, M. C. F.; FARAH, H. G. Caffeine daily intake from dietary sources in Brazil. **Food Addition Contamination**, v.16, p. 79-87, 1999.
- CHEN, Z.; PAVELIC, P.; DILLON, P.; NAIDU, R. Determination of caffeine as a tracer of sewage effluent in natural waters by on-line solid-phase extraction and liquid chromatography with diode-array detection. **Water Research**, v. 36, p. 4830-4838, 2002.
- CHEN, M.; OHMAN, K.; METCALFE, C.; IKONOMOU, M. G.; AMATYA, p. L.; WILSON, J. Pharmaceuticals and endocrine disruptors in wastewater treatment effluents and in the water supply system of Calgary, Alberta, Canada. **Water Quality Research Journal Canada**, v. 41, p. 351-364, 2006.
- CHEN, Y. H.; HUANG, Y. H.; WEN, C. C.; WANG, Y. H.; CHEN, W. L.; CHEN, L. C.; TSAY, H. J. Movement disorder and neuromuscular change in zebrafish embryos after exposure to caffeine. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 30, p. 440-447, 2008.
- CHOI, K.; KIM, Y.; PARK, J.; PARK, C. K.; KIM, M. Y.; KIM, H. S.; KIM, p. Seasonal variations of several pharmaceutical residues in surface water and sewage treatment plants of Han River, Korea. **Science of the Total Environment**, v. 405, p. 120-128, 2008
- COMEAU, F.; SURETTE, C.; BRUN, G.L.; LOSIER, R. The occurrence of acidic drugs and caffeine in sewage effluents and receiving waters from three coastal watersheds in Atlantic Canada. **Science of the Total Environment**, v. 396, p. 132-146, 2008.
- CONLEY, J. M.; SYMES, S. J.; SCHORR, M. S.; RICHARDS, S. M. Spatial and temporal analysis of pharmaceutical concentrations in the upper Tennessee River basin. **Chemosphere**, v.73, p.1178-1187, 2008
- DANESHVAR, A.; ABOULFADL, K.; VIGLINO, L.; BROSÉUS, R.; SAUVÉ, S.; MADOUX-HUMERY, A.; WEYHENMEYER, G. A.; PRÉVOST, M. Evaluating pharmaceuticals and caffeine as indicators of fecal contamination in drinking water sources of the Greater Montreal region. **Chemosphere**, v. 88, p. 131-139, 2012
- DIOGO, J. S. G.; OLIVEIRA, S. L.; PENNA, A.; LINO, C. M. Risk assessment of additives through soft drinks and nectars consumption on Portuguese population: A 2010 survey. **Food Chemistry Toxicology**, in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.09.006>
- EC, Quality of water intended for human consumption. **European Communities**, v. 330, p. 32-54, 1998.

- FERNÁNDEZ, C.; GONZÁLEZ-DONCEL, M.; PRO, J.; CARBONELL, G.; TARAZONA, J. v. Occurrence of pharmaceutically active compounds in surface waters of the Henares-Jarama-Tajo River system (Madrid, Spain) and a potential risk characterization; **Science of the Total Environment**, v. 408, p. 543-551, 2010.
- FERREIRA, A. P.; Cunha, C. L. N. Anthropogenic pollution in aquatic environment: development of a caffeine indicator. **International Journal Environmental Health Research**, v. 15, p. 303-311, 2005
- FERREIRA, A. p. Caffeine as an environmental indicator for assessing urban aquatic ecosystems. **Caderno Saúde Publica**, v. 21, p. 1884-1892, 2005.
- FITT, E.; PELL, D.; COLE, D. Assessing caffeine intake in the United Kingdom diet. **Food Chemistry**, v.140, p. 421-426, 2013.
- FOCAZIO, M. J.; KOLPIN, D. W.; BARNES, K. K.; FURLONG, E. T.; MEYER, M. T.; ZAUGG, S. D.; BARBER, L. B.; THURMAN, M. E. A national reconnaissance for pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States - II) Untreated drinking water sources. **Science of the Total Environment**, v. 402, p. 201-216, 2008.
- FRARY, C. D. JOHNSON, R. K.; WANG, M. Q. Food Sources and Intakes of Caffeine in the Diets of Persons in the United States, **Journal American Diet Association**, v. 105, p. 110-113, 2005.
- FROEHNER, S., SOUZA, D. B.; MACHADO, K. S.; ROSA, E. C. Tracking Anthropogenic Inputs in Barigui River, Brazil Using Biomarkers. **Water Air and Soil Pollution**, v. 210, p. 33-41, 2010.
- FROEHNER, S.; PICCIONI, W.; MACHADO, K. S.; AISSÉ, M. M. Removal Capacity of Caffeine, Hormones, and Bisphenol by Aerobic and Anaerobic Sewage Treatment. **Water Air and Soil Pollution**, v. 216, p. 463-471, 2011a.
- FROEHNER S, MACHADO K. S, FALCÃO F, MONNICH C, BESSA M. Inputs of Domestic and Industrial Sewage in Upper Iguassu, Brazil Identified by Emerging Compounds. **Water Air and Soil Pollution**, v. 215, p. 251-259, 2011b.
- GARDINALI, p. R.; ZHAO, X. Trace determination of caffeine in surface water samples by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization-mass spectrometry (LC-APCI-MS). **Environment International**, v. 28, p. 521-528, 2002.
- GLASSMEYER, S. T.; FURLONG, E. T.; KOLPIN, D. W.; CAHILL, J. D.; ZAUGG, S. D.; WERNER, S. L.; MEYER, M. T.; KRYAK, D. D. Transport of chemical and microbial compounds from known wastewater discharges: potential for use as indicators of human fecal contamination. **Journal of Environmental Science and Technology**, v. 39, p. 5157-5169, 2005.
- GOMES, p. C. F. L.; BARNES, B. B.; SANTOS-NETO, A. J.; LANCAS, F. M.; SNOW, N. H. Determination of steroids, caffeine and methylparaben in water using solid phase microextraction-comprehensive two dimensional gas chromatography-time of flight mass spectrometry. **Journal Chromatography A**, v. 1299, p. 126-130, 2013.
- GONÇALVES, E.S. **Uso da Cafeína como Indicador de Contaminação por Esgoto Doméstico em Águas Superficiais**. 2008. 90f. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2008.
- HEBERER, T.; REDDERSEN, K.; MECHLINSKI, A. From municipal sewage to drinking water: fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment in urban areas. **Water Science and Technology**, v. 46, p. 81-88, 2002.
- HECKMAN, M. A.; WEIL, J.; DEMEJIA, E. G. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: A comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. **Journal of Food Science**, v. 75, R77 – R87, 2010
- HOLMGREN, P.; NORDÉN-PETTERSSON, L.; AHLNER, J. Caffeine fatalities – four case reports. **Forensic Science International**, v. 139, p. 71 – 73, 2004.
- HUA, W. Y.; BENNETT, E. R.; MAIO, X. S.; METCALFE, C. D.; LETCHER, R. J. Seasonality effects on pharmaceuticals and s-triazine herbicides in wastewater effluent and surface water from the Canadian side of the upper Detroit River. **Environmental Toxicology Chemistry**, v. 25, p. 2356-2365, 2006.
- HUERTA-FONTELA, M.; GALCERAN, M. T.; VENTURA, F. Ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of stimulatory drugs of abuse in wastewater and surface waters. **Analytical Chemistry**, v. 79, p. 3821-3829, 2007
- HUERTA-FONTELA, M.; GALCERAN, M. T.; VENTURA, F. Stimulatory drugs of abuse in surface waters and their removal in a conventional drinking water treatment plant. **Environmental Science and Technology**, v. 42, p. 6809-6816, 2008
- IBGE, **Pesquisa nacional de saneamento básico 2008**. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Rio de Janeiro, 2010.

- KERRIGAN, S.; LINDSEY, T. Fatal caffeine overdose: two case reports. **Forensic Science International**, v. 153, p. 67-69, 2005.
- KIM, S.D.; CHO, J.; KIM, I.S.; VANDERFORD, B.J.; SNYDER, S.A. Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters. **Water Research**, v. 41, p. 1013-1021, 2007
- KOMORI, K.; SUZUKI, Y.; MINAMIYAMA, M. Occurrence of selected pharmaceuticals in river water in Japan and assessment of their environmental risk. **Environmental Monitoring Assessment**, v. 185, p. 4529-4536, 2013.
- KOSMA, C. I.; LAMBROPOULOU, D. A.; ALBANIS, T. A. Occurrence and removal of PPCPs in municipal and hospital wastewaters in Greece. **Journal of Hazardous Materials**, v. 179, p. 804-817, 2010.
- LACHENMEIER D. W.; WEGERT, K.; KUBALLA, T.; SCHNEIDER, R.; RUGE, W.; REUSCH, H.; ALEXU, U.; KERSTING, M.; WINKLER, G. Caffeine intake from beverages in German children, adolescents, and adults. **Journal of Caffeine Research**, v. 3, p. 47-53, 2013.
- LEUNG, H. W.; JIN, L.; WEI, S.; TSUI, M. M. P.; ZHOU, B.; JIAO, L.; CHEUNG, P. C.; CHUN, Y. K.; MURPHY, M. B.; LAM, P. K. S. Pharmaceuticals in tap water: Human health risk assessment and proposed monitoring framework in China. **Environmental Health Perspectives**, v. 121, p. 839-846, 2013.
- LOOS, R.; WOLLGAST, J.; HUBER, T.; HANKE, G. Polar herbicides, pharmaceutical products, perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and nonylphenol and its carboxylates and ethoxylates in surface and tap waters around Lake Maggiore in Northern Italy. **Analytical Bioanalytical Chemistry**, v. 387, p. 1469-1478, 2007.
- LOOS, R.; LOCORO, G.; CONTINI, S. Occurrence of polar organic contaminants in the dissolved water phase of the Danube River and its major tributaries using SPE-LC-MS(2) analysis. **Water Research**, v. 44, p. 2325-2335, 2010
- MONTAGNER, C. C.; JARDIM, W. F. Spatial and seasonal variations of pharmaceuticals and endocrine disruptors in the Atibaia River, São Paulo State (Brazil). **Journal Brazilian Chemistry Society**, v. 22, p. 1452-1462, 2011.
- MONTAGNER, C. C.; UMBUZEIRO, G. A.; PASQUINI, C.; JARDIM, W. F. Caffeine as an indicator of estrogenic activity in source waters. **Environmental Science: Processes & Impact**, no prelo, 2014.
- MUSOLFF, A.; LESCHIK, S.; MÖDER, M.; STRAUCH, G.; REINSTORF, F.; SCHIRMER, M. Temporal and spatial patterns of micropollutants in urban receiving waters. **Environmental Pollution**, v. 157, p. 3069-3077, 2009.
- NAWROT, P.; JORDAN, S.; EASTWOOD, J.; ROTSTEIN, J.; HUGENHOLTZ, A.; FEELEY, M. Effects of caffeine on human health. **Food Addition Contamination**, v. 20, p. 1-30, 2003.
- OECD Screening Information DataSet (SIDS): Caffeine, 2003. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/CAFEINE.pdf>, acessado em novembro de 2013.
- OGUNSEITAN, O. A. Removal of caffeine in sewage by *Pseudomonas putida*: Implications for water pollution index, **World Journal Microbiology and Biotechnology**, v. 12, p. 251-256, 1996.
- PAXÉUS, N.; SCHRÖDER, H. F. Screening for non-regulated organic compounds in municipal wastewater in Göteborg, Sweden, **Water Science and Technology**, v. 33, p. 9-15, 1996.
- PEDROUZO, M.; REVERTÉ, S.; BORRULL, F.; POCURULL, E.; MARCÉ, R. M. Pharmaceutical determination in surface and wastewaters using high-performance liquid chromatography-(electrospray)-mass spectrometry. **Journal of Separation Science**, v. 30, p. 297-303, 2007.
- PIOCOS, E. A.; DE LA CRUZ, A. A. Solid phase extraction and high performance liquid chromatography with photodiode array detection of chemical indicators of human fecal contamination in water, **J. Liq. Chromatography Related Technology**, v. 23, p. 1281-1291, 2000.
- QUINN, B.; GAGNÉ, F.; BLAISE, C. An investigation into the acute and chronic toxicity of eleven pharmaceuticals (and their solvents) found in wastewater effluent on the cnidarian, *Hydra attenuata*. **Science of the Total Environment**, v.389, p. 306-314, 2008.
- QUINN, B.; GAGNÉ, F.; BLAISE, C. Evaluation of the acute, chronic and teratogenic effects of a mixture of eleven pharmaceuticals on the cnidarian, *Hydra attenuata*. **Science of the Total Environment**, v. 407, p. 1072-1079, 2009.
- RABIET, M.; TOGOLA, A.; BRISSAUD, F.; SEIDEL, J. L.; BUDZINSKI, H.; ELBAZ-POULICHET, F. Consequences of treated water recycling as regards pharmaceuticals and drugs in surface and ground waters of a medium-sized Mediterranean catchment. **Science of the Total Environment**, v. 40, p. 5282-5288, 2006.

- RAIMUNDO, C. C. M. **Contaminantes emergentes em água tratada e seus mananciais: ocorrência, sazonalidade e atividade estrogênica**, 2011, 204f. Tese (Doutorado em Ciências), Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2011.
- ROSSNER, A.; SNYDER, S. A.; KNAPPE, D. R. U. Removal of emerging contaminants of concern by alternative adsorbents. *Water Research*, v. 43, p. 3787-3796, 2009.
- SAKAMOTO, M. K.; MIMA, S.; KIHARA, T.; MATSUO, T.; YASUDA, Y.; TANIMURA, T. Developmental toxicity of caffeine in the larvae of *Xenopus laevis*. *Teratology*, v. 47, p. 189-201, 1993.
- SARTORI, A. G. O.; SILVA, M. V. Consumo de cafeína no Brasil. *Nutrire*, v. 38, Supl., 71-71, 2013.
- SEILER, R. L.; ZAUGG, S. D.; THOMAS, J. M.; HOWCROFT, D. L. Caffeine and pharmaceuticals as indicators of waste water contamination in wells. *Groundwater*, v. 37, p. 405-410, 1999.
- SIEGENER, R.; CHEN, R. F. Caffeine in Boston Harbor seawater. *Marine Pollution Bulletin*, v. 44, p. 383-387, 2002.
- SNYDER, S. A.; WERT, E. C.; REXING, D. J.; ZEGERS, R. E.; DRURY, D. D. Ozone Oxidation of Endocrine Disruptors and Pharmaceuticals in Surface Water and Wastewater. *Ozone Science Engineering*, v. 28, p. 445-460, 2006.
- SNYDER, S. A.; ADHAM, S.; REDDING, A. M.; CANNON, F. S.; DECAROLIS, J.; OPPENHEIMER, J.; WERT, E. C.; YOON, Y. Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. *Desalination*, v. 202, p. 156-181, 2007.
- SODRÉ, F. F.; MONTAGNER, C. C.; LOCATELLI, M. A. F.; JARDIM, W. F. Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos em águas superficiais da região de Campinas (SP, Brasil). *Journal of Brazilian Society Ecotoxicology*, v. 2, p. 187-196, 2007.
- SODRÉ, F. F.; LOCATELLI, M. A. F.; JARDIM, W. F. Occurrence of emerging contaminants in Brazilian drinking waters: a sewage-to-tap issue. *Water Air and Soil Pollution*, v. 206, p. 57-67, 2010.
- SRISUPHAN W.; BRACKEN M. B. Caffeine consumption during pregnancy and association with late spontaneous abortion. *American Journal Obstetrics and Gynecology*, v.154, p. 14-20, 1986.
- STACKELBERG, p. E.; GIBS, G.; FURLONG, E. T.; MEYER, M. T.; ZAUGG, S. D.; LIPPINCOTT, R. L. Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. *Science of the Total Environment*, v. 377, p. 255-272, 2007.
- STANDLEY, L. J.; KAPLAN, L. A.; SMITH, D. Molecular Tracers of Organic Matter Sources to Surface Water Resources. *Environmental Science and Technology*, v. 34, p. 3124-3130, 2000.
- STRAUCH, G.; MÖDER, M.; WENNRICH, R.; OSENBRÜCK, K.; GLÄSER, H. R.; SCHLADITZ, T.; MÜLLER, C.; SCHIRMER, K.; REINSTORF, F.; SCHIRMER, M. Indicators for assessing anthropogenic impact on urban surface and groundwater. *Journal of Soils and Sediments*, v. 8, p. 23-33, 2008.
- SUI, Q.; HUANG, J.; DENG, S.; YU, G. Occurrence and removal of pharmaceuticals, caffeine and DEET in wastewater treatment plants of Beijing, China. *Water Research*, v. 44, p. 417-426, 2010.
- SWARTZ, C. H.; REDDY, S.; BENOTTI, M. J.; YIN, H.; BARBER, L. B.; BROWNAWELL, B. J.; RUDEL, R. A. Steroid estrogens, nonylphenol ethoxylate metabolites, and other wastewater contaminants in groundwater affected by a residential septic system on Cape Cod, MA. *Environmental Science and Technology*, v. 40, p. 4894-4902, 2006.
- TERNES, T. A.; MEISENHEIMER, M.; MCDOWELL, D.; BRAUCH, H. J.; BRIGITTE, H. G.; PREUSS, G.; WILLIAM, U.; ZULEI-SEIBERT, N. Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment. *Environmental Science and Technology*, v. 36, p. 3855-3863, 2002.
- TOGOLA, A. E. BUDZINSKI, H. Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. *Journal of Chromatography A*, v. 1177, p. 150-158, 2008.
- USEPA, Drinking water standards and health advisories EPA 822-S-12-001, Environmental Protection Agency, Washington, 2012.
- VALCÁRCEL, Y.; ALONSO, S. G.; RODRIGUEZ-GIL, J. L.; GIL, A.; CATALÁ, M. Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk. *Chemosphere*, v. 84, p. 1336-1348, 2011.
- VIGLINO, L.; ABOULFADL, K.; MAHVELAT, A.D.; PRÉVOST, M.; SAUVÉ, S. On-line solid phase extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry to quantify pharmaceuticals, pesticides and some metabolites in wastewaters, drinking, and surface waters. *Journal of Environment Monitoring*, v. 10, p. 482-489, 2008.
- VYSTAVNA, Y.; HUNEAU, F.; GRYNENKO, V.; VERGELES, Y.; CELLE-JEANTON, H.; TAPIE, N.; BUDZINSKI, H.; LE COUSTUMER, p. Pharmaceuticals in rivers of two regions with contrasted socio-economic conditions: occurrence, accumulation, and comparison for Ukraine and France. *Water Air and Soil Pollution*, v. 223, p. 2111-2124, 2012.

- WANG, C.; SHI, H.; ADAMS, C. D.; GAMAGEDARA, S.; STAYTON, I.; TIMMONS, T.; MA, Y. Investigation of pharmaceuticals in Missouri natural and drinking water using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Water Research**, v. 45, p. 1818-1828, 2011.
- WEIGEL, S.; BERGER, U.; JENSEN, E.; KALLENBORN, R.; THORESEN, H.; HÜHNERFUSS, H. Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromsø/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites. **Chemosphere**, v. 56, p. 583-592, 2004.
- WESTERHOFF, P.; YOON, Y.; SNYDER, S.; WERT, E. Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes. **Environmental Science and Technology**, v. 39, p. 6649-6663, 2005.
- YEH, C. H.; LIAO, Y. F.; CHANG, C. Y.; TSAI, J. N.; WANG, Y. H.; CHENG, C. C.; WEN, C. C.; CHEN, Y. H. Caffeine treatment disturbs the angiogenesis of zebrafish embryos. **Drug Chemical Toxicology**, v. 35, p. 361-365, 2012.
- YING, G. G.; KOOKANA, R. S.; KOLPIN, D. W. Occurrence and removal of pharmaceutically active compounds in sewage treatment plants with different technologies. **Journal of Environment Monitoring**, v. 11, p. 1498-1505, 2009.
- ZHU, S.; CHEN, H.; LI, J. Sources, distribution and potential risks of pharmaceuticals and personal care products in Qingshan Lake basin, Eastern China. **Ecotoxicology Environmental Safety**, v. 96, p. 154-159, 2013.