

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

HIALE YANE SILVA DE SOUZA

Estudo da degradação dos antibióticos amoxicilina e cefadroxila em esgoto hospitalar simulado pelo processo foto-Fenton usando-se LEDs-UV e pH próximo ao neutro

Exemplar revisado

O exemplar original encontra-se em
acervo reservado na Biblioteca do IQSC-USP

São Carlos-SP

2022

HIALE YANE SILVA DE SOUZA

Estudo da degradação dos antibióticos amoxicilina e cefadroxila em esgoto hospitalar simulado pelo processo foto-Fenton usando-se LEDs-UV e pH próximo ao neutro

Tese de doutorado apresentada ao Instituto de Química de São Carlos, da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Bessa Azevedo

São Carlos

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Assinatura:

Data:

Ficha Catalográfica elaborada pela Seção de Referência e Atendimento ao Usuário do SBI/IQSC

Souza, Hiale Yane Silva de

Estudo da degradação dos antibióticos amoxicilina e cefadroxila em esgoto hospitalar simulado pelo processo Foto-Fenton usando-se LEDs-UV e pH próximo ao neutro / Hiale Yane Silva de Souza. — São Carlos, 2022.

101 f.

Tese (Doutorado em Química Analítica e Inorgânica) — Instituto de Química de São Carlos / Universidade de São Paulo, 2022.

Edição revisada

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Bessa Azevedo

1. Foto-Fenton. 2. Antibiótico. 3. MSR. 4. Ecotoxicidade. 5. Atividade antimicrobiana. I. Título.



Dedico este trabalho à minha família.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Bessa Azevedo, por aceitar orientar-me faltando apenas três meses para a qualificação e dois anos para a defesa. Sou muito grata por me proporcionar um grande e intenso aprendizado e pelo apoio, confiança, ensinamentos e dedicação.

Aos meus pais e familiares pelo apoio, carinho e admiração. Em especial à minha mãe por sempre estar ao meu lado, mesmo nos momentos em que precisava de cuidado e ao meu único sobrinho, Guilherme, por proporcionar-me tamanha alegria.

Aos colegas do LDTAM, Rafaele, Pedro, Felipe, Maycon pelo companheirismo e especialmente à Chubraider e à Vanessa pela disponibilidade em ajudar-me e pela presteza durante o doutorado.

À Técnica do LDTAM Vânia pela amizade, apoio e presteza.

Às Professoras Dra. Maria Dra. Eny por disponibilizar os seus laboratórios para realizar a parte experimental da minha pesquisa.

A todos os funcionários do IQSC pela dedicação e competência e principalmente às secretárias do Serviço de Pós-Graduação pela gentileza e agilidade no atendimento.

Aos professores que fizeram parte da banca de qualificação e da defesa pela disponibilidade e contribuições ao meu trabalho.

Às minhas amigas de décadas Anna, Lidiane, Rosângela e Celyna, por estarem presentes na minha vida.

À Universidade Federal do Acre pela concessão do afastamento integral para cursar doutorado.

À Deus, pela minha vida.

“A opressão nunca conseguiu suprimir nas pessoas o desejo de viver em liberdade”

Dalai Lama

RESUMO

SOUZA, H. Y. S. Estudo da Degradação dos Antibióticos Amoxicilina e Cefadroxila em Efluente Hospitalar Simulado pelo Processo Foto-Fenton usando-se LEDs-UV e pH Próximo ao Neutro. 2021. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2021.

Os contaminantes de preocupação emergente (CPE) podem causar vários problemas ambientais, tais como: ecotoxicidade, interferência endócrina e resistência bacteriana a antibióticos. Entre os CPE, destacam-se os antibióticos. As estações de tratamento geralmente são incapazes de remover totalmente esses contaminantes. Assim, faz-se necessário desenvolver e aplicar novas tecnologias eficientes no tratamento de águas e efluentes para resolver esse inconveniente. O processo foto-Fenton mostra-se um caminho para remover esses contaminantes persistentes; por isso, esta pesquisa teve o escopo de otimizar, por planejamento experimental, via Metodologia de Superfície de Resposta (MSR), a fotodegradação dos antibióticos amoxicilina (AMO) e cefadroxila (CFX) em efluente hospitalar simulado (EHS), pelo processo foto-Fenton mediado por ferrioxalato, usando-se LEDs UV como fonte luminosa, em pH próximo da neutralidade. Os compostos foram analisados por cromatografia líquida de alta eficiência. O método analítico de detecção e quantificação simultânea da AMO e CFX em EHS, validado segundo a RDC 166/2017 da ANVISA, mostrou-se apropriado para tal procedimento, sendo seletivo, linear, preciso (reprodutível), exato (repetível), específico e sensível (boa recuperação). O método analítico apresentou-se linear na faixa de 1 a 20 mg L⁻¹, tanto para a AMO quanto para a CFX, com R² > 0,99. Os limites de detecção e quantificação foram 13,2 e 39,7 µg L⁻¹ para a AMO e 10,4 e 31,2 µg L⁻¹ para a CFX, respectivamente. A precisão (reprodutibilidade interdias) variou entre 7,5 e 15% para a AMO e 5,8 a 6,9% para a CFX; a exatidão (reprodutibilidade intradia) variou entre 94 e 112% para a AMO e 96 e 104% para a CFX, ambas com R² > 0,99. A otimização da degradação iniciou-se com um planejamento fatorial 2³ completo com triplicata no ponto central (fatores: potência dos LEDs, concentração de Fe³⁺ e de H₂O₂). A função desejabilidade foi utilizada com o intuito de se considerar a degradação conjunta dos dois antibióticos, ambos com concentração inicial de 15 mg L⁻¹. A condição ótima encontrada foi: C_{H₂O₂} = 40 mg L⁻¹; C_{Fe³⁺} = 14,0 mg L⁻¹ e potência total dos LEDs = 1,550 W). O processo aplicado alcançou uma remoção dos antibióticos próxima a 100% em 5 min. Testes de estabilidade e fotólise direta demonstraram que os antibióticos foram removidos, em grande parte, pelo processo foto-Fenton. No ponto ótimo avaliou-se a cinética da reação, verificando-se que os fármacos estudados apresentaram comportamentos cinéticos semelhantes (pseudo-primeira ordem), com quase total degradação nos primeiros 5 min e constantes de taxa virtualmente idênticas (aproximadamente 1,4 min⁻¹) com R² > 0,99. Além disso, testes de ecotoxicidade (*Lactuca sativa*) indicaram que, apesar da formação de subprodutos, eles não se mostraram tóxicos; testes de atividade antimicrobiana (*Escherichia coli*) mostraram que, na grande parte, o efluente do tratamento foi biologicamente inativado.

Palavras-chave: Foto-Fenton, Antibiótico, MSR, Ecotoxicidade, Atividade antimicrobiana,

ABSTRACT

SOUZA, H. Y. S. Study of the degradation of amoxicillin and cefadroxil antibiotics in simulated hospital wastewater by the photo-fenton process using uv-leds and near-neutral ph. 2022. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2021.

The contaminants of emerging concern (CEC) may cause several environmental problems, such as ecotoxicity, endocrine disruption and bacterial resistance to antibiotics. Among the CEC, antibiotics stand out. Treatment stations generally are not capable of totally removing those contaminants. Therefore, it is necessary to develop and apply new technologies for treating waters and wastewaters and solve this drawback. The photo-Fenton process is a way to remove those persistent contaminants; for that reason, this study aimed at optimizing, using experimental design and the Response-Surface Methodology (RSM), the photodegradation of the antibiotics amoxicillin (AMO) and cefadroxil (CFX) in Simulated Hospital Wastewater (SHWW), by the photo-Fenton process mediated by ferrioxalate, using UV-LEDs as the light source, in near-neutral pH. The drugs were analyzed by high-pressure liquid chromatography. The analytical method for simultaneously detect and quantify AMO and CFX in SHWW, validated according ANVISA's RDC 166/2017, was appropriate for that purpose, being selective, linear, precise (reproducible), specific, and sensitive (good recovery). The analytical method was linear between 1 and 20 mg L⁻¹, both for AMO and CFX, with R² > 0,99. Detection and quantification limits were 13.2 e 39.7 µg L⁻¹ for AMO and 10.4 and 31.2 µg L⁻¹ for CFX, respectively. Precision (inter-day reproducibility) varied from 7, 5 to 15% for AMO and 5.8 to 6.9% for CFX; accuracy (intra-day reproducibility) varied from 94 to 112% for AMO and 96 and 104% for CFX, both with R² > 0, 99. The degradation optimization was started with a 2³ full factorial design with triplicate of the central point (factors: LEDs power, Fe³⁺ and H₂O₂ concentrations). The desirability function was used to consider the joint degradation of the antibiotics, both at initial concentration of 15 mg L⁻¹. The optimal condition found was: C_{H₂O₂} = 40 mg L⁻¹; C_{Fe³⁺} = 14.0 mg L⁻¹, and LED's total power = 1,550 W). The applied process removed almost 100% of the antibiotics in 5 min. Stability and direct photolysis tests showed that the drugs were in fact removed by the photo-Fenton process. At the optimal point, the reaction kinetics was assessed. The drugs present similar kinetics (pseudo-first order), with almost total degradation during the first 5 min and rate constants nearly identical (approximately 1.4 min⁻¹) with R² > 0,99. Moreover, ecotoxicity tests (*Lactuca sativa*) indicated that, despite the generation of degradation products, they were not toxic; antimicrobial activity tests (*Escherichia coli*) showed that, in a great extent, the effluent of the treatment was biologically inactivated.

Keywords: Photo-Fenton, Antibiotic, RSM, Ecotoxicity, Antimicrobial activity,

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição de água na Terra.	13
Figura 2 - Usos da água doce no mundo.	14
Figura 3 - Concentrações de drogas ilícitas, fármacos e produtos de higiene pessoal, hormônios, compostos industriais e pesticidas em amostras de águas superficiais coletadas no Estado de São Paulo entre 2006 e 2015. Verde e vermelho representam concentrações abaixo e acima dos critérios de qualidade da água (WQC), respectivamente, cinza as concentrações de compostos sem WQC.	18
Figura 4 - Número de fármacos detectados no meio ambiente por país.	19
Figura 5 - Possíveis rotas dos fármacos no meio ambiente.	20
Figura 6 - Cronologia de descobrimento das distintas classes de antimicrobiano.	21
Figura 7 - Consumo de antibióticos (DDD per capita) por subgrupo farmacológico em seis países das Américas.	24
Figura 8 - Estruturas químicas da (a) amoxicilina e da (b) cefadroxila (em destaque o anel β -lactâmico)	25
Figura 9 - Especiação da amoxicilina em função do pH	27
Figura 10 - Especiação da cefadroxila em função do pH.	28
Figura 11 - Estatísticas de publicações sobre aplicações de POA para a degradação de fármacos.	32
Figura 12 - Classificação dos Processos Oxidativos Avançados.	34
Figura 13 - Representação do mecanismo de reação do processo Fenton.	35
Figura 14 - Representação do mecanismo de reação do processo foto-Fenton.	36
Figura 15 - Ocorrência relativa de ligantes na literatura: oxalato, citrato, ácido etileno diaminodisuccínico (EDDS), ácido etileno diaminotetraacético (EDTA), ácido nitriloacético (NTA) e outros.	38
Figura 16 - Fotorreator com câmara de irradiação LED.	53
Figura 17 - Reator usado na avaliação da estabilidade dos antibióticos: 1) sistema de controle de temperatura, 2) agitador magnético, 3) barra magnética, 4) béquer encamisado, 5) lâmpada fluorescente branca e 6) ventoinha.	54
Figura 18 - Fluxograma do procedimento de degradação.	58
Figura 19 – Espectros de absorção no ultravioleta: (a) amoxicilina e (b) cefadroxila (20 mg L ⁻¹ acetonitrila:água 5:95, pH 8).	63
Figura 20 - Cromatograma típico da AMO e da CFX ($\lambda = 230$ nm) em pH = 8,0.	64
Figura 21 - Cromatograma típico do Efluente Hospitalar Simulado (EHS).	65
Figura 22 - Curvas de calibração ponderadas em EHS obtidas por CLAE: (a) amoxicilina e (b) cefadroxila.	67
Figura 23 - Gráficos de Pareto: (a) amoxicilina e (b) cefadroxila.	71
Figura 24 - Gráfico de Pareto referente ao planejamento fatorial preliminar.	73
Figura 25 - Superfícies de resposta do planejamento preliminar para a degradação dos antibióticos:	75
Figura 26 - Ajuste do modelo cinético de pseudo-primeira ordem aos dados experimentais.	78
Figura 27 - Sobrevivência de E. coli ao longo da degradação, realizada no reator de LED.	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fontes de poluentes emergentes e classes importantes.	18
Tabela 2 - Principais classes de antibióticos (continua).	22
Tabela 3 - Compostos presentes em efluentes hospitalares e suas características.	29
Tabela 4 - Ocorrência de antibióticos no meio ambiente.	31
Tabela 5 - Potencial de redução de diversos agentes oxidantes em água.	33
Tabela 6 - Eficiências dos POA na remoção de alguns fármacos (continua).	41
Tabela 7 - Eficiências dos POAs na remoção da amoxicilina.	43
Tabela 8 - Relação dos reagentes utilizados nos ensaios.	51
Tabela 9 - Composição do Efluente Hospitalar Simulado (pH 7,0).	52
Tabela 10 - Relação dos instrumentos utilizados nos ensaios.	53
Tabela 11 - Fatores do planejamento fatorial 2^3 completo.	54
Tabela 12 - Matriz dos experimentos do planejamento inicial.	55
Tabela 13 - Matriz do planejamento fatorial preliminar 2^3 com ponto central.	59
Tabela 14 - Caminho de máxima inclinação.	60
Tabela 15 - Teste F aplicado aos pontos extremos da curva de calibração não-ponderada.	65
Tabela 16 - Ajuste da regressão ponderada ($y=a+bx$).	66
Tabela 17 - Resultados da precisão (reprodutibilidade interdias).	67
Tabela 18 - Resultados de reprodutibilidade intradia e exatidão.	68
Tabela 19 - Limites de detecção e quantificação para os antibióticos pelo método.	69
Tabela 20 - Recuperação para a amoxicilina e a cefadroxila.	69
Tabela 21 - Resultados do teste de estabilidade.	70
Tabela 22 - Matriz experimental e resultados do planejamento fatorial 2^3 com ponto central:	73
Tabela 23 - ANOVA do modelo ajustado aos dados do planejamento preliminar.	76
Tabela 24 - Função de desajustabilidade ao longo do caminho de máxima inclinação.	76
Tabela 25 - Ensaios da cinética do ponto ótimo do foto-Fenton para os antibióticos.	77

LISTA DE SIGLAS

AMO	Amoxicilina
CFX	Cefadroxila
CECs	Contaminantes de Preocupação Emergente (do inglês <i>Contaminants of Emerging Concern</i>)
CMI	Caminho de Máxima Inclinação
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
EDDS	Ácido Etilenodiamino- <i>N,N'</i> -dissuccínico
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
EHS	Efluente Hospitalar Simulado
ETA	Estação de Tratamento de Água
ETE	Estação de Tratamento de Esgoto
EUA	Estados Unidos da América
IG	Índice de Germinação
IV	Infravermelho
LED	Diodo Emissor de Luz (do inglês <i>Light Emitting Diode</i>)
MSR	Metodologia de Superfícies de Resposta
NTA	Ácido Nitrilotriacético
PCC	Planejamento Composto Central
POA	Processo Oxidativo Avançado
UFC	Unidade Formadora de Colônia
UV	Ultravioleta
Vis	Visível

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3.1 CONTAMINANTES DE PREOCUPAÇÃO EMERGENTE	17
3.2.1 ANTIBIÓTICOS B-LACTÂMICOS	25
3.2.2 ANTIBIÓTICOS EM ESGOTO HOSPITALAR	27
3.3 PROCESSOS OXIDATIVOS AVANÇADOS	32
3.3.1 PROCESSOS FENTON E FOTO-FENTON	34
3.3.2 USO DE COMPLEXANTES	37
3.3.3 APLICAÇÕES DOS POA NA DEGRADAÇÃO DE FÁRMACOS	40
3.3.4 APLICAÇÕES DOS POAs NA DEGRADAÇÃO DA AMOXICILINA E DA CEFADROXILA	42
3.4.1 PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTOS.....	45
3.4.2 OTIMIZAÇÃO.....	46
3.4.2.1 OTIMIZAÇÃO DE MÚLTIPLAS RESPOSTAS	47
4. MATERIAIS E MÉTODOS	51
4.3 TESTE DE ESTABILIDADE.....	53
4.4 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO	55
4.5 DEGRADAÇÕES FOTO-ASSISTIDAS.....	57
4.6 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS.....	59
4.7 ECOTOXICIDADE	60
4.7.1 ENSAIOS DE FITOTOXICIDADE	61
4.8 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	61
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	63
5.1 ESPECTROS DE ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA	63
5.3 AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DOS ANTIBIÓTICOS	69
5.5 CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS.....	77
5.6 TESTE DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	79
5.7 ECOTOXICIDADE	80
6 CONCLUSÃO	81
REFERÊNCIAS	82

1 INTRODUÇÃO

Antes do século XVIII, não se discutia muito sobre poluição ambiental, pois a pouca contaminação que o homem gerava era absorvida facilmente pelo meio ambiente. Após a Revolução Industrial, iniciou-se, de maneira lenta e gradativa, a degradação dos recursos naturais. Como consequência, têm-se hoje a água, o solo e o ar contaminados por uma grande variedade de substâncias tóxicas persistentes, cujos efeitos sobre o ambiente são muitas vezes desconhecidos (RIBEIRO et al., 2018).

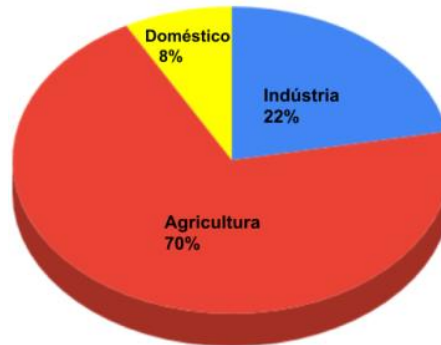
A água é um dos recursos naturais mais importantes para a vida na Terra, e somente 0,77% de toda água do planeta está acessível para consumo, como mostra a Figura 1 (GRASSI, 2011). No Brasil, que detém 13% das reservas de água doce do planeta, o desperdício já chegou a 38% (BRASIL, 2014).



Fonte: Grassi (2001).

De toda a água doce consumida no mundo, 70% são destinados à agricultura, 22% à indústria e 8% para uso doméstico, como mostrado na Figura 2 (MMA, 2016). Todas essas atividades consomem água doce e limpa, devolvendo água contaminada ao meio ambiente.

Figura 2 - Usos da água doce no mundo.



Fonte: Adaptado de Brasil (2009).

A capacidade de autodepuração dos corpos d'água foi superada pelo lançamento contínuo de poluentes. Além disso, muitas substâncias não biodegradáveis passaram a ser neles descartadas. Como consequência desses lançamentos, podem ocorrer, na população, problemas de saúde associados à ingestão de alimentos cultivados com águas contaminadas e pelo contato direto com esse recurso, que pode veicular agentes químicos ou biológicos nocivos (BIRKETT, 2003).

Entre a grande variedade de poluentes, destacam-se os contaminantes de preocupação emergente (CECs, do inglês *Contaminants of Emerging Concern*), substâncias potencialmente tóxicas e de difícil degradação em condições ambientais (SIM et al., 2011). Seu monitoramento no meio ambiente tem sido realizado em todo o mundo, sendo eles detectados em Estações de Tratamento de Esgoto (ETE) e Estações de Tratamento de Água (ETA), pois elas não foram projetadas para removê-los dessas matrizes. Além disso, resíduos de fármacos utilizados na medicina humana e veterinária foram identificados em diversas matrizes (lençóis freáticos, águas superficiais e de consumo, solos e sedimentos). A introdução desses compostos no meio ambiente apresenta um risco significativo para os organismos aquáticos e terrestres, pois, ainda que estejam presentes em níveis de $\mu\text{g L}^{-1}$ de concentração, são bioacumuláveis e pseudo-persistentes.

Antibióticos (ou antimicrobianos) são fármacos que, ao entrarem nos ecossistemas, transformam-se em contaminantes recalcitrantes, além de causar resistência bacteriana, tornando-se ineficazes no tratamento de algumas enfermidades. Ademais, a resistência aos antimicrobianos pode causar um acréscimo de mortalidade e morbidade, o que se deve ao uso,

muitas vezes, inadequado desse medicamento (LOUREIRO et al., 2016). Eles começaram a ser utilizados na década de 60, porém só foram identificados em ambientes aquáticos na década de 80, por meio de novas tecnologias analíticas (HERNANDO et al., 2006; BOUND; VOULVOULIS, 2006). Considerando os efeitos da presença dos antibióticos nos recursos hídricos, é imprescindível aprimorar metodologias de tratamento capazes de remover esse tipo de contaminante de matrizes ambientais.

Os Processos Oxidativos Avançados (POA) são uma alternativa eficaz para a degradação de contaminantes recalcitrantes como fármacos e seus metabólitos, hormônios, compostos fenólicos etc. (MARCHETTI; AZEVEDO, 2020). Neles, há geração de espécies altamente oxidantes, como os radicais hidroxila ($\cdot\text{OH}$), que reagem com a maioria dos compostos orgânicos com baixa seletividade (ARAÚJO et al., 2016).

Apesar de estudos realizados, não foram achados registros de uma técnica que quantifique simultaneamente AMO e CFX em esgoto hospitalar simulado utilizando fase móvel com baixo teor de solvente orgânico. Outrossim, não foram encontrados estudos sobre a remoção simultânea dos dois antibióticos pelo processo foto-fenton mediado por ferrioxalato, em EHS, usando-se LEDs-UV. Ademais, é imprescindível, para a comunidade acadêmica, a disponibilização de mais dados sobre ocorrência e remoção dos antibióticos, especialmente em países em desenvolvimento, como o Brasil.

Esta tese, portanto, tem o intuito de reduzir a escassez dessas informações e contribuir para a minimização dos impactos causados por fármacos em ambientes aquáticos, e está estruturada em: revisão bibliográfica, materiais e métodos, resultados e discussão e conclusão. Em ordem cronológica, foram abordados nesta pesquisa os seguintes temas: desenvolvimento e validação de um método analítico para a quantificação simultânea da AMO e CFX em EHS com baixo teor de orgânicos na fase móvel; estudo da estabilidade dos fármacos; avaliação da degradação dos antibióticos em EHS por meio do processo foto-Fenton; e, por fim, realizou-se a avaliação da atividade antimicrobiana e (eco)toxicológica de amostras antes e após elas passarem pelo tratamento foto-Fenton. Nesse sentido, o escopo desta pesquisa foi avaliar a eficiência da degradação de dois antibióticos em Esgoto Hospitalar Simulado (EHS) por meio do processo foto-Fenton em pH próximo ao neutro.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Otimizar a degradação dos antibióticos amoxicilina e cefadroxila esgoto hospitalar simulado, empregando-se a metodologia de superfície de resposta, pelo processo foto-Fenton, usando-se LEDs/UV como fontes luminosas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver um método analítico para identificação e quantificação, simultânea, dos antibióticos AMO e CFX por HPLC;
- Validar o método analítico para identificação e quantificação, simultânea, da AMO e CFX;
- Avaliar a degradação da AMO e CFX pelo processo foto-Fenton mediado com ácido oxálico em esgoto hospitalar simulado, em uma câmara de irradiação com LEDs-UV;
- Otimizar o processo de degradação por meio de planejamento experimental (Metodologia de Superfície de Resposta), em esgoto hospitalar simulado;
- Analisar a toxicidade das soluções pós-tratamento;
- Avaliar a atividade antimicrobiana (*Escherichia coli*) das soluções tratadas.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 CONTAMINANTES DE PREOCUPAÇÃO EMERGENTE

Os Contaminantes de Preocupação Emergente (CPEs) são compostos detectados recentemente em matrizes ambientais, sendo que seus potenciais efeitos sobre a saúde humana e sobre os ecossistemas ainda são parcialmente desconhecidos. Mesmo que não persistam no ambiente, causam efeitos deletérios, pois as taxas de transformação/remoção, mesmo que elevadas, podem ser compensadas pela sua introdução contínua no ambiente (BARCELÓ, 2003). Podem ocorrer em concentrações na ordem de micro a picograma por litro. Esses contaminantes não estão incluídos nos programas de monitoramento de rotina, ou seja, não estão regulamentados (MONTAGNERA et al., 2017).

Inúmeras substâncias são consideradas CPEs como, por exemplo: fármacos, hormônios, compostos usados em produtos de higiene pessoal, alquilfenóis e seus derivados, drogas ilícitas, sucralose e outros adoçantes artificiais, pesticidas, subprodutos provenientes de processos de desinfecção de águas, compostos perfluorados, retardantes de chama bromados, ácidos naftênicos siloxanos, nanomateriais, dioxinas, benzotriazóis, percloratos, microplásticos, líquidos iônicos etc. (PINTO et al., 2019; BERNABEU et al., 2012; MONTAGNER et al., 2017). Na Tabela 1 encontram-se as principais classes de CPEs e suas fontes. A Figura 3 mostra a concentração de alguns desses contaminantes em amostras de águas superficiais no Estado de São Paulo entre 2006 e 2015 (MONTAGNER et al., 2019).

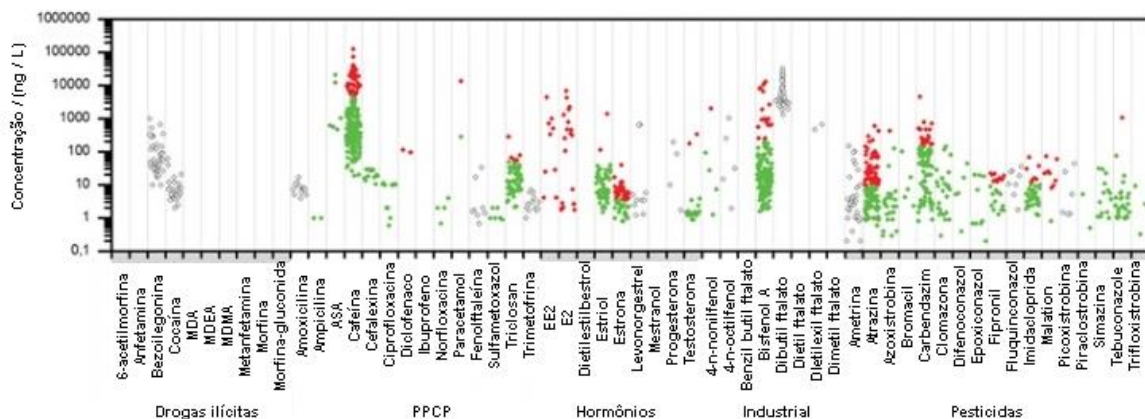
Os fármacos são substâncias biologicamente ativas que têm propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa (ANVISA, 2017). Essas substâncias são produzidas visando-se a sua persistência e interação no corpo humano, sendo que de 50 a 90% de uma dosagem do fármaco administrado é excretado inalterado, chegando ao sistema de coleta de esgoto (DAUGHTON; TERNES, 1999). Eles são relativamente solúveis em água, lipofílicos e biologicamente ativos (KLATTE et al., 2017).

Tabela 1 - Fontes de poluentes emergentes e classes importantes.

Categoria	Classes importantes	Fontes
Produtos de higiene pessoal	Fragrâncias, desinfetantes, filtros UV e repelentes de insetos (triclosan)	Águas residuárias domésticas
Fármacos	Drogas anti-inflamatórias não esteroides (AINEs), regulador de lipídios, anticonvulsivantes, antibióticos e bloqueadores β	Águas residuárias e efluentes hospitalares
Hormônios esteroides	Estrogênios	Águas residuárias domésticas
Produtos Químicos Industriais	Plastificantes, retardantes de chama (bisfenol A, ftalatos)	Águas residuárias domésticas (por lixiviação do material)
Surfactantes	Surfactantes não iônicos	Esgoto doméstico e águas residuárias industriais
Drogas ilícitas	Anfetamina, cocaína, maconha	Águas residuárias domésticas
Pesticidas	DDT, DDE, atrazina, linuron	Águas residuárias domésticas

Fonte: Adaptado de Silva e Collins (2011); Patel et al., 2020; La Farré et al. (2008).

Figura 3 - Concentrações de drogas ilícitas, fármacos e produtos de higiene pessoal, hormônios, compostos industriais e pesticidas em amostras de águas superficiais coletadas no Estado de São Paulo entre 2006 e 2015. Verde e vermelho representam concentrações abaixo e acima dos critérios de qualidade da água (WQC), respectivamente, cinza as concentrações de compostos sem WQC.

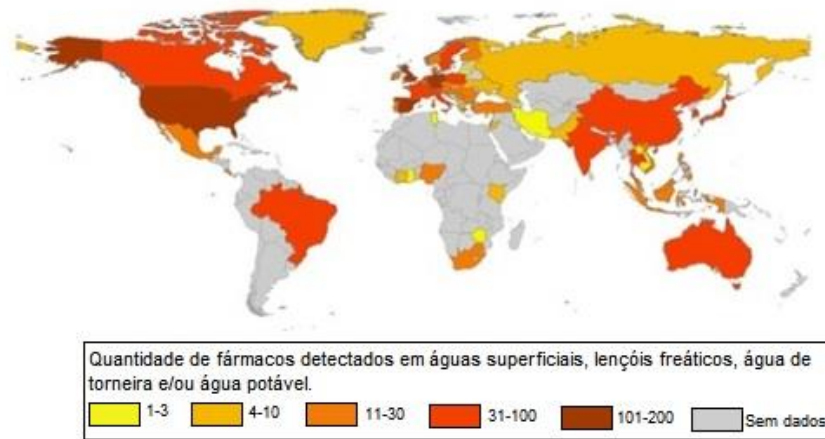


Fonte: Montagner et al. (2019).

Os fármacos, quando presentes no meio ambiente, ainda que em baixas concentrações (mg L^{-1} a ng L^{-1}), podem atingir os organismos aquáticos, provocando efeitos adversos como: feminilização de peixes e diminuição de fecundidade; alteração de hábitos comportamentais e

resistência bacteriana (BALAKRISHNA et al., 2017). Esses compostos já foram detectados em águas superficiais e até em águas engarrafadas (HIRSCHA et al., 1999; GULKOWSKA et al., 2007; AKHBARIZADEHA et al., 2020). A Figura 4 mostra o número de fármacos detectados em matrizes ambientais em cada país.

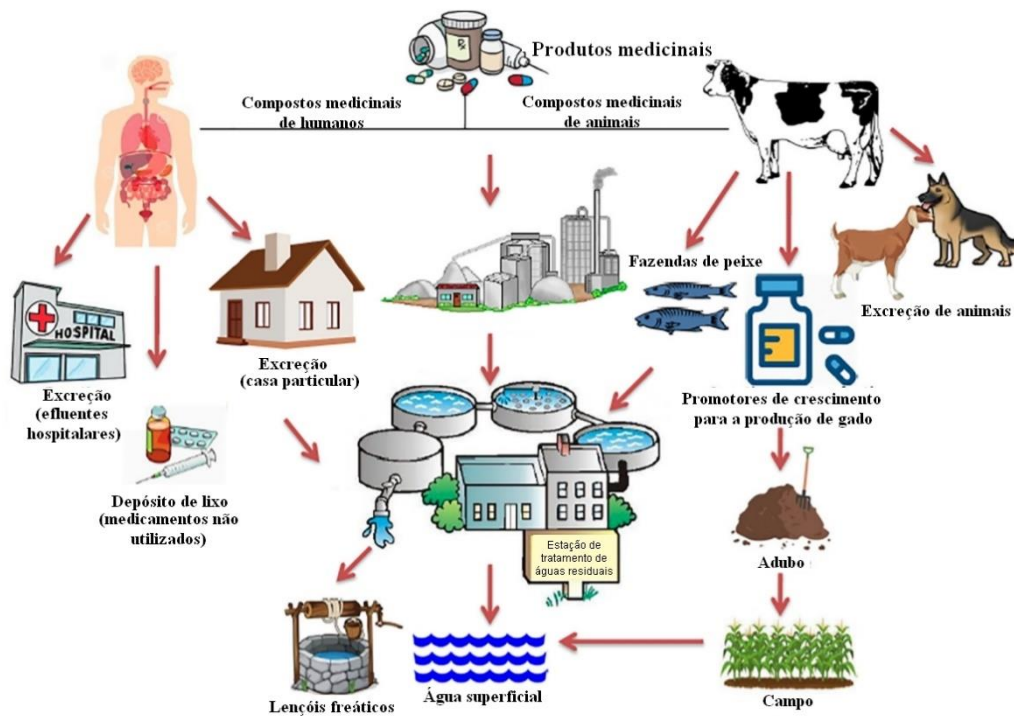
Figura 4 - Número de fármacos detectados no meio ambiente por país.



Fonte: Adaptado de IWW, UBA et al., 2016.

Os antibióticos também já foram detectados em diversas matrizes ambientais, e principalmente em esgoto hospitalar (ZHANG et al., 2020). Esses compostos são CEC, e podem tanto aumentar a proliferação e selecionar as bactérias mais resistentes quanto causar a proliferação de superbactérias, afetando o crescimento, a reprodução e o desenvolvimento dos organismos presentes no ecossistema. O desenvolvimento de agentes patogênicos resistentes foi atribuído ao aumento do uso de antibióticos (DONG et al., 2016; AL-MAADHEEDA et al., 2019). A Figura 5 apresenta as possíveis rotas dos fármacos no meio ambiente.

Figura 5 - Possíveis rotas dos fármacos no meio ambiente.



Fonte: Adaptado de Kumar et al. (2019).

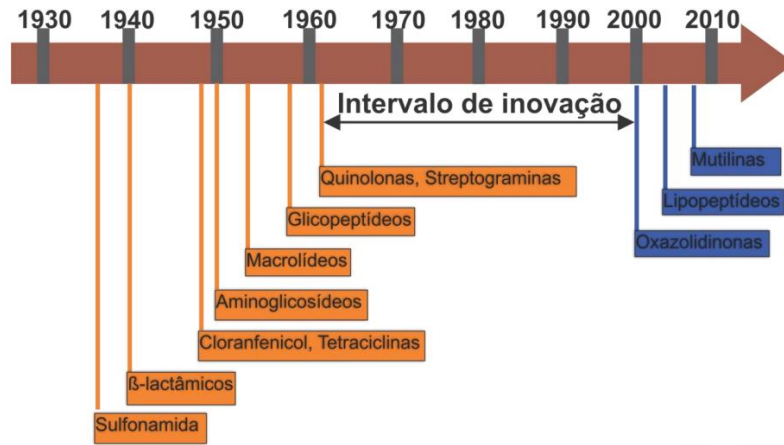
3.2 Antibióticos: História, Conceito e Ocorrência

Os povos antigos (500 a.C.) utilizavam-se de diversos meios para tratar infecções, como as leguminosas fermentadas aplicadas na medicina chinesa, pão fermentado, e teias de aranha. A partir da Idade Média, os médicos buscaram um medicamento para tratar infecções bacterianas, porém, o primeiro antibiótico só foi descoberto em 1928, a penicilina (BORDERS, 1992).

Durante a Primeira Guerra Mundial, Alexander Fleming (médico microbiologista) observou que muitos ferimentos infectados levavam à morte de inúmeros combatentes, e logo investigou substâncias que fossem capazes de destruir ou inibir o crescimento de bactérias. Em 1928, enquanto estudava bactérias do gênero *Staphylococcus*, Fleming detectou uma contaminação por um fungo pertencente ao gênero *Penicillium* e verificou que, na área em que o fungo tinha crescido, as células de *Staphylococcus* tinham morrido. Esse fungo segregava uma substância que inibia o crescimento de outros microrganismos e Fleming chamou-o penicilina. No decorrer da Segunda Guerra Mundial, amplificou-se a necessidade de bactericidas para combater as infecções. Em 1940, o Dr. Howard Florey e o Dr. Ernest Chain conseguiram produzir

penicilina em escala industrial (OHNO et al., 2010). A partir de então, novos antibióticos foram descobertos, como mostra a Figura 6.

Figura 6 - Cronologia de descobrimento das distintas classes de antimicrobiano.



Fonte: Brandão (2018).

Os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos e de bactérias. A maioria dos antibióticos de uso clínico está entre os β-lactâmicos (carbapeninas, cefalosporinas, penicilinas, oxapeninas e monobactamas), as tetraciclina, os aminoglicosídeos, os macrolídeos, os peptídicos cíclicos e as estreptograminas (GUIMARÃES; MONESSO; PUPO, 2010). Esses compostos são classificados com base em critérios distintos, como: mecanismo de ação, espectro de atividade (largo ou pequeno) e estrutura química, como se vê na Tabela 2 (KADAM et al., 2007). Seus resíduos são contaminantes bioacumulativos, pseudo-persistentes, biologicamente ativos e apresentam alta polaridade (HERNANDO et al., 2006). A sua distribuição no meio ambiente (solo/sedimentos/ água) será determinada pelas características físico-químicas de cada antibiótico (tamanho, solubilidade, estrutura molecular, hidrofobicidade etc.) (HIRSCHA et al., 1999).

Tabela 2 - Principais classes de antibióticos (continua).

Classe de antibióticos	Exemplos	Estrutura principal	Mecanismo de ação
Aminoglicosídeos	Amicacina, Gentamicina, Neomicina, Estreptomicina	Dois ou mais açúcares aminados unidos por uma ligação glicosídica à hexose do núcleo central do fármaco	Inibem a síntese de proteínas bacterianas
β-Lactâmicos:			
Penicilinas	Penicilina V, Methicilina, Ampicilina, Amoxicilina, Ticarcilina	Anel de tiazolidina ligado a um anel β-lactâmico, ao qual uma cadeia lateral está ligada.	Previnem a síntese da parede celular ao se ligar a enzimas chamadas proteínas ligadoras de penicilinas (PLPs)
Carbapenênicos	Imipenem, Doripenem, Meropenem, Ertapenem	Similares às penicilinas, com um átomo de enxofre substituído por um átomo de carbono.	
Cefalosporinas	Cefacetila, Cefadroxila, Cefuroxima, Cefixime, Cefluprenam, Ceftaroline	Núcleo cefem ao qual duas cadeias laterais estão ligadas: uma esterifica o grupo carbamato (R ₁) e a outra está ligada ao núcleo (R ₃).	
Monobactamas	Azitimicina, Eritromicina, Claritromicina, Roxitromicina	Anel β-lactâmico está sozinho (não está ligado a outro anel)	

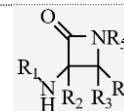
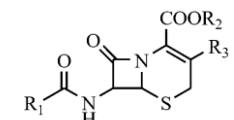
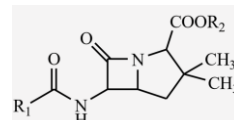
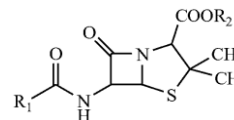
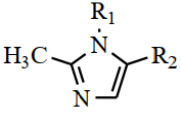
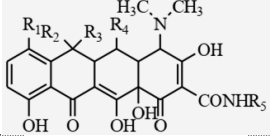
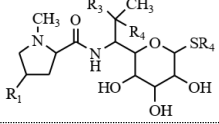
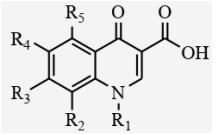
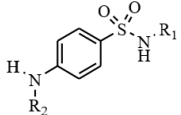


Tabela 2 – Principais classes de antibióticos (conclusão)

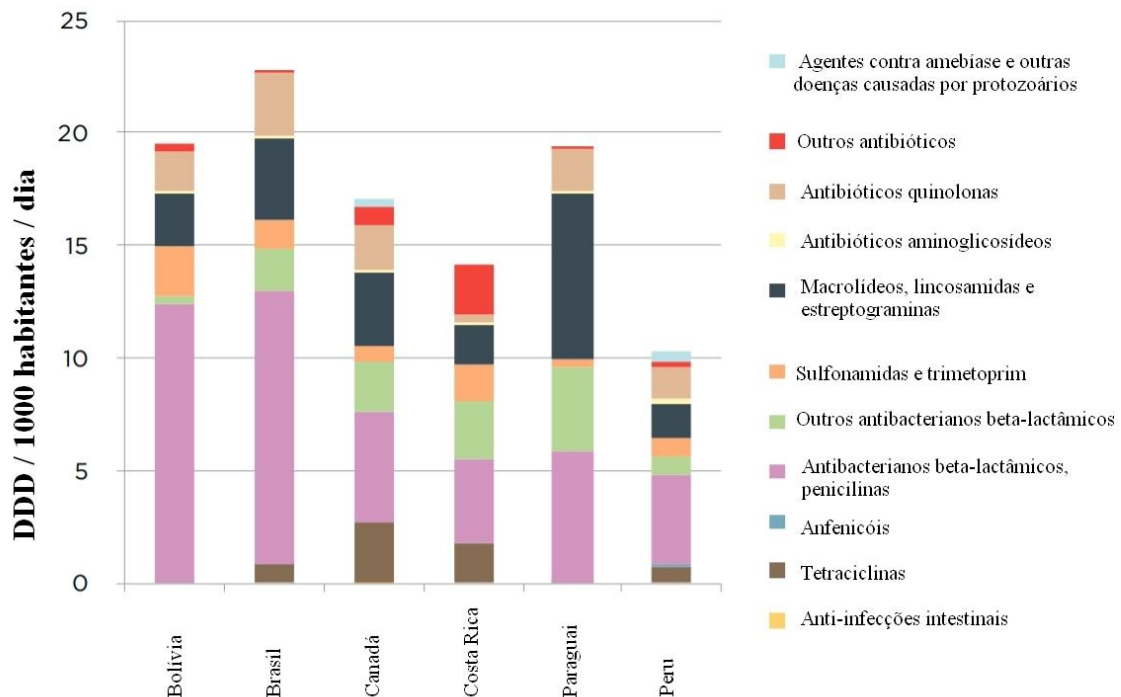
Classe de antibióticos	Exemplos	Estrutura principal	Mecanismo de ação
Glicopeptídeos	Vancomicina e Teicoplanina	Compostos por moléculas de hidratos de carbono ligados covalentemente à cadeia lateral de um aminoácido. -----	Inibição da Síntese da Parede
Imidazóis	Metronidazol, tinidazol, clotrimazol, miconazol, econazol, omidazol, cetoconazol	Compostos heterocíclicos com um anel de cinco membros, com dois átomos de nitrogênio em posições não adjacentes. 	Inibem a síntese de DNA bacteriano e alteram a permeabilidade da membrana celular
Tetraciclinas	Doxiciclina, Oxitetraciclina	Contêm um esqueleto central de quatro anéis fundidos, derivado do octa-hidronaftaceno. 	Inibem a síntese de proteínas bacterianas
Lincosamidas	Clindamicina, Lincomicina	Pequena família de antibióticos que possuem uma estrutura do tipo de carboidratos. 	Inibem a síntese de proteínas bacterianas
Quinolonas	Ácido Oxolínico, Norfloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Sitafloracin	Apresentam dois anéis fundidos contendo uma cetona e uma carboxila. Se R ₄ = F, então é uma fluoroquinolona. 	Inibem a síntese de DNA bacteriano
Sulfonamidas	Sulfametazol, Sulfametoxazol, Sulfisoxazol	Caracterizadas por grupos sulfonil ligados a grupos amino. 	Inibem a síntese de ácido fólico

Fonte: Adaptada de Homem (2011); Pulicharla (2017).

Os antibióticos são usados em medicina humana, veterinária e na agricultura, com a finalidade de tratar doenças causadas por bactérias. Além disso, no Brasil, esses compostos são empregados como promotores do crescimento de animais, o que foi proibido em toda a Europa em 2006 (SARMAH et al., 2006; KÜMMERER, 2009).

Segundo a OMS, o consumo geral de antibióticos de 65 países avaliados variou de 4,4 a 64,4 DDD (Doses Diárias Definidas) por 1.000 habitantes (WHO, 2018).

Figura 7 - Consumo de antibióticos (DDD per capita) por subgrupo farmacológico em seis países das Américas



Fonte: WHO (2018).

Apesar de os resíduos de antibióticos terem sido detectados no meio ambiente desde a década de 80, ainda não se sabe ao certo sobre os seus efeitos e consequências (HILLER et al., 2019). A legislação vigente, no Brasil, que trata dos procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano estabelece 50 (cinquenta) parâmetros por meio da Portaria nº 888, de 4 de maio de 2021, contudo não cita qualquer produto farmacêutico (BRASIL, 2011).

Esses contaminantes chegam às matrizes ambientais por meio tanto da excreção quanto dos efluentes oriundos dos processos de fabricação. Verifica-se que as excreções animais re-

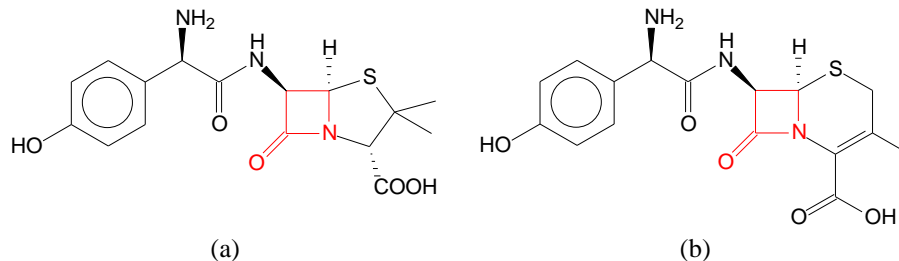
presentam a principal fonte de contaminação indireta, porquanto o estrume é aplicado na fertilização dos solos agrícolas. No momento em que essas moléculas são disseminadas nos solos, os compostos não metabolizados podem sofrer lixiviação, contaminando solos e águas profundas (JIANLONG; ZHUANA, 2020; KUMAR et al., 2019). Outrossim, se dá a contaminação do meio ambiente através da aplicação dos antibióticos na piscicultura (BRANCO, 2016).

Os organismos aquáticos (como bactérias, fungos, microalgas e peixes) são os primeiros organismos a serem afetados pelos antibióticos, estando continuamente expostos, mesmo considerando-se que as concentrações são muito baixas (KEMPER et al., 2008). No caso das plantas aquáticas, os antibióticos podem perturbar o desenvolvimento normal de diversas espécies (BRAIN et al., 2008). Já na saúde humana, eles provocam alergias, sensibilidade à luz e podem ser nefrotóxicos (KÜMMERER, 2009).

3.2.1 Antibióticos β -lactâmicos

Os β -lactâmicos constituem um dos mais importantes grupos de antibióticos, representando 50 a 70% do total aplicado em medicina humana e veterinária (GOZLAN et al., 2013). Todos têm um elemento estrutural farmacofórico em comum: o anel azetidiona de quatro membros, ou anel β -lactâmico. O maior número de antibióticos β -lactâmicos em uso clínico pertence à classe das cefalosporinas (GUIMARÃES; MONESSO; PUPO, 2010), usadas para tratar doenças bacterianas (ARRUDA et al., 2019). Elas perturbam a síntese das paredes celulares bacterianas, evitando assim seu crescimento (WANG; LIN, 2012). Dentre os β -lactâmicos, destacam-se a amoxicilina (AMO) e a cefadroxila (CFX) (Figura 8).

Figura 8 - Estruturas químicas da (a) amoxicilina e da (b) cefadroxila (em destaque o anel β -lactâmico)



Fonte: Autoria própria.

A AMO é uma aminopenicilina semissintética, de amplo espectro, contendo um anel β -lactâmico que inibe a síntese das paredes celulares bacterianas (BARICCATTI et al., 2008). Apresenta-se como um pó cristalino, branco ou ligeiramente amarelado de odor ligeiramente aromático (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). Essa molécula é administrada, por via oral, para tratar infecções das vias respiratórias (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2008). Sua estrutura é formada pela junção do anel azetidínico de quatro membros ao anel tiazolidínico (VASCONCELOS, 2011). A AMO é solúvel em água e álcool e é insolúvel em clorofórmio e éter. Algumas informações úteis e propriedades são (NCBI, 2018):

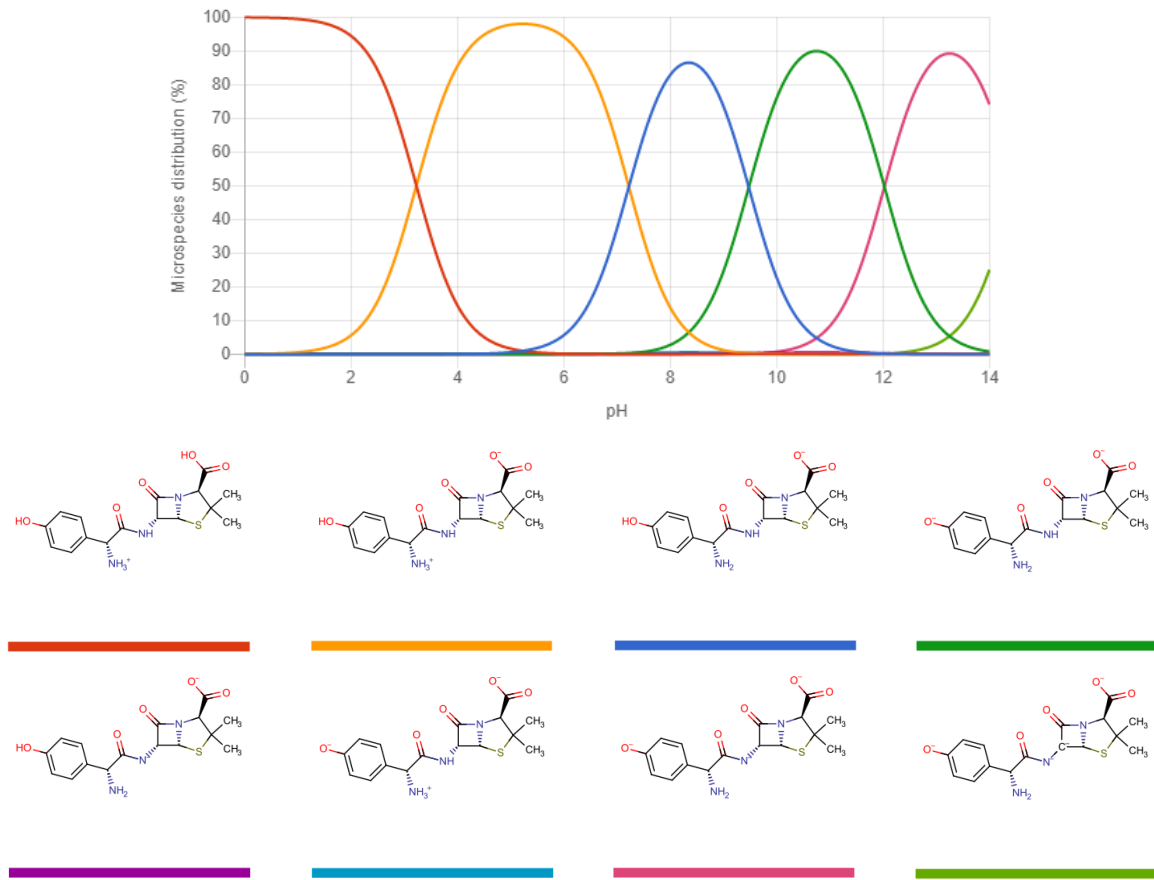
- Nome: Amoxicilina
- Nome IUPAC: (2S, 5R, 6R) -6 - [[(2R) -2-amino-2- (4-hidroxifenil) acetil] amino] -3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0] ácido heptano-2-carboxílico
- Número CAS 26787-78-0
- Fórmula Molecular: $C_{16}H_{19}N_3O_5S$
- Massa Molar: $365,41 \text{ g mol}^{-1}$
- Solubilidade em água (20°C): 3.430 mg L^{-1}
- $\log D_{pH=7,4}$: - 2,67
- Ponto de Ebulição (1 atm): $743,2^\circ\text{C}$

A AMO apresenta um caráter anfotérico, com três constantes de ionização (Figura 9). Ela se encontra sob a forma de *zwitterion*, em valores de pH entre 3 e 6, com suas formas iônicas em equilíbrio elétrico (GODDARD et al., 1996).

A CFX pertence à classe das cefalosporinas semissintéticas, de primeira geração, com atividade bactericida, sendo excretada rapidamente pela urina. Ela é utilizada no tratamento de infecções geniturinárias, de pele e de ouvido e apresenta cor branca (MACHADO et al., 2019; SEGATTO, 2019). A Figura 10 mostra a especiação da cefadroxila em função do pH. Algumas informações úteis e propriedades são (NCBI, 2018):

- Nome: Cefadroxila
- Nome IUPAC: (6R, 7R) -7 - [[(2R) -2-amino-2- (4-hidroxifenil) acetil] amino] -3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] ácido oct-2-eno-2-carboxílico
- Número CAS: 66592-87-8
- Fórmula Molecular: $C_{16}H_{17}N_3O_5S$
- Massa Molar: $363, 388 \text{ g mol}^{-1}$
- Solubilidade em água (20°C): 1.110 mg L^{-1}
- $\log D_{pH=7,4}$: - 2,81
- Ponto de Ebulição (1 atm): 197°C

Figura 9 - Especificação da amoxicilina em função do pH



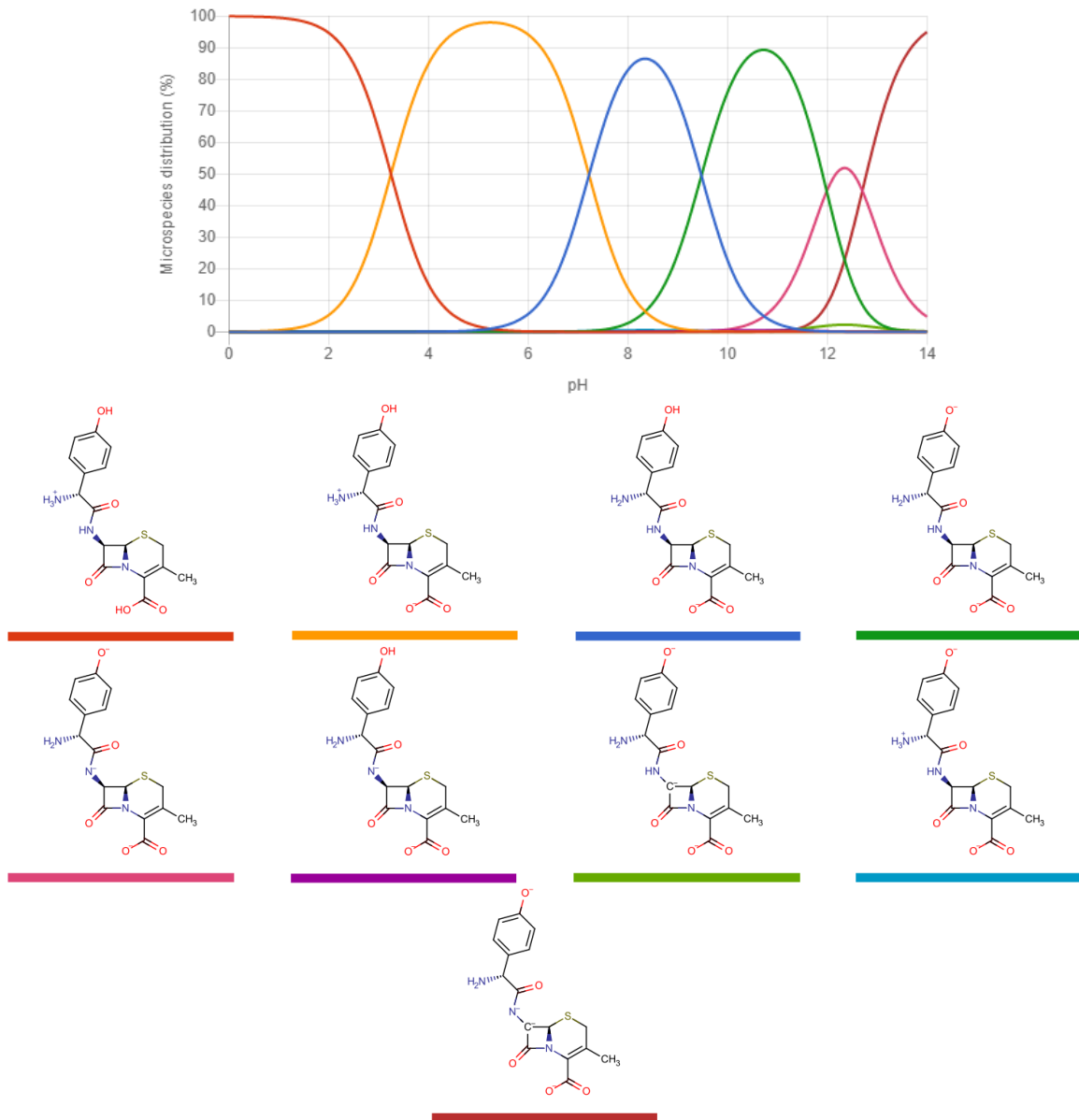
Fonte: Chemicalize (2022).

3.2.2 Antibióticos em Esgoto Hospitalar

Qualquer água que tenha sido alterada em sua qualidade durante o fornecimento de serviços hospitalares é definida como efluente hospitalar (CHARTIER et al., 2013). O consumo de água em hospitais é de 400 a 1.200 L/dia por leito (VERLICCH et al., 2010).

Levando-se em conta os mais de 6.805 hospitais no Brasil (SAÚDE, 2018), percebe-se o grande volume de esgoto hospitalar descartado anualmente no meio ambiente (FRÉDÉRIC; YVES, 2014). O esgoto hospitalar é composto pelo esgoto sanitário (proveniente da cozinha), o efluente industrial (proveniente do setor de manutenção) e o efluente proveniente da assistência ao paciente (ambiente hospitalar). Os resíduos líquidos dos hospitais são tratados na ETE do estabelecimento de saúde ou são direcionados para tratamento fora dele.

Figura 10 - Especificação da cefadroxila em função do pH.



Fonte: Chemicalize (2022).

Alguns parâmetros sanitários das águas residuárias das instituições de saúde são semelhantes aos dos esgotos sanitários (GUEDES; VON SPERLING, 2005). No entanto, esse tipo de esgoto apresenta características peculiares: altas concentrações de metais, desinfetantes, medicamentos, hormônios e reagentes contendo cloro e radioisótopos (EMMANUEL et al., 2005), necessitando assim de um tratamento mais específico. A Tabela 3 apresenta as principais classes de compostos presentes em efluentes hospitalares e os possíveis efeitos no meio ambiente.

Tabela 3 - Compostos presentes em efluentes hospitalares e suas características.

Classes de Compostos	Efeitos no Meio Ambiente
Sólidos em suspensão	Formação de bancos de lodos e condições anaeróbicas nos leitos de mananciais de água.
Matéria orgânica biodegradável	Sua estabilização consome o oxigênio dissolvido na água.
Nutrientes	Descargas de nitrogênio e fósforo em ambientes aquáticos favorecem o crescimento acelerado de algas e cianobactérias (eutrofização)
Compostos orgânicos refratários (fenóis e surfactantes)	Compostos recalcitrantes com efeito tóxico, cumulativos no ambiente.
Poluentes prioritários	Compostos orgânicos e inorgânicos de toxicidade aguda.
Metais tóxicos	Agentes citostáticos contendo platina ou meios de contraste de ressonância magnética contendo gadolínio.
Compostos inorgânicos dissolvidos	O uso da água nas cidades aumenta o teor de sais que se encontram originalmente dissolvidos na fonte.
Hormônios	Interferentes endócrinos.
Antibióticos e desinfetantes	Apresentam toxicidade bacteriana e potencial para o desenvolvimento de organismos resistentes.

Fonte: Adaptado de Kummerer, Al-Ahmad e Mersch-Sundermann (2000).

As legislações específicas referentes aos parâmetros de lançamento de efluentes hospitalares ainda são precárias em muitos países. A Organização Mundial da Saúde (OMS) possui um guia sobre disposição e parâmetros de lançamento desses efluentes, no qual detalham-se os métodos de tratamento e disposição para esse efluente (CHARTIER et al., 2013). No Brasil, esse tipo de resíduo deve atender às diretrizes estabelecidas pelos órgãos ambientais e gestores de recursos hídricos e de saneamento competentes, antes de serem lançados em algum corpo receptor. Ademais, o esgoto hospitalar deve ser tratado antes do lançamento, caso não haja sistema de tratamento de esgoto coletivo na área em que está localizado o estabelecimento de saúde. Mais ainda, o efluente não deverá provocar ou possuir capacidade de acarretar efeitos tóxicos às espécies aquáticas no corpo receptor (CONAMA, 2011; ANVISA, 2004).

Apesar de esses resíduos serem descartados nas ETE, estas, em sua maioria, não foram projetadas para removê-los (XU et al., 2007). Conseqüentemente, esses compostos chegam às águas superficiais, podendo atingir os lençóis freáticos (HERNANDO et al., 2006). Por fim,

as águas superficiais contaminadas podem abastecer as ETA, que também não foram construídas para remover estes compostos e, conseqüentemente, podem atingir os sistemas de distribuição de água potável (MOMPELAT et al., 2009).

Os antibióticos já foram detectados em efluentes provenientes de empresas farmacêuticas, efluentes das ETE, efluentes hospitalares, águas de superfície, águas profundas, águas marinhas e até em águas de consumo. A presença desses compostos no esgoto hospitalar pode não só afetar negativamente os ecossistemas, mas também disseminar microrganismos resistentes aos antimicrobianos (KÜMMERER; HENNINGER, 2003). A perspectiva de aumento no consumo de medicamentos e gastos globais com a sua compra, que deve atingir aproximadamente 1,5 trilhão de dólares até 2021, “conseqüentemente amplia a possibilidade de que se detecte a presença desses compostos em matrizes ambientais (QUINTILES IMS INSTITUTE, 2016), expandindo o panorama mostrado na Tabela 4.

Vale lembrar que a presença de antibióticos no esgoto hospitalar pode ter ação na proliferação e crescimento tanto de patógenos quanto de superbactérias, com impacto no desenvolvimento de organismos presentes no ecossistema. Essas bactérias sofrem alterações no seu material genético, adquirindo resistência aos fármacos (BOWER et al., 1999). Diversos estudos foram conduzidos, e constataram o desenvolvimento de colônias bacterianas resistentes a antibióticos em ETE, águas de rio e de mar (COUTINHO et al., 2014), lagos e lagoas (MARTINS et al., 2014), e até em água potável (LASCOWSKI, 2013).

Considerando-se que: (a) o consumo de medicamentos é cada vez maior, (b) a presença de fármacos no meio ambiente foi confirmada por vários estudos em diversas regiões e (c) apenas 20% das águas passam por tratamento (UNESCO, 2017; SILVA, 2014), é de extrema relevância que os esgotos passem por um tratamento adequado antes de ser descartados no meio ambiente, com o objetivo de se evitar a poluição ambiental e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida da população.

Tabela 4 - Ocorrência de antibióticos no meio ambiente.

Local	Matriz	Antibiótico	Concentração ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Referências
EUA	Águas superficiais	Ciprofloxacina	0,200	Kolpin et al. (2002)
Paquistão	Águas superficiais	Levofloxacina	0,086	Khan et al. (2013)
Espanha	Águas superficiais	Ofloxacina	0,208	Proia et al. (2013)
China	Águas superficiais	Ofloxacina	3,645	Xu et al. (2015)
China	ETE	Claritromicina	0,621	Dong et al. (2016)
		Ofloxacina	0,628	
		Norflaxacina	0,526	
África	ETE	Sulfametoxazol	0,059	Madikizela et al. (2017)
Índia	ETE	Ciprofloxacina	11,67	Balakrishna et al. (2017)
		Sulfametoxazol	0,260	
Vietnã	Águas superficiais	Trimetoprima	1.040	Binh et al. (2018)
		Sulfametazina	2.390	
		Enrofloxacina	0,680	
Brasil	Águas superficiais	Cefalexina	0,022	Montagner et al. (2019)
Espanha	ETE	Amoxicilina	216 - 258	Gros et al. (2013)
Brasil	Águas superficiais	Amoxicilina	< 0,1 - 1284	Locatelli et al. (2011)
Coreia	ETE	Cefadroxila	236-1050	Sim et al. (2011)
Brasil	Efluente farmacêutico	Amoxicilina	50.000	Marcelino et al. (2017)
Austrália	Efluente hospitalar	Amoxicilina	0,90	Watkinson et al. (2009)
China	Efluente hospitalar	Ampicilina	5,08	Lin e Tsai (2009)
Índia	Efluente hospitalar	Cefadroxila	4000	Verma et al. (2017)

Fonte: Autoria própria.

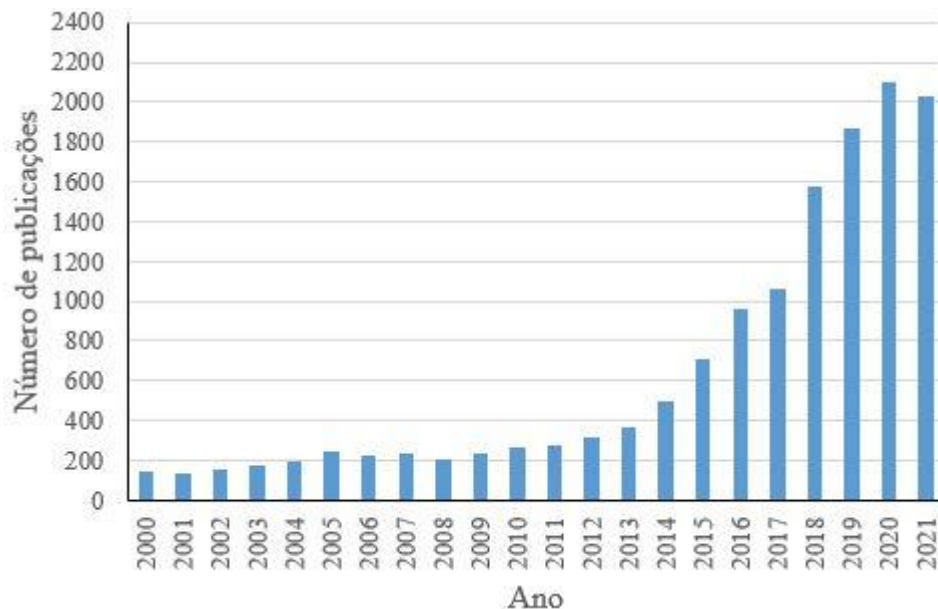
O fato de que há poucos dados e estudos sobre o pré-tratamento de esgotos hospitalares no Brasil, aliado à necessidade de atenuação do efeito negativo desses resíduos sobre o meio ambiente, é o motivo para que se implementem novas tecnologias no tratamento de esgotos hospitalares. Com o propósito de se aprimorar a eficiência desse tipo de tratamento, novas tecnologias são investigadas, visando-se à retirada complementar de poluentes antes do seu descarte no meio ambiente. Nesse contexto, destacam-se os Processos Oxidativos Avançados

(POA), que possibilitam a diminuição da toxicidade, o aumento da biodegradabilidade e, potencialmente, a mineralização de contaminantes (HUABER et al., 2003).

3.3 Processos Oxidativos Avançados

Uma das alternativas para a redução da toxicidade de um esgoto é a degradação de seus poluentes persistentes em substâncias menos tóxicas. Isso pode ser alcançado por meio dos POA (ALMEIDA, 2004; PAROLIN; NASCIMENTO; AZEVEDO, 2013), os quais apresentam as seguintes vantagens: (a) possibilidade de serem combinados com outros processos como pré ou pós-tratamento, (b) forte poder oxidante, (c) mineralização dos poluentes, (d) versatilidade e eficiência, (e) possibilidade de operar em temperatura e pressão ambientes, (f) cinética geralmente rápida e (g) realização *in situ* (TEIXEIRA, JARDIM, 2004; ARAÚJO et al., 2014). A Figura 11 apresenta como o número de trabalhos que utilizaram os POAs para a degradação de fármacos aumentou nos últimos anos.

Figura 11 - Estatísticas de publicações sobre aplicações de POA para a degradação de fármacos.



Fonte: Adaptado de Kanakaraju, Glass e Oelgemöller (2018).

Os POA são processos capazes de gerar, *in situ*, radicais hidroxila ($\bullet\text{OH}$) ou sulfato ($\text{SO}_4^{\bullet-}$), em quantidade suficiente para oxidar substâncias químicas, resultando em um produto final (P), como representado na Equação 1 (PAROLIN; NASCIMENTO; AZEVEDO, 2013; VIANNA et al., 2008).



Esse radical possui alto potencial oxidante (Tabela 5) e baixa seletividade, podendo viabilizar a degradação de diversos compostos orgânicos em poucos minutos devido sua alta reatividade (ANDREOZZI et al., 1999; BRITO; SILVA, 2012).

Tabela 5 - Potencial de redução de diversos agentes oxidantes em água.

Oxidante	Potencial de redução (V)
Flúor (F_2)	3,03
Radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$)	2,80
Radical sulfato ($\text{SO}_4^{\bullet-}$)	2,60
Ozônio (O_3)	2,07
Peróxido de hidrogênio (H_2O_2)	1,77
Permanganato (MnO_4^-)	1,67
Cloro (Cl_2)	1,36

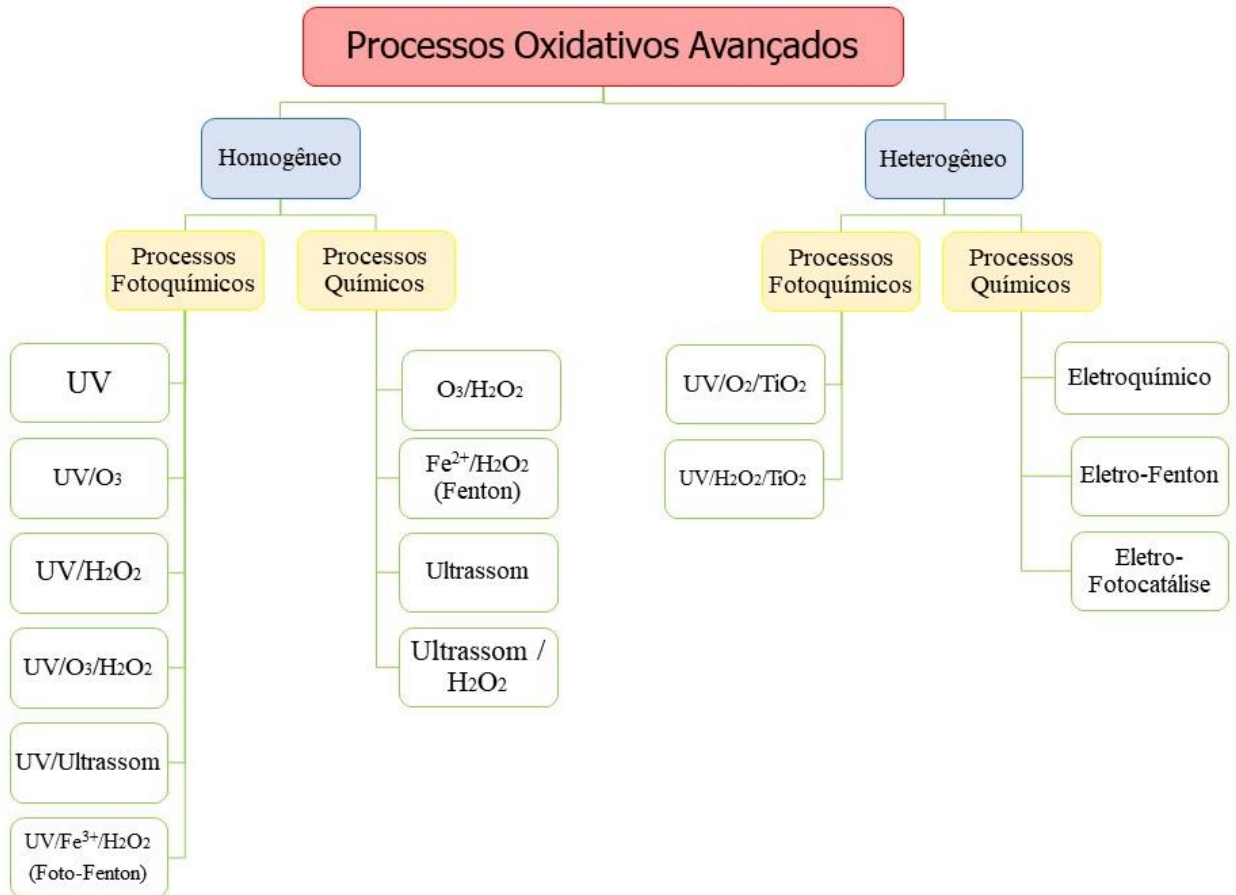
Fonte: Adaptado de Teixeira e Jardim (2004).

A reação dos $\text{HO}\bullet$ com as moléculas orgânicas pode ocorrer por três mecanismos distintos: adição eletrofílica (Equação 2), abstração de hidrogênio (Equação 3) ou transferência eletrônica (Equação 4) (ARAÚJO et al., 2016). O mecanismo de reação depende, geralmente, da estrutura molecular do contaminante. A adição eletrofílica ocorre em compostos com ligações π , formando radicais orgânicos. Os hidrocarbonetos alifáticos são, geralmente, degradados por abstração de hidrogênio. Já a transferência eletrônica ocorre em moléculas que contenham halogênios.



Os POA podem ser classificados em sistemas homogêneos ou heterogêneos, com ou sem irradiação, como mostra a Figura 12. Nos sistemas homogêneos não são utilizados catalisadores sólidos.

Figura 12 - Classificação dos Processos Oxidativos Avançados.



Fonte: Adaptado de Trojanowicz et al. (2018).

3.3.1 Processos Fenton e Foto-Fenton

Um dos POA é o processo Fenton (Equação 5), que consiste na reação de decomposição do H_2O_2 catalisada por Fe^{2+} , o qual é oxidado a Fe^{3+} , levando à geração de 1 mol de $\bullet\text{OH}$ para cada mol de H_2O_2 presente no meio (PAROLIN; NASCIMENTO; AZEVEDO, 2013; BARROS et al., 2015; BRITO; SILVA, 2012).



Percebe-se, na reação de Fenton, que os íons férricos se acumulam no sistema, interrompendo a continuidade da reação, pois os íons ferrosos são totalmente consumidos. Um fator importante nesse processo é a quantidade de peróxido de hidrogênio envolvida, pois ela define o mecanismo reacional do sistema. Caso o H_2O_2 esteja em excesso, reagirá com íons férricos, formando íons ferrosos e radicais hidroperoxila (HO_2^\bullet), como mostram a Equação 6 e a Figura 13 (BABUPONNUSAMI; MUTHUKUMAR, 2014).

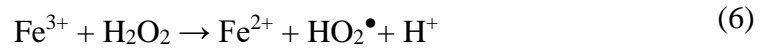
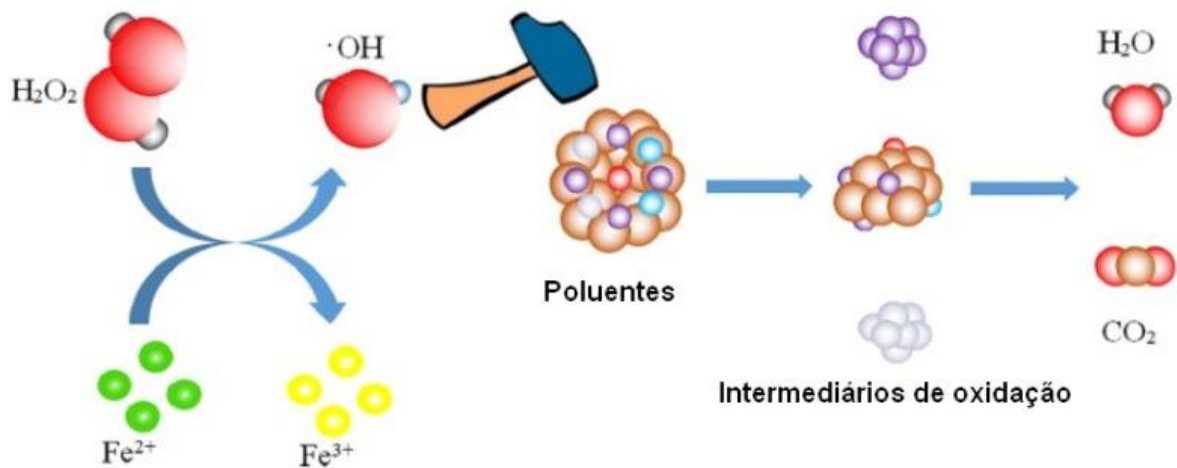
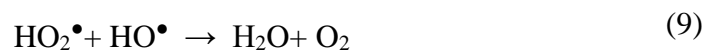
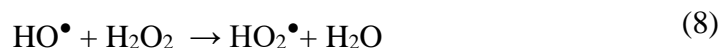


Figura 13 - Representação do mecanismo de reação do processo Fenton.



Fonte: Adaptado de Zhang et al. (2019).

Assim, os produtos formados, como os íons ferrosos e os radicais hidroperoxila, além do peróxido de hidrogênio, podem sequestrar o radical hidroxila (Equações 7–10), reduzindo o rendimento do processo (NOGUEIRA et al., 2007).



O processo Fenton é uma boa opção para a degradação de compostos recalcitrantes, visto que os reagentes são acessíveis, permitindo um processo de baixo custo, além de não poluírem o meio ambiente (PAPIC et al., 2009). Ele, porém, precisa ser realizado na faixa de pH ácido ($\cong 2,5$), caso contrário, os sais ferrosos/férricos precipitar-se-ão (BARROS et al., 2015).

Já o processo foto-Fenton utiliza o par $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ na presença de peróxido de hidrogênio, sob irradiação UV-Vis (200 a 700 nm), artificial ou natural, como demonstram a Equação 11 e a Figura 7. Com os sistemas irradiados, a necessidade de dosagens iniciais de ferro é reduzida, se comparada aos sistemas convencionais não irradiados. Essa redução pode ser explicada pela fotólise do complexo $\text{Fe}(\text{OH})^{2+}$, o que proporciona a formação de mais íons ferrosos e radicais hidroxila que os sistemas convencionais não irradiados.

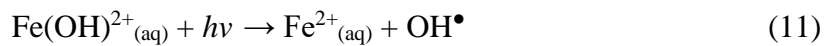
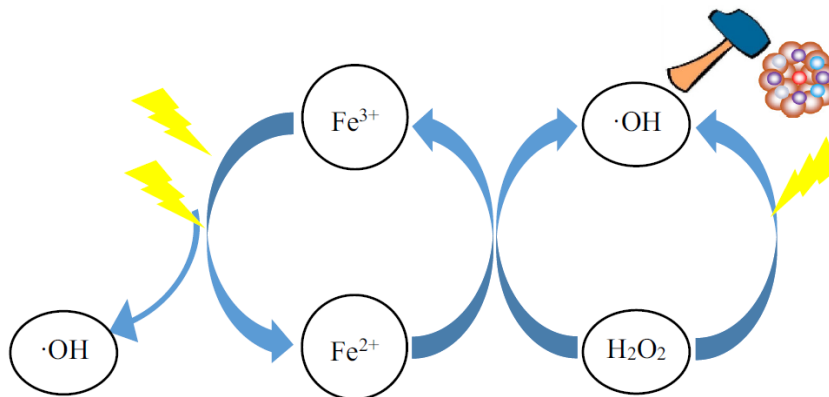


Figura 14 - Representação do mecanismo de reação do processo foto-Fenton.



Fonte: Adaptado de Zhang et al. (2019).

Nesse sistema, o Fe^{3+} é reduzido a Fe^{2+} pela promoção de um elétron de um orbital centrado no ligante para um orbital centrado no metal (LMCT, do inglês *Ligand to Metal Charge Transfer*) provocada pela irradiação; ou seja, o Fe^{2+} é regenerado, aumentando assim a taxa das reações de oxidação e fechando o ciclo do processo. Alguns compostos de ferro absorvem no espectro visível, abrangendo o espectro luminoso irradiado pelo Sol, o qual atinge a superfície da Terra. Com essas características, é possível se utilizar luz solar no processo foto-Fenton principalmente no Brasil, onde a incidência de radiação é abundante, e ainda reduzir os custos do processo (MARCELINO et al., 2015).

Várias pesquisas sobre a aplicação do processo foto-Fenton na degradação de uma variedade de poluentes persistentes têm sido realizadas, obtendo-se boa redução da toxicidade (KORDESTAN et al., 2018; GUO; WU; FANG, 2020; RIENZIE; RAMANAYAKA; ADASSOORIYA, 2019; MONTOYA-RODRÍGUEZ et al., 2020; CHU et al., 2019; ARVANITI et al., 2020).

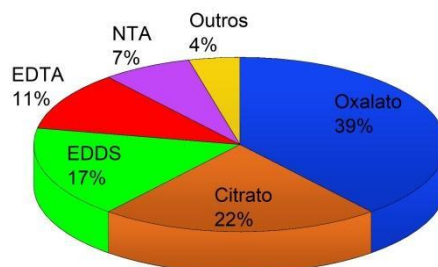
Caso o peróxido de hidrogênio esteja em excesso, a degradação não será tão eficiente, porque ele atuará como sequestrante de $\bullet\text{OH}$ (*scavenger effect*), formando o radical hidroperoxila ($\text{HO}_2\bullet$), que apresenta um potencial de redução ($E = 1,42 \text{ V}$) menor que o do radical hidroxila (NOGUEIRA et al., 2007). Caso a concentração de ferro(III) esteja maior que a concentração de H_2O_2 , poderá ocorrer uma coagulação química, reduzindo também a eficiência da degradação. Geralmente as razões mássicas $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$ variam entre 5:1 e 20:1 (RODRÍGUEZ-CHUECA et al., 2014).

Comparado ao processo Fenton, o processo foto-Fenton apresenta uma melhoria na eficiência, pois a regeneração do Fe^{3+} a Fe^{2+} ocorre mais rapidamente, reagindo, consequentemente, com o H_2O_2 .

3.3.2 Uso de Complexantes

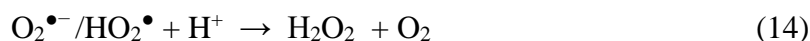
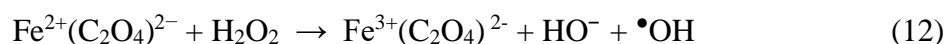
Os complexantes são utilizados no processo foto-Fenton com o objetivo de se trabalhar em uma faixa de pH próxima à neutralidade. Dentre os ligantes, o ácido oxálico, que é mineralizado imediatamente após a degradação, é um dos mais utilizados no processo foto-Fenton assistido. Seu emprego é relatado em 39% dos trabalhos publicados, como mostrado na Figura 15 (CLARIZIA et al., 2017).

Figura 15 - Ocorrência relativa de ligantes na literatura: oxalato, citrato, ácido etileno diaminodisuccínico (EDDS), ácido etileno diaminotetraacético (EDTA), ácido nitriloacético (NTA) e outros.

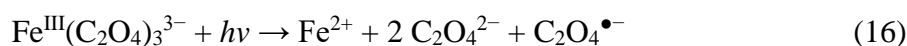


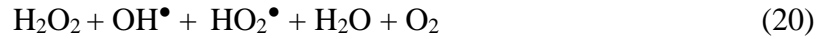
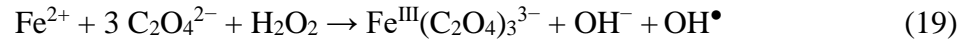
Fonte: Adaptado de Clarizia et al. (2017).

Com o uso do oxalato como ligante, a geração de radical hidroxila é acelerada (Equação 12). Além disso, o radical oxalato pode combinar-se com o oxigênio dissolvido, formando radicais superóxido ($O_2^{\bullet-}$), que podem produzir peróxido de hidrogênio. O oxigênio pode melhorar a eficiência da degradação de poluentes, pois a formação do radical superóxido promove a redução de Fe(III) para Fe(II) em pH neutro (Equações 13 e 14) (CLARIZIA *et al.*, 2017).

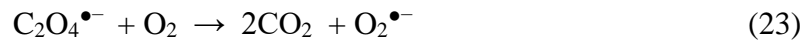
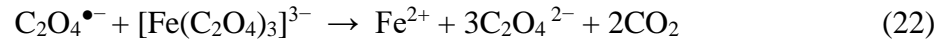
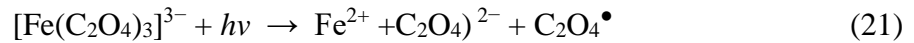


Durante o processo foto-Fenton, o metal é reduzido após receber um elétron do ligante, como mostrado nas Equações 15-20. Apesar de o ferrioxalato absorver a radiação UV-Vis na faixa de 250 a 580 nm, o máximo de absorbância da espécie $Fe(OH)^{2+}$ acontece entre 300 e 400 nm, formando íons ferrosos (Equação 11) que reagem rapidamente com o peróxido de hidrogênio, resultando na formação do radical hidroxila e evitando a geração de outros radicais menos oxidantes (Equações 15-20). O oxalato continua livre em solução e viabiliza a geração constante de complexos ferrioxalato, o que evita a precipitação de oxi-hidróxidos férricos (CHO *et al.*, 2004; NOGUEIRA *et al.*, 2017; CHENG *et al.*, 2011).





A concentração de H_2O_2 , de ferrioxalato e o pH são os principais fatores que influenciam a eficiência da fotodegradação de compostos recalcitrantes pelo processo foto-Fenton assistido (NOGUEIRA; GUIMARÃES, 2000). Além disso, é no decorrer do procedimento da oxidação que ocorre a fotólise do ferrioxalato (Equações 21-23), produzindo outros radicais orgânicos capazes de degradar o composto-alvo. Isto posto, além de melhorar a eficácia do sistema, a fotólise possibilita também o consumo de matéria orgânica adicional proveniente do oxalato (SAFARZADEH-AMIRI; BOLTON; CATER, 1996a).



Vários estudos relataram a utilização de ligantes orgânicos na degradação de compostos recalcitrantes, tais como: ácido 2,4-diclorofenoxiacético (CONTE; SCHENONE; ALFANO, 2016), fenol (ESTRADA-ARRIAGA; ZEPEDA-AVILES; GARCÍA-SÁNCHEZ, 2016), corantes (LUCAS; PERES, 2007), laranja de metila (YUAN et al., 2019), cetoprofeno, diclofenaco e paracetamol (MARCHETTI; AZEVEDO, 2020) e lixiviado de aterro (BORBA et al., 2019). Soares et al. (2015) avaliaram a influência dos ligantes ácido oxálico, ácido cítrico e EDDS no tratamento de um esgoto têxtil, utilizando o processo foto-Fenton. O ácido oxálico propiciou uma mineralização de 87%, em pH próximo ao neutro. Já a degradação do pentaclorofenol foi realizada pelo processo foto-Fenton mediado por ferrioxalato, alcançando-se 97% de remoção em 120 min, com razão molar ferro/ácido oxálico de 1:6 (YE et al., 2019).

3.3.3 Aplicações dos POA na Degradação de Fármacos

Tratar esgotos pelo processo foto-Fenton, sem a necessidade de se acidificar o meio ($\text{pH} \cong 2,5$), ampliaria os aspectos positivos dessa operação, pois, além de se reduzir o uso de reagentes, os custos também seriam menores. Isso é possível com a utilização de quelantes orgânicos, os quais aumentam a solubilidade dos metais e, conseqüentemente, evitam a precipitação do ferro em matrizes que apresentam pH próximo ao neutro. Um bom quelante deve ser estável, biodegradável, apresentar baixa toxicidade e absorver luz na faixa UV-Vis, além de sofrer decomposição fotolítica (CLARIZIA et al., 2017).

O ácido oxálico vem sendo utilizado como ligante durante o processo foto-Fenton na degradação de diversos antibióticos, como, por exemplo: sulfametoxazol (DE LUCA; DANTAS; ESPLUGAS, 2014), oxacilina (GIRALDO-AGUIRRE et al., 2018), oxitetraciclina (PEREIRA et al., 2014) e levofloxacina (LEV) (NOGUEIRA, 2017). Na degradação do sulfametoxazol com uma concentração inicial de $0,079 \text{ mmol L}^{-1}$ e com relação molar ácido oxálico/Fe de 20:1, obteve-se uma remoção de 66%, em 80 min, com redução de 80% dos custos com o estudo da melhor razão molar (DE LUCA, DANTAS E ESPLUGAS, 2014). A oxitetraciclina, na concentração inicial de 20 mgL^{-1} , foi degradada por foto-Fenton mediada por ferriocarboxilato, e alcançou boas remoções do antibiótico com 2 mg L^{-1} de Fe^{3+} , razão molar de 1:3 (ferro/oxalato) e pH inicial de 5,0.

Nogueira et al. (2017) avaliaram os efeitos da razão molar ferro/oxalato (1:3, 1:6 e 1:9), da temperatura (15 a 45°C) e da irradiação UV-A ($27,8$ e $59,9 \text{ W m}^{-2}$), conseguindo um aumento de quase 5,7 vezes na taxa de degradação de LEV, em pH 6,0, comparando-se os resultados obtidos com o foto-Fenton convencional. A Tabela 6 mostra a eficiência dos POA na remoção de alguns fármacos.

Tabela 6 - Eficiências dos POA na remoção de alguns fármacos (continua).

Processo	Contaminante	Condições	Resultados	Referências
Eletroxidação	Ceftriaxona (1.000 mg L ⁻¹)	<ul style="list-style-type: none"> • 20 a 100 mA cm⁻² • 0,5 a 2 mg L⁻¹ • pH 2, 7 e 10 	99% de mineralização com 100 mA cm ⁻² e pH 7 (em 120 min)	Sanogo et al. (2016)
Fenton	Ceftriaxona (500 mg L ⁻¹)	<ul style="list-style-type: none"> • 37 a 50°C • pH 2,6 a 10 • Fe²⁺/H₂O₂ 1:2 a 1:10 	84% de remoção DQO (em 30 min), Fe ²⁺ /H ₂ O ₂ 1:2 e pH 5,2	Puddoo (2017)
Foto-Fenton	Ceftriaxona Meropenem (20-100 mg L ⁻¹)	<ul style="list-style-type: none"> • 20 a 50°C • pH 2 a 10 • Fe²⁺ 0,1 a 0,5 g L⁻¹ • H₂O₂ 1-5 mmol L⁻¹ • UV: 4-8 W 	95% de degradação (em 60 min)	Kordestani et al. (2018)
Foto-Fenton	Ofloxacina (20-100 mg L ⁻¹) Trimetoprim	<ul style="list-style-type: none"> • 20 a 50°C • pH 2,8 e 7 • Fe²⁺ 5 mg L⁻¹ • H₂O₂ 75 mg L⁻¹ 	Eliminação total de <i>Enterococci</i> Custo de R\$ 5,5/m ³	Michael et al. (2012)
Foto-Fenton	Trimetoprim Sulfametoxazol (20 mg L ⁻¹)	<ul style="list-style-type: none"> • 25°C • pH 2,8 a 5 • Fe²⁺ 2,5 e 5,0 mg L⁻¹ • H₂O₂ 2,6 e 3 mmol L⁻¹ • C₂O₄²⁻ 0,05 mmol L⁻¹ • UV 500 W m⁻² 	Degradação mais eficiente em pH 5 com ferrioxalato	Dias et al. (2014)
Foto-Fenton	Fármacos Esgoto	<ul style="list-style-type: none"> • 25°C • pH 7 • Fe²⁺/Citrato 1:0,5-1:5 • H₂O₂ 50 mg L⁻¹ 	96% de remoção dos fármacos (em 45 min)	Miralles-Cuevas et al. (2014)
Foto-Fenton	Sulfametoxazol 0,079 mmol L ⁻¹	<ul style="list-style-type: none"> • 25°C • pH 7 • 25°C • Fe²⁺ 17,9 mmol L⁻¹ • Quelantes: EDTA, NTA, ácido oxálico • H₂O₂ 0,294 mmol L⁻¹ 	Melhor quelante foi o (NTA).	De Luca, Dantas e Esplugas (2014)
Foto-Fenton	Ácido Salicílico Cetoprofeno Diclofenaco Paracetamol (10 mg L ⁻¹)	<ul style="list-style-type: none"> • 25°C • pH 6,5 • Fe³⁺ 15 mg L⁻¹ • H₂O₂ 47,6 mg L⁻¹ 	80% de remoção (em 10 min), não gerou ecotoxicidade	Marchetti e Azevedo (2020)
Foto-Fenton	Oxacilina (203 µmol L ⁻¹)	<ul style="list-style-type: none"> • pH 6,5 • Fe²⁺ 90 µmol L⁻¹ • H₂O₂ 10 mmol L⁻¹ • UV 30 W 	100% de remoção; atividade antimicrobiana foi eliminada (em 50 min)	Giraldo-Aguirre et al. (2018)
Foto-Fenton	15 Fármacos (5 µg L ⁻¹) Esgoto	<ul style="list-style-type: none"> • pH 7,0 • Fe²⁺ 5 mg L⁻¹ • H₂O₂ 25 mg L⁻¹ • Fe²⁺/EDDS 1:1 • UV-Vis 	Até 90% de remoção	Klamerth et al. (2012)
Foto-Fenton	5 Fármacos (15 µg L ⁻¹) Esgoto	<ul style="list-style-type: none"> • pH 7,0 • Fe²⁺ 0,1 e 0,2 mmol L⁻¹ • H₂O₂ 51 mg L⁻¹ • Fe²⁺/Cit 1:0,5 e 1:1 • Fe²⁺/EDDS 1:2 e 1:3 • UV-Vis 	Até 90% de remoção do fármaco	Miralles-Cuevas et al. (2014)

Tabela 6 – Eficiências dos POA na remoção de alguns fármacos (conclusão)

Processo	Contaminante	Condições	Resultados	Referências
----------	--------------	-----------	------------	-------------

Foto-Fenton	Trimethoprim	<ul style="list-style-type: none"> • pH 6,5 • Fe²⁺ 0,1 e 0,2 mmol L⁻¹ • H₂O₂ 51 mg L⁻¹ • Fe²⁺/Cit 1:0,5 e 1:1 • Fe²⁺/EDDS 1:2 e 1:3 • Luz solar 	95 % de remoção do fármaco e 40% de remoção de COT	Dias et al. (2014)
Foto-Fenton	14 antibióticos a partir de 14 ng L ⁻¹ Esgoto	<ul style="list-style-type: none"> • pH 7,0 • Fe²⁺ 20 mg L⁻¹ • H₂O₂ 50 mg L⁻¹ • Fe²⁺/EDDS 1:2 e 1:3 • Luz UV 	De 60 a 100% de remoção	Forentino et al. (2019)

Fonte: Autoria própria.

3.3.4 Aplicações dos POAs na Degradação da Amoxicilina e da Cefadroxila

A aplicação de cinzas de carvão, como catalisador do processo foto-Fenton, oriundo de uma termoelétrica, aumentou a degradação da amoxicilina (AMO) de 21% para 36% (RAMÍREZ-FRANCO; GALEANO; VICENTE, 2019). A degradação da AMO foi estudada pelo processo Fenton e Fenton-like (foto-Fenton, solar foto-Fenton, sono-Fenton e sono-foto-Fenton) e atingiu uma remoção completa em 12 min de reação, com concentração de íons férricos de 30 mg L⁻¹, 375 mg L⁻¹ de H₂O₂ e pH 3 (VERMA; HARITASH et al., 2019). Buitrago et al. (2020) degradaram a AMO, com uma concentração inicial de 10 mg L⁻¹, pelo processo foto-Fenton em pH neutro, em água ultrapura. Com íons férricos (0,05 a 1,06 mg L⁻¹) e baixas concentrações de H₂O₂ (0,5 a 17,9 mg L⁻¹), os autores alcançaram uma remoção de 80% após 15 min de reação. A Tabela 7 mostra um resumo de alguns processos estudados para a remoção da AMO, em pH próximo à neutralidade.

Três processos de oxidação, UV-Fe³⁺(EDTA)/H₂O₂, UV-Fe³⁺/H₂O₂ e Fe³⁺/H₂O₂ foram investigados para a degradação da AMO em pH 7,0. Os resultados indicaram que 100% de degradação da AMO e 81,9% de remoção da demanda química de oxigênio (DQO) puderam ser alcançadas no processo UV-Fe³⁺(EDTA)/H₂O₂. A eficiência do tratamento diminuiu para 59,0% e 43,0% no processo UV-Fe³⁺/H₂O₂, respectivamente (LI et al., 2012).

Tabela 7- Eficiências dos POAs na remoção da amoxicilina

Processo	Contaminante	Condições	Resultados	Referências
Foto-Fenton	Amoxicilina (50 mg L ⁻¹)	<ul style="list-style-type: none"> • 20 a 50°C • pH 2,5 a 2,8 • H₂O₂ 120 mg L⁻¹ • FeOx 0,05 mmol L⁻¹ • Intensidade luminosa 250 W m⁻² 	81% de remoção de TOC (em 240 min). O oxalato aumentou a eficiência do processo.	Trovó et al. (2011)
Foto-Fenton	Amoxicilina (500 mg L ⁻¹) Esgoto simulado	<ul style="list-style-type: none"> • 25°C • pH 2 a 4 • H₂O₂/Fe²⁺ 10 a 100 	Melhor eficiência em pH 3 a 3,5, com H ₂ O ₂ /Fe ²⁺ = 50. 71% de remoção de COT	Elmolla e Chaudhuri (2009b)
Foto-Fenton	Amoxicilina (220 mg L ⁻¹) Efluente farmacêutico simulado	<ul style="list-style-type: none"> • 40°C • pH 3,0 • Fe²⁺ 0,27 mmol L⁻¹ • H₂O₂ 3,27 mmol min⁻¹ 	65% de mineralização (em 30 min) 84% de remoção de COD	Carvalho e Moraes (2020)
Foto-Fenton	Amoxicilina (10 mg L ⁻¹)	<ul style="list-style-type: none"> • 40°C • pH 3,5 • Fe³⁺ 1-15mg L⁻¹ • H₂O₂ 0,5-17,9 mg L⁻¹ • Intensidade luminosa 300 W m⁻² 	Removido mesmo iniciando em pH natural	Buitrago et al. (2020)
Foto-Fenton	Amoxicilina (1 mg L ⁻¹) Efluente sintético Efluente real	<ul style="list-style-type: none"> • pH 7 e 8 • Fe³⁺ 3 mg L⁻¹ • H₂O₂ 2,75 mg L⁻¹ • Fe-EDDS 1:2 • Luz solar natural 	90% de remoção (efluente simulado) e 80% (efluente real)	Guerra et al. (2019)
Foto-Fenton	Amoxicilina (200 µg L ⁻¹) Efluente hospitalar	<ul style="list-style-type: none"> • pH 7,4 • Fe³⁺ 0,56 mg L⁻¹ • H₂O₂ 17 mg L⁻¹ • Fe-AC 1:1 • Luz UV-C 	90% de degradação e reduziu coliformes totais e <i>E. coli</i> (90 min)	Perini et al. (2018)
Foto-Fenton	Amoxicilina (200 µg L ⁻¹) Efluente hospitalar	<ul style="list-style-type: none"> • pH 7,0 • Fe³⁺ 0,56 mg L⁻¹ • H₂O₂ 17 mg L⁻¹ • Fe-EDTA 1:1 • Luz UV 	100% de remoção da AMO e 82% de remoção de COD	Li et al. (2012)

Fonte: Autoria própria.

Além disso, o ácido oxálico foi utilizado como ligante durante o processo foto-Fenton na degradação da AMO (TROVÓ et al., 2011). Os autores obtiveram uma mineralização de 81% com uma concentração de 0,05 mmol L⁻¹ de ferrioxalato após 240 min.

A degradação fotocatalítica da CFX foi estudada usando-se nanopartículas de óxido de zinco (PZONPs) e de óxido de bário/zinco a 5% (BZONPs) como fotocatalisador. Foram avaliados dos parâmetros concentração da CFX e do fotocatalisador, percentual do metal, pH (4,0 a 9,0) e intensidade luminosa na taxa de mineralização da molécula. A taxa de fotodegradação

da CFX aumentou inicialmente com o aumento da dosagem de 5% de BZONPs e da porcentagem de dopagem de bário de 1 a 5% (razão molar) e da intensidade luminosa. O estudo concluiu que 5% BZONPs é um fotocatalisador potencial e eficiente para a fotodegradação da cefadroxila sob iluminação UV e em pH neutro (BHAMARE; VIJAYKUMAR, 2022).

Palomares-Reyna et al., (2022) estudaram a degradação de 20 mg L⁻¹ de CFX em água, usando ozonização foto-eletrocatalítica (PECO). Sua remoção foi monitorada por espectroscopia UV-Vis, HPLC e TOC. Obteve-se mineralização de 57,6% (96% de degradação por HPLC) após 90 min de tratamento. Os principais subprodutos formados foram espécies ácidas presumivelmente correspondentes a ácidos carboxílicos de cadeia curta.

3.4 Estudos Multivariados

Indústrias e governos buscam aperfeiçoar seus processos, continuamente, com o objetivo de obter tanto um melhor aproveitamento da matéria-prima e maior produtividade quanto uma redução de custos e desperdícios (YOON et al., 2003). Para isso, faz-se necessário não só otimizar a qualidade dos seus produtos, mas também reduzir sua variabilidade (BERGET; NAES, 2002). O planejamento de experimentos é uma ferramenta que pode proporcionar essa otimização, alcançando-se resultados mais confiáveis, com menores custos e em menor tempo. A partir disso, podem-se delinear os efeitos que determinadas variáveis têm sobre uma resposta de interesse (BOX et al., 2008).

Os sistemas multivariados de otimização já foram aplicados a processos biotecnológicos (DUEÑAS et al., 2003), à psicologia (SHARP; HARGROVE, 2004), a sínteses orgânicas (KOCHANA et al., 2003) e, principalmente, à otimização de processos industriais (GALETAKIS; RAKA, 2004). Além disso, pode-se, por meio deles, identificar parâmetros críticos e otimizar processos químicos (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010).

Antes de discutir sobre os detalhes do planejamento experimental, é importante compreender o conceito dos parâmetros: variáveis-resposta e fatores de controle. Os primeiros, são parâmetros nos quais o experimento sofre interferência direta, provocam alterações relevantes em um determinado ensaio. Já os segundos, são os parâmetros que têm como finalidade

avaliar os efeitos produzidos nas variáveis-resposta, com o intuito de avaliar se o fator estudado influencia ou não o experimento (SILVA, 2007).

A execução de um bom planejamento experimental depende da determinação dos níveis adequados e de fatores significativos. Isto posto, tem-se uma diminuição do número de experimentos e a capacidade de fornecer o máximo de dados, como interações sinérgicas ou antagônicas entre as variáveis de estudo. É necessário saber o que se quer e quais questionamentos devem ser respondidos, ou seja, deve ser pensado de modo que seja capaz de propiciar, precisamente, o tipo de informação desejada (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; PEREIRA FILHO, 2015).

Diferentemente da abordagem tradicional para experimentação, que se fundamenta em variar um fator de cada vez, o estudo multivariado exige um planejamento estruturado e sistemático na investigação dos níveis mais adequados de cada fator para que se alcance a melhor resposta. Assim, há a possibilidade tanto de otimizar mais de uma resposta ao mesmo tempo quanto de calcular o erro experimental (SUDHA et al., 2017).

3.4.1 Planejamento de Experimentos

A investigação, que faz parte do método científico, é utilizada para se compreender como os sistemas e os processos funcionam. A princípio, estabelecem-se pressupostos com base em informações prévias; em seguida, experimentos são realizados, produzindo-se, assim, dados sobre o processo e, por fim, utilizam-se esses dados resultantes do experimento para estabelecer novos pressupostos, conduzindo a novos experimentos, e assim sucessivamente (NUNES et al., 2016).

Um experimento pode ser definido como uma série de testes nos quais alterações são feitas nos fatores de entrada de um processo ou sistema. Um dos escopos do planejamento experimental é determinar como os fatores influenciam, de maneira estatisticamente significativa, na resposta (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; ESBENSEN, 2000).

Os princípios do planejamento de experimentos são: a replicação, a aleatorização e a blocagem (BUTTON, 2001). O primeiro termo refere-se à repetição do experimento, por meio da qual se pode estimar o efeito de um fator no experimento e o erro experimental, este último por meio da Equação 24, na qual ν_i e s_i^2 são o número de graus de liberdade e a variância da réplica i .

$$\text{Erro experimental} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \nu_i s_i^2}{\sum_{i=1}^n \nu_i}} \quad (24)$$

Em um planejamento experimental, as influências de todas as variáveis de interesse são investigadas, além dos efeitos da interação entre elas na(s) resposta(s). Para estudos preliminares, geralmente inicia-se com planejamentos fatoriais completos 2^k , pois sua execução é simples. Neles, são avaliados k fatores em dois níveis. Em seguida, planejamentos mais complexos podem ser executados a fim de se descrever melhor a relação fator-resposta (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010). Os níveis das variáveis são geralmente codificados como -1 e $+1$ para os valores baixos e altos, respectivamente (ISMAIL et al., 2008). Essa codificação é essencial para se conferir, inicialmente, a mesma importância a todas as variáveis. É relevante salientar que os experimentos são executados aleatoriamente, a fim de se minimizar os erros sistemáticos (PEREIRA FILHO, 2015).

3.4.2 Otimização

A otimização das condições experimentais de um determinado sistema ou método analítico é fundamental para que não haja gasto de recurso financeiro e de tempo, além de se evitar a geração de resíduos (PEREIRA FILHO, 2015; BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010).

A otimização é um procedimento com o objetivo de alcançar a melhor solução, dentro de um conjunto de soluções possíveis, ou seja, maximizar ou minimizar algum tipo de resposta (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010). Nela, busca-se encontrar as configurações ou condições ideais para vários fatores, estudando-se geralmente dois ou mais fatores (ZAKARIA et al., 2002).

As abordagens de otimização encontram-se em dois grupos diferenciados: global e local. A otimização global encontra a melhor resposta dentro de um conjunto de todas as soluções. A otimização local encontra a melhor resposta, o ótimo local, dentre um conjunto limitado de soluções próximas umas das outras. Diferentemente da solução global, a solução local depende do ponto de partida para a otimização. Já a global, independe do ponto de partida. Às vezes, encontrar rapidamente uma boa solução, isto é, um ótimo local, é mais desejável do que encontrar a melhor solução, isto é, um ótimo global, porém com demora (COSCIONE et al., 2005).

3.4.2.1 Otimização de Múltiplas Respostas

Para se analisar os resultados de um planejamento de experimentos com mais de uma variável-resposta, de forma simples e precisa, faz-se necessário utilizar a metodologia de otimização simultânea proposta por G. C. Derringer e R. Suich (1980) (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010).

A função desejabilidade é bastante utilizada durante os estudos de otimização de múltiplas respostas, mostrando-se uma técnica bastante eficiente. O método de Derringer e Suich se baseia na definição de uma função desejabilidade para cada variável-resposta, com valores restritos ao intervalo $[0, 1]$. Zero significa um valor inaceitável, e um o valor mais desejável. Com cada variável-resposta resultando em uma função desejabilidade, pode-se obter a função de desejabilidade geral, utilizada no processo de otimização (MYERS; MONTGOMERY; ANDERSON-COOK, 2016; BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010).

A função desejabilidade global (D) é obtida pela média geométrica das n desejabilidades individuais (Equação 25). Assim, a otimização simultânea das variáveis-resposta se reduz à otimização de um único valor (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; MYERS; MONTGOMERY; ANDERSON-COOK, 2016).

$$D = \sqrt[n]{d_1 \times d_2 \times \dots \times d_n} \quad (25)$$

Outra vantagem desta definição é que o uso da média geométrica faz com que a desejabilidade global se anule sempre que uma das respostas tiver um valor inaceitável (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010).

A forma da função desejabilidade de uma dada variável-resposta depende de como o problema está formulado. Há quatro cenários possíveis para a otimização: pode-se querer (a) maximizar ou (b) minimizar uma função desejabilidade; às vezes, se quer (c) atingir um determinado valor, não necessariamente o máximo ou o mínimo da função; ou ainda, (d) há uma faixa de valores admissíveis que a função pode assumir. Em cada um desses casos, a função desejabilidade tem a forma mostrada nas Equações 26-29, respectivamente, nas quais $d_i(\hat{y}_i(x))$ é a função desejabilidade para cada variável-resposta \hat{y}_i , L_i é o menor valor aceitável para a resposta, U_i é o valor mais alto para a resposta, s e t são pesos atribuídos opcionalmente, T_i é um valor-alvo e $d_{i,j}(\hat{y}_i(x))$ é a função desejabilidade para cada variável-resposta \hat{y}_i ao longo do intervalo $[T_i, T_j]$ (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010).

$$d_i(\hat{y}_i(x)) = \begin{cases} 0 & \text{se } \hat{y}_i(x) < L_i \\ \left(\frac{\hat{y}_i(x) - L_i}{U_i - L_i}\right)^s & \text{se } L_i \leq \hat{y}_i(x) \leq U_i \\ 1 & \text{se } \hat{y}_i(x) > U_i \end{cases} \quad (26)$$

$$d_i(\hat{y}_i(x)) = \begin{cases} 1 & \text{se } \hat{y}_i(x) < L_i \\ \left(\frac{U_i - \hat{y}_i(x)}{U_i - L_i}\right)^t & \text{se } L_i \leq \hat{y}_i(x) \leq U_i \\ 0 & \text{se } \hat{y}_i(x) > U_i \end{cases} \quad (27)$$

$$d_i(\hat{y}_i(x)) = \begin{cases} 0 & \text{se } \hat{y}_i(x) < L_i \\ \left(\frac{\hat{y}_i(x) - L_i}{T_i - L_i}\right)^s & \text{se } L_i \leq \hat{y}_i(x) \leq T_i \\ 1 & \text{se } \hat{y}_i(x) = T_i \\ \left(\frac{\hat{y}_i(x) - U_i}{T_i - U_i}\right)^t & \text{se } T_i \leq \hat{y}_i(x) \leq U_i \\ 0 & \text{se } \hat{y}_i(x) > U_i \end{cases} \quad (28)$$

$$d_{i,j}(\hat{y}_i(x)) = \begin{cases} 0 & \text{se } \hat{y}_i(x) < L_i \\ \left(\frac{\hat{y}_i(x) - L_i}{T_i - L_i}\right)^s & \text{se } L_i \leq \hat{y}_i(x) \leq T_i \\ 1 & \text{se } T_i \leq \hat{y}_i(x) \leq T_j \\ \left(\frac{\hat{y}_i(x) - U_i}{T_i - U_i}\right)^t & \text{se } T_i \leq \hat{y}_i(x) \leq U_i \\ 0 & \text{se } \hat{y}_i(x) > U_i \end{cases} \quad (29)$$

A taxa de variação da desejabilidade com a resposta estimada pelo modelo é definida pelos valores dos expoentes s e t . Valores altos dos dois expoentes (por exemplo, 10) farão com que a desejabilidade caia rapidamente, tornando-se muito baixa a menos que \hat{y} esteja muito perto do alvo. Valores baixos, por outro lado, permitirão que a resposta tenha uma variação mais ampla sem que a desejabilidade seja muito diminuída (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010).

3.4.2.2 Metodologia de Superfícies de Respostas

Para a maior parte dos experimentos, é relevante estudar mais de uma variável-resposta. A seleção dos níveis dos fatores para otimizar as múltiplas respostas de maneira simultânea é conhecido como problema de otimização de superfícies de resposta (MYERS; MONTGOMERY et al., 2016).

A metodologia de superfícies de resposta (RSM, do inglês *Response Surface Methodology*) é uma ferramenta estatística que permite determinar condições ótimas de operação e a sensibilidade da variável-resposta em relação às mudanças dos níveis dos fatores estudados. A RSM compreende três fases: experimentação, modelagem e deslocamento, as quais são repetidas até a obtenção de uma região ótima da superfície analisada (MONTGOMERY, 2017; BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; BARBETTA et al., 2010).

A experimentação consiste em um planejamento fatorial completo 2^k com o propósito de (a) estimar-se a significância estatística dos fatores, para um determinado intervalo de confiança, (b) calcular-se o erro experimental e (c) determinar-se o caminho de máxima inclinação. A modelagem é realizada, geralmente, ajustando-se modelos simples às respostas conseguidas com os planejamentos fatoriais. Por fim, o deslocamento se dá ao longo do caminho de máxima inclinação de um determinado modelo (trajetória na qual a resposta varia de forma mais pronunciada) com o escopo de se alcançar a região ótima. Por fim, executa-se um segundo planejamento experimental com pelo menos três níveis centrado na região ótima alcançada, para se obter uma equação polinomial que descreva o comportamento das respostas perto do ponto crítico e se determinar a condição ótima (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010; CALADO; MONTGOMERY, 2003).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

A parte experimental desta pesquisa foi executada, em escala de bancada, no Laboratório de Desenvolvimento de Tecnologias Ambientais – LDTAmb/IQSC/USP.

4.1 Reagentes

A relação de reagentes utilizados nos experimentos é mostrada na Tabela 8. A solução dos contaminantes foi preparada em efluente hospitalar simulado (EHS), cuja composição é mostrada na Tabela 9.

Tabela 7 - Relação dos reagentes utilizados nos ensaios.

Reagente	Função	Aquisição
Acetonitrila (grau HPLC)	Fase móvel	J. T. Baker
Ácido Sulfúrico	Ajuste de pH	VE TEC
Hidróxido de Sódio	Ajuste de pH	Merck
Peróxido de Hidrogênio	Oxidante do processo foto-Fenton	VE TEC 50%
Nitrato Férrico Nonahidratado	Catalisador	J. T. Baker (98% de pureza)
Ácido Oxálico dihidratado	Agente quelante	Synth (99% de pureza)
Metanol (grau HPLC)	Fase móvel	J. T. Baker

Fonte: autoria própria.

As soluções dos antibióticos utilizadas nos experimentos foram preparadas em EHS e armazenadas em refrigerador. A matriz foi escolhida com o escopo de controlar melhor o sistema. O ajuste de pH foi feito com ácido sulfúrico e hidróxido de sódio. As amostras foram preparadas, no máximo, 24 h antes das degradações.

Tabela 8 - Composição do Efluente Hospitalar Simulado (pH 7,0).

Reagente	Concentração (mg L ⁻¹)	Aquisição
Cefadroxila	15	Farmácia comercial
Amoxicilina	15	Farmácia comercial
Sacarose	30	Êxodo Científica
Glicose	30	Êxodo Científica
Ureia	20	Êxodo Científica
Ácido cítrico	20	Synth
Acetato de sódio	20	Êxodo Científica
Carbonato de magnésio	50	Synth
Carbonato de sódio	50	Synth
Cloreto de amônio	20	Cinética Química Ltda
Fosfato de amônio	20	Êxodo Científica
Nitrato de potássio	10	Êxodo Científica
Sulfato de sódio	25	Synth

Fonte: Adaptado de -Lima et al. (2019).

Membranas de acetato de celulose (porosidade 0,45 µm e diâmetro 47 mm, adquiridas da Sartorius) foram utilizadas no sistema de filtração à vácuo para a remoção de eventuais óxidos-hidróxidos de ferro formados durante as degradações.

4.2 Instrumentação

Os ensaios de degradação dos antibióticos foram executados em um fotorreator LED de bancada (Figura 16) da Delpho Instruments, modelo Multi-Fotons 320RA. Nele, um béquer (200 mL) de borossilicato, sem marcações, contendo a amostra a ser irradiada, foi colocado no centro da câmara de irradiação. O béquer ficou envolto por um cilindro de alumínio polido composto por 32 fileiras de dez LED, das quais 28 fileiras eram de LEDs monocromáticos com os seguintes comprimentos de onda: 365, 400, 470, 515, 568, 624 e 650 nm, e 4 fileiras eram compostas por LEDs brancos (espectro de emissão contínuo no visível). Os LEDs monocromáticos, 40 de cada comprimento de onda, podiam ser selecionados individualmente por meio de um painel digital. Além disso, o reator continha, no centro do cilindro, um agitador magnético em sua base e um cronômetro que desligava automaticamente os LEDs após o término do

tempo escolhido. Foram utilizados os LEDs com comprimento de onda de 365 nm para degradar os antibióticos. Cada LED apresenta uma potência nominal de 68 mW. A Tabela 10 mostra a relação dos instrumentos utilizados durante os experimentos.

Figura 16 - Fotorreator com câmara de irradiação LED.



Fonte: Autoria própria.

Tabela 9 - Relação dos instrumentos utilizados nos ensaios

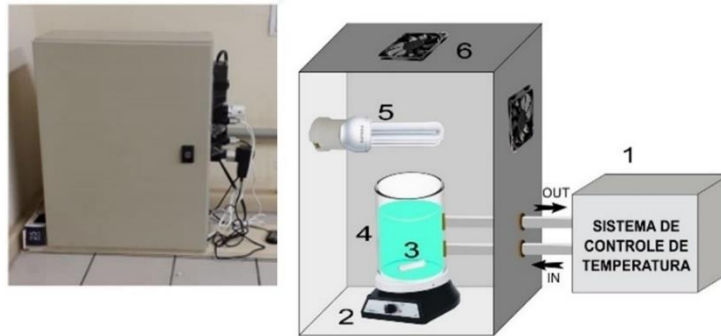
Instrumento	Função	Aquisição	Modelo
Fotorreator LED	Fonte de radiação	Delpho Instruments	Multi-Fotons 320RA
pHmetro	Medição de pH	Marconi	PA 200
Espectrofotômetro	Obtenção dos espectros dos antibióticos	Shimadzu	UV-1800
HPLC	Quantificação	Shimadzu	LC-10AD, série 1200

Fonte: Autoria própria.

4.3 Teste de Estabilidade

O teste de estabilidade foi realizado com o objetivo de se certificar de que a degradação dos fármacos era resultante, exclusivamente, do processo foto-Fenton. As condições dos ensaios, como: temperatura, pH e potência da lâmpada foram escolhidas em comparação com as condições do processo foto-Fenton, ou seja, as condições do estudo de estabilidade foram bem mais severas comparada às as condições do POA, As amostras foram submetidas à iluminação com lâmpadas compactas fluorescentes de luz branca distantes 15 cm do topo da solução contida em uma cela de irradiação (Figura 17), a qual estava, por sua vez, dentro de um reator com agitação magnética constante para homogeneizar a solução.

Figura 17 - Reator usado na avaliação da estabilidade dos antibióticos: 1) sistema de controle de temperatura, 2) agitador magnético, 3) barra magnética, 4) béquer encamisado, 5) lâmpada fluorescente branca e 6) ventoinha.



Fonte: Autoria própria.

Os experimentos foram conduzidos de acordo com um planejamento fatorial 2^3 completo, ou seja, com dois níveis, três fatores e oito combinações possíveis, realizados em duplicata (réplicas autênticas), totalizando 16 experimentos, executados em ordem aleatória para minimizar erros sistemáticos. Os fatores (níveis) avaliados foram: temperatura (30 e 50°C), pH (5 e 9) e potência nominal da lâmpada (125 e 250 W). A Tabela 11 mostra os níveis e as codificações: +1 para o nível superior e -1 para o nível inferior. Após o término da reação, as amostras foram retiradas do reator e refrigeradas para análise posterior.

Tabela 10 - Fatores do planejamento fatorial 2^3 completo.

Fator	Nível baixo (-1)	Nível alto (+1)
pH	5	9
Temperatura (°C)	30	50
Potência (W)	125	250

Fonte: Autoria própria.

Os ensaios foram executados em batelada com volume da amostra de 100 mL de solução dos antibióticos (15 mg L⁻¹ cada) em EHS e tempo de reação igual a 60 min (Tabela 12). O software Statistica[®] foi utilizado para o tratamento estatístico dos dados.

Tabela 11 - Matriz dos experimentos do planejamento inicial.

Nº do Experimento	Potência (W)	Temperatura (°C)	pH
8	+1	+1	+1
14	+1	-1	+1
3	-1	+1	-1
11	-1	+1	-1
1	-1	-1	-1
7	-1	+1	+1
5	-1	-1	+1
12	+1	+1	-1
10	+1	-1	-1
9	-1	-1	-1
6	+1	-1	+1
4	+1	+1	-1
15	-1	+1	+1
13	-1	-1	+1
16	+1	+1	+1
2	+1	-1	-1

Fonte: Autoria própria.

.4 Validação do Método Analítico

Como na literatura há uma ausência de métodos relacionados à determinação simultânea da AMO e da cefadroxila, um método analítico para a separação e a quantificação simultânea desses antibióticos foi desenvolvido/adaptado e validado com o propósito de se atestar a sua segurança e a qualidade das informações coletadas. Para o procedimento da validação, recorreu-se às orientações da ANVISA, INMETRO e MAPA (BRASIL, 2003; INMETRO, 2016; MAPA, 2011).

As análises para a quantificação dos antibióticos foram realizadas em um Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência da Shimadzu equipado com controlador CBM-20A, unidade dega-seificadora DGU-20A5, e detector UV de comprimento de onda variável SPD-20A e válvula de seis pórticos com injeção manual. O *software* LC solution[®] controla o sistema. A coluna cromatográfica utilizada foi uma Luna C18 de fase reversa (5 µm, 150 × 4,60 mm) (Phenomenex) mantida a 22°C. A análise foi realizada por eluição isocrática e fase móvel composta por 5% de acetonitrila (solvente B) e 95% de água (solvente A). O volume de injeção foi de 20 µL e o monitoramento realizado em 265 nm. O tempo total da corrida cromatográfica

foi de 10 min, com uma vazão de $0,8 \text{ mL min}^{-1}$. Os espectros de absorção foram obtidos entre 200 e 700 nm, com o objetivo de se verificar em que comprimento de onda havia uma maior absorção. A curva analítica foi construída com sete pontos em triplicata.

Para que um novo método analítico, ou a adaptação de um já existente, possa ser utilizado, é preciso que ele passe por uma avaliação que preveja a sua eficácia – a validação. Para um método analítico ser validado, é preciso avaliá-lo conforme uma série de parâmetros, como: seletividade e especificidade, precisão, linearidade, limite de detecção, limite de quantificação e robustez (repetitividade). Além disso, deve-se considerar uma investigação completa atendo-se para diferentes analistas, equipamentos de medição e ensaio, métodos de análise, entre outros (COELHO et al., 2018; RIBANI et al., 2004;).

A seletividade é a capacidade de diferenciar o analito de interesse de outros compostos na provável presença de componentes na amostra. Esse parâmetro foi determinado por meio das análises das amostras em efluente hospitalar simulado, ou seja, avaliando-se um possível componente com o mesmo tempo de retenção (t_R) do analito. Para tanto, foram realizadas as leituras das amostras do branco (matriz), da matriz fortificada (contaminada com os antibióticos) e das amostras dos antibióticos em água ultrapura.

A linearidade é a eficácia que o método apresenta de relacionar, em linha reta e proporcional, a resposta à concentração do analito presente numa determinada amostra (ANVISA, 2003). A linearidade deste método foi determinada por meio de padronização externa, que consistiu em produzir uma curva analítica a partir de soluções com concentrações conhecidas, relacionando-as com a área obtida de análise do analito. As curvas analíticas foram obtidas pelas injeções das amostras em sete concentrações diferentes dos analitos, a saber: 1,0; 2,5; 5,0; 7,5; 10,0; 15,0 e 20,0 mg L^{-1} na matriz. Os resultados obtidos foram tratados por meio da regressão linear, expresso como uma equação da reta.

O limite de detecção (LD) é a mínima concentração detectável do analito contido em uma amostra. O limite de quantificação (LQ) é a mínima concentração do analito possível de ser definida com precisão e exatidão (ANVISA, 2003). Neste experimento, esses parâmetros foram determinados por meio do método de cálculo pelo branco (matriz), tendo sido realizadas dez leituras cromatográficas.

Assim, o LD e o LQ foram avaliados por meio das relações $LD = 3S_B/b$ (relação sinal/ruído 3:1) e $LQ = 10S_B/b$ (relação sinal/ruído 10:1), onde S_B é o desvio-padrão de 10 áreas do branco e b é a tangente da curva analítica (ANVISA, 2003).

A precisão caracteriza a dispersão dos resultados entre ensaios independentes e repetidos de uma mesma amostra, e é expressa em termos do desvio-padrão relativo (DPR) (Equação 30) ou coeficiente de variação (CV). A exatidão (Equação 31) é o grau de concordância entre o valor aceito como verdadeiro e os resultados obtidos pelo método (ANVISA, 2003). A precisão deste método foi analisada pela reprodutibilidade dos experimentos executados, no mesmo dia, das amostras em triplicata, e em três níveis de fortificação: 3,0, 9,0 e 17,0 mg L⁻¹, por meio do CV na matriz, e a exatidão em dias diferentes (ANVISA, 2003).

$$DPR = \left(\frac{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N-1}}}{\bar{x}} \right) \times 100 \quad (30)$$

$$Exatidão = \frac{Concentração\ experimental}{Concentração\ teórica} \times 100 \quad (31)$$

4.4.1 Efeito da matriz

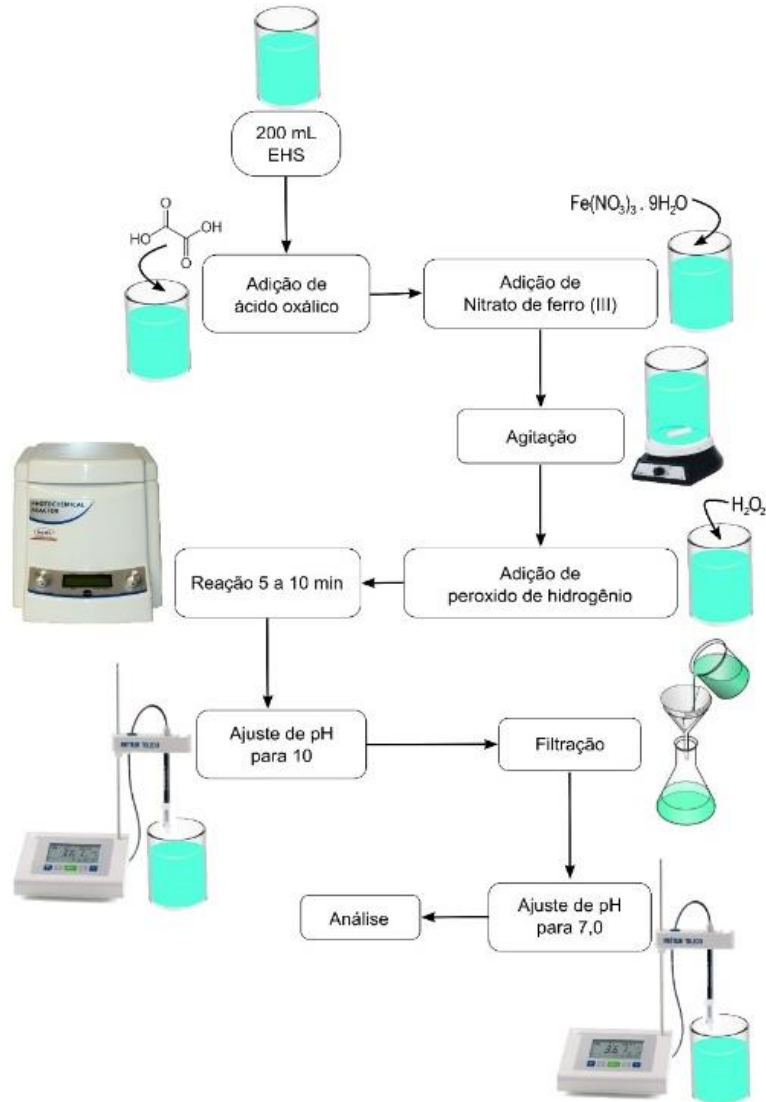
Os ensaios do efeito da matriz foram realizados, em triplicata ou quintuplicata, em dias diferentes dos dias dos ensaios com os analitos em água ultrapura e na matriz. As áreas foram calculadas e comparadas entre si para se saber o quanto a matriz interfere no sinal.

4.5 Degradações foto-assistidas

Os ensaios de degradação foram realizados no Laboratório de Desenvolvimento de Tecnologias Ambientais (LDTAmb) do Instituto de Química de São Carlos (IQSC/USP). Um volume de 200 mL da amostra do EHS contaminado com os fármacos na concentração de 15 mg L⁻¹ foi adicionado a um béquer de borossilicato. Como mostra a Figura 18, adicionou-

se ácido oxálico e agitou-se a solução; em seguida, adicionou-se nitrato férrico. Por fim, adicionou-se peróxido de hidrogênio, o béquer foi colocado imediatamente dentro do fotorreator e então iniciou-se a degradação durante 10 min, sob agitação constante, à temperatura ambiente, com LEDs de 365 nm.

Figura 18 - Fluxograma do procedimento de degradação.



Fonte: Autoria própria.

Após o término da reação, a solução era retirada do fotorreator para que o seu pH fosse ajustado para $10 \pm 0,1$ com o intuito de interromper o processo oxidativo pela precipitação do ferro. Em seguida, as soluções eram filtradas a vácuo em membranas de acetato de celulose de porosidade $0,45 \mu\text{m}$, e o pH do filtrado ajustado para $6,5 \pm 0,1$. Por fim, retiravam-se alíquotas, as quais eram armazenadas na geladeira por, no máximo, 24 h até as análises cromatográficas.

4.6 Otimização das Condições Reacionais

Para degradar os antibióticos, via processo foto-Fenton mediado por ferrioxalato (razão molar ferro/oxalato 1:3), realizou-se um planejamento fatorial 2^3 completo mais uma triplicata do ponto central. Ele foi executado aleatoriamente para evitar os erros sistemáticos. Com os dados obtidos foi possível se determinar tanto o erro experimental quanto os efeitos e a significância estatística das variáveis. Os fatores avaliados foram: a concentração de íons férricos (mg L^{-1}), a concentração de peróxido de hidrogênio (mg L^{-1}) e a porcentagem da potência aplicada aos LEDs do reator. O tempo de degradação foi de 10 min e a concentração inicial de cada antibiótico foi de 15 mg L^{-1} . A Tabela 15 apresenta os fatores, os níveis e as codificações utilizadas no planejamento: +1 para o nível superior e -1 para o nível inferior. O software Statistica® foi utilizado para o tratamento estatístico dos dados.

Tabela 12 - Matriz do planejamento fatorial preliminar 2^3 com ponto central.

Fator	Nível baixo (-1)	Nível alto (+1)
$C_{\text{Fe}^{+3}} (\text{mg L}^{-1})$	5	15
$C_{\text{H}_2\text{O}_2} (\text{mg L}^{-1})$	20	40
Potência LED (%)	40	60

Fonte: Autoria própria.

Como variável-resposta, foi empregada uma função desejabilidade (Equação 26) com o objetivo de maximizar, simultaneamente, a degradação dos dois antibióticos (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010). Por fim, calculou-se a média geométrica das desejabilidades individuais: a desejabilidade global (D) (Equação 25).

Na segunda etapa, foram realizados experimentos na direção do caminho de máxima inclinação, na busca da região ótima de degradação. Para a definição dos pontos experimentais, após a determinação do polinômio que melhor se ajustava aos dados obtidos na primeira etapa, deslocou-se o fator de maior coeficiente no modelo em uma unidade; os demais fatores foram calculados pela razão entre os respectivos coeficientes e o coeficiente de maior módulo. Os experimentos (Tabela 14), iniciaram-se no ponto central e prosseguiram ao longo de uma trajetória perpendicular às curvas de nível da superfície de resposta ajustada aos dados (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2010). Nesta etapa, o tempo de reação foi de 5 min.

Tabela 13 - Caminho de máxima inclinação.

Ensaio	Intensidade dos LEDs (%)	$C_{Fe^{3+}}$ (mg L ⁻¹)	$C_{H_2O_2}$ (mg L ⁻¹)
1	57	14	40
2	64	18	50
3	71	23	60
4	78	27	70
5	85	31	80

Fonte: Autoria própria.

O tratamento dos dados foi realizado por meio do software Statistica®, versão 10. A cinética de degradação foi determinada no ponto ótimo (57% de intensidade luminosa, 14 mg L⁻¹ de Fe⁺³ e 40 mg L⁻¹ de H₂O₂) até 15 min. A cinética da fotólise foi realizada nas mesmas condições, para se comprovar o quanto da degradação observada dos antibióticos era oriunda do processo foto-Fenton.

4.7 Ecotoxicidade

Após um fármaco passar por um processo de tratamento, como um POA, ele pode não ser totalmente mineralizado; além disso, os produtos de degradação podem apresentar uma menor ou maior ecotoxicidade em relação à molécula original (LUO et al., 2014). A análise da ecotoxicidade dos efluentes é bastante relevante, pois os resultados desse parâmetro são capazes de aferir a dimensão das possíveis implicações adversas provocadas à biota (OLIVEIRA et al., 2016; GRIEGER et al., 2010).

Os ensaios de ecotoxicidade permitem compreender as consequências provocadas nos organismos analisados por meio da sua exposição a várias concentrações de uma certa substância ou efluente. São investigados efeitos mutagênicos, fisiológicos, teratogênicos, distúrbios comportamentais e/ou letais (OLIVEIRA et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2015).

A fitotoxicidade é a ação ecotóxica ou reação adversa provocada nas plantas. A *Lactuca sativa* é um dos mais relevantes organismos-teste aplicados na aferição da fitotoxicidade, no qual são avaliados parâmetros macroscópicos como comprimento das raízes, taxa de germinação etc. (KUSZA, 2011).

4.7.1 Ensaios de Fitotoxicidade

Os testes de fitotoxicidade foram realizados em quadruplicata nas soluções iniciais e tratadas após 25 min de reação utilizando-se sementes de alface (*Lactuca sativa*) como organismo-teste. As sementes foram imersas em solução de hipoclorito de sódio a 0,1%, por 20 min, para que fossem esterilizadas. Em seguida, foram lavadas com 200 mL de água mineral, sob agitação, por 10 min. Este procedimento foi repetido 3 vezes.

Diluições de cada amostra (70, 50, 30 e 10% em volume) foram preparadas usando-se a água mineral como controle. Embeberam-se discos de papel filtro que cobriam o fundo das placas de Petri de 10 cm com 2 mL de cada solução a ser testada. Dez sementes foram distribuídas em cada placa. As placas foram então fechadas, envolvidas com um filme de PVC, papel alumínio e incubadas no escuro por 120 h a $24 \pm 1^\circ\text{C}$.

As sementes germinadas foram contadas (G) e os comprimentos dos respectivos hipocótilos (L) foram medidos (o hipocótilo é o caule de uma planta em germinação, localizado abaixo dos cotilédones e acima da radícula) (EPA, 1996; FERNANDES; MAZZEO; MARIN-MORALES, 2007; CZERNIAWSKA-KUSZA; KUSZA, 2011, EPA, 2002).

Os possíveis *outliers* foram removidos usando-se o princípio de Chauvenet (BRANET, 1983) e o índice de germinação (GI) foi calculado (Equação 32), onde G_s é o número de sementes germinadas de uma amostra e L_s é o comprimento do hipocótilo desta amostra; G_c e L_c são os parâmetros correspondentes do controle (ORTEGA et al., 1996; ROSSI; BELTRAMI, 1998).

$$GI (\%) = \frac{G_s \times L_s}{G_c \times L_c} \times 100 \quad (32)$$

4.8 Avaliação da Atividade Antimicrobiana

Além de degradar o antibiótico e verificar a sua ecotoxicidade, é imprescindível constatar se ainda subsiste atividade antimicrobiana residual, isto é, se o efluente do processo de tratamento foi biologicamente inativado. A cepa de *Escherichia coli* ATCC® 25922TM foi armazenada a -20°C em TSB (Tryptic Soy Broth – Himedia) suplementado com 6 g L^{-1} de extrato de levedura (TSYEB) e 20% (em volume) de glicerol. As culturas-estoque de *E. coli* foram transferidas para TSYEA (Tryptic Soy Agar) suplementado com 6 g L^{-1} de extrato de

levedura e incubadas por 24 h a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Em seguida, as células foram transferidas para uma nova placa de TSYEA e incubadas por 24 h a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Após esse cultivo, a absorvância em 610 nm foi padronizada para 0,2 em solução salina (NaCl 0,86%) e depois diluída 10 vezes em solução salina. A concentração bacteriana final foi igual a 1×10^7 Unidades Formadoras de Colônias (UFC) mL^{-1} .

A atividade antimicrobiana foi medida por meio da determinação do efeito inibidor do crescimento das amostras de acordo com as diretrizes do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (Weinstein, 2018) de forma adaptada, ou seja, avaliando-se quatro tempos diferentes: 0, 7, 5 e 15 min. As suspensões de *E. coli* ATCC® 25922TM (100 μL) foram depositadas em placas CELLSTAR® de 96 poços, mais 50 μL de meio de cultura TSYEB e 50 μL de amostra. Ao invés de 50 μL de amostra, os poços de controle continham 50 μL de meio de cultura TSYEB (total de 100 μL). Todos os ensaios foram realizados em triplicata, permanecendo na incubadora sem agitação orbital por 24 e 48 h, a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

A viabilidade da *E. coli* ATCC® 25922TM durante 24 e 48 h foi determinada pela técnica da microgota (MILES; MISRA; IRWIN, 1938). Uma alíquota de 100 μL foi retirada de cada poço para realizar diluições em série de 10^{-1} a 10^{-1} em solução salina. Em seguida, cinco alíquotas de 15 μL foram retiradas de cada diluição, depositadas em placas de ágar TSYEA (HI-MEDIA) e incubadas a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ por 18 h, sem agitação. A viabilidade bacteriana foi medida pela contagem das placas que possuíam de 5 a 50 UFC. A quantidade de UFC mL^{-1} foi calculada usando-se a Equação 33.

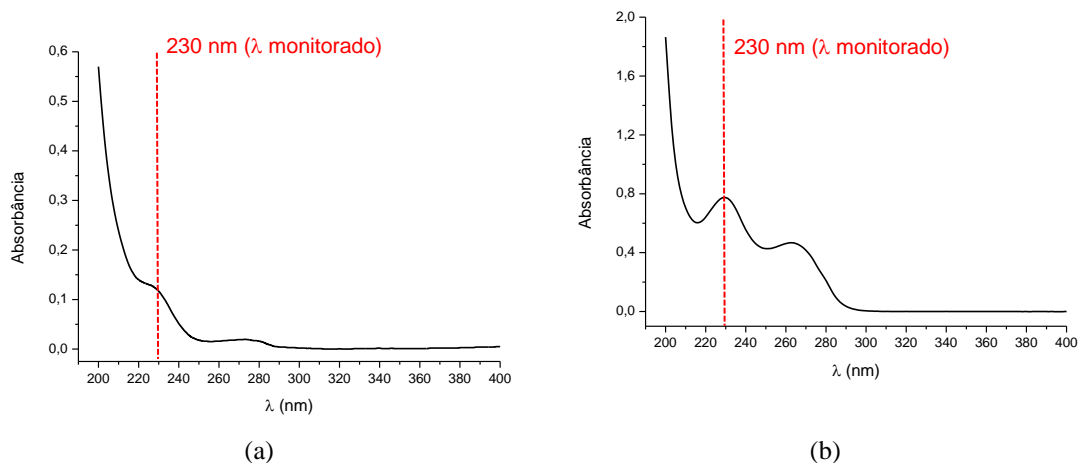
$$UFC (\text{mL}^{-1}) = \frac{\text{Média das UFC contadas} \times \text{Fator de diluição} \times 1000}{15} \quad (33)$$

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESPECTROS DE ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA

Inicialmente, obtiveram-se os espectros de absorção no ultravioleta (200-400 nm) dos antibióticos com o objetivo de selecionar o comprimento de onda mais adequado a ser monitorado na quantificação simultânea da AMO e da CFX. Tai espectros são mostrados na Figura 13. Eles foram obtidos utilizando-se soluções a 20 mg L^{-1} de cada antibiótico em fase móvel (acetonitrila: água, 5:95 em volume) a pH 8. O equipamento utilizado foi um espectrofotômetro UV-Vis Cary 50 da Varian. Com base nos espectros, selecionou-se 230 nm como o comprimento de onda mais adequado para ser monitorado.

Figura 19 – Espectros de absorção no ultravioleta: (a) amoxicilina e (b) cefadroxila (20 mg L^{-1} acetonitrila:água 5:95, pH 8).



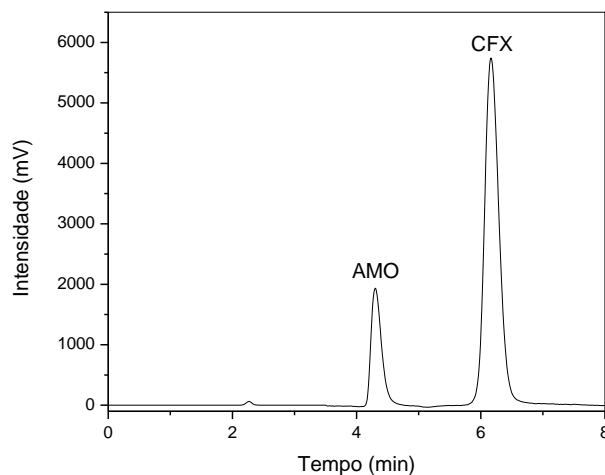
Fonte: Autoria própria.

5.2 SEPARAÇÃO CROMATOGRÁFICA

Foram realizados alguns testes visando à quantificação simultânea da AMO e da CFX por cromatografia, variando-se a vazão, a constituição e a composição da fase móvel. As fases móveis testadas foram metanol e acetonitrila, metanol e água e acetonitrila e água, nas respectivas proporções volumétricas de 5:95, 10:90 e 20:80. As vazões testadas foram 0,5 e 0,8 mL min^{-1} . As melhores condições encontradas foram: acetonitrila: água (5:95), com uma vazão

de $0,8 \text{ mL min}^{-1}$. Um cromatograma típico dos dois antibióticos é apresentado na Figura 14. Os tempos de retenção aproximados da AMO e da CFX são 4,2 e 5,5 min, respectivamente.

Figura 20 - Cromatograma típico da AMO e da CFX ($\lambda = 230 \text{ nm}$) em $\text{pH} = 8,0$.



Fonte: Autoria própria.

5.2.1 Validação do Método Analítico

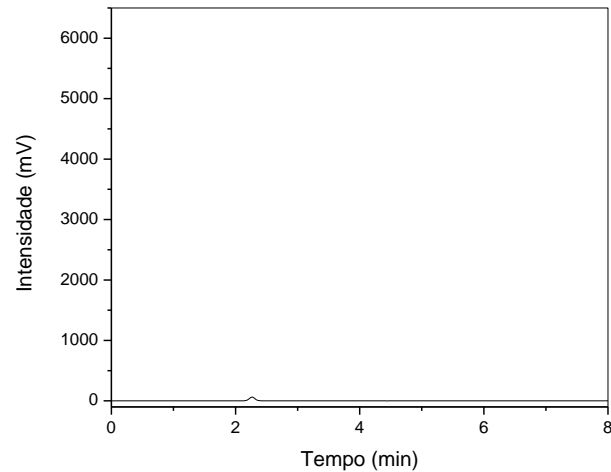
Com o objetivo de validar o método analítico e a qualidade dos dados obtidos, empregaram-se os protocolos da ANVISA RDC 166/2017 e do INMETRO (BRASIL, 2003; INMETRO, 2016).

5.2.1.1 Seletividade

Além de os antibióticos avaliados nesta pesquisa apresentarem propriedades diferentes, vários fatores são capazes de influenciar no método analítico, a saber: a seleção apropriada da coluna cromatográfica, da fase móvel, do detector e da vazão da fase móvel.

A seletividade do método analítico para quantificação simultânea da AMO e CFX foi avaliada pela inspeção visual do cromatograma do branco (EHS) (Figura 15). A finalidade desse experimento foi verificar se algum componente da matriz apresentava sinal no mesmo tempo de retenção dos analitos, o que não foi o caso nas amostras analisadas. Dessa forma, pode-se dizer que o método desenvolvido apresenta uma seletividade adequada para as análises.

Figura 21 - Cromatograma típico do Efluente Hospitalar Simulado (EHS).



Fonte: Autoria própria.

5.2.1.2 Linearidade

A linearidade do método foi avaliada pela curva de calibração realizada com seis pontos em triplicatas autênticas. O ajuste do modelo linear pôde ser avaliado pelo coeficiente de determinação (R^2) e pela soma quadrática de resíduos associadas ao modelo.

A princípio, a curva de calibração foi construída pelo método dos mínimos quadrados, em seguida aplicou-se o teste F (Tabela 15), no qual comparou-se a razão das variâncias do maior ponto e menor ponto dessa curva (curva não ponderada) com o valor tabelado de F com 2 e 2 graus de liberdade (referentes as triplicatas dos pontos da curva) e 95% de confiança.

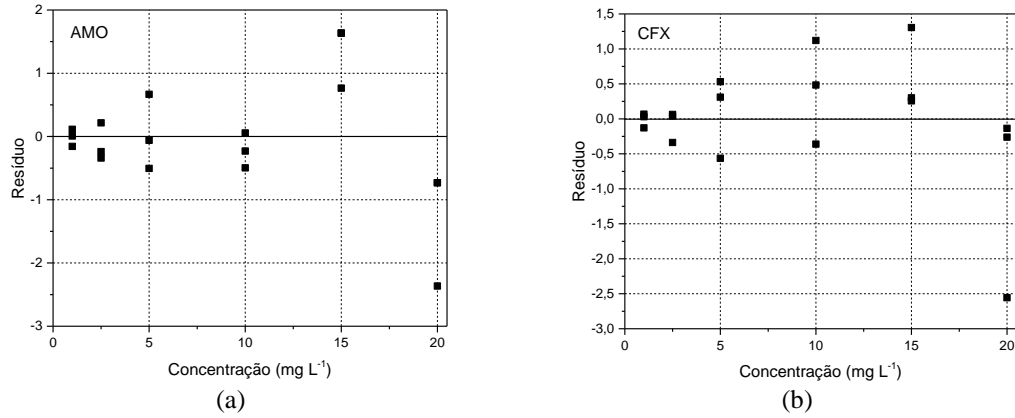
Como o valor de $F_{experimental} > F_{tabelado}$ e a partir da inspeção visual do gráfico dos resíduos (Figura 16), observa-se que os dados da curva de calibração apresentaram um comportamento heterocedástico. Sendo assim, a RDC 166/2017 da ANVISA recomenda a curva seja ponderada.

Tabela 14 - Teste F aplicado aos pontos extremos da curva de calibração não-ponderada

Analito	F_{exp}	SQ_r	Heterocedasticidade?
Amoxicilina	47,9	13,86	Sim
Cefadroxila	170	10,94	Sim
$F_{(0,05;2;2)} = 19$			

Fonte: Autoria própria.

Figura 16 – Gráficos de resíduos para das curvas de calibração não ponderadas:
(a) amoxicilina e (b) cefadroxila



Fonte: Autoria própria.

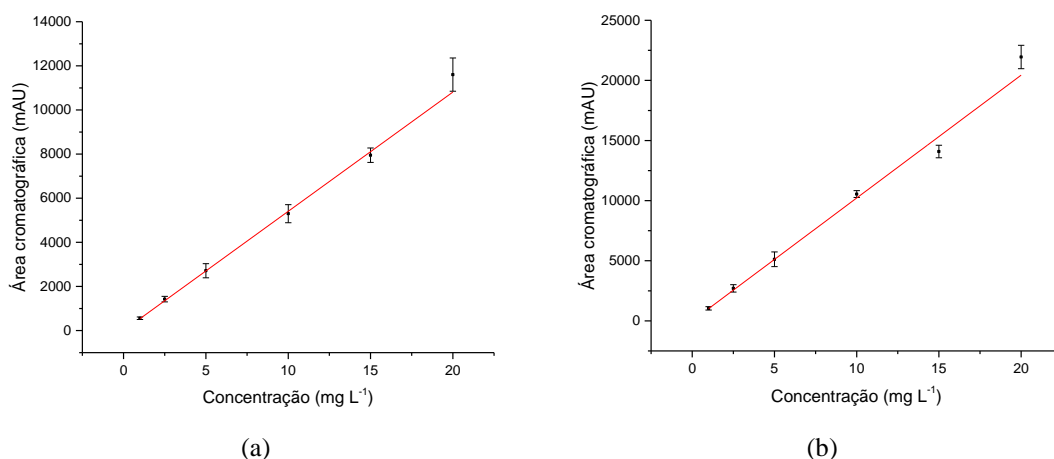
O ajuste de curvas de calibração ponderadas foi feito testando-se os pesos propostos por Almeida, Castel-Branco e Falcão (2002), conforme mostrado na Tabela 16. As melhores equações de reta (menores SQ_r e maiores R^2) foram obtidas empregando-se os pesos $y^{-0,5}$ e x^{-1} para a AMO e a CFX, respectivamente, cumprindo-se o exigido pela norma RDC 166/2017 da ANVISA ($R^2 \geq 0,99$). A Figura 17 mostra as curvas de calibração com equações de reta ponderadas.

Tabela 15 - Ajuste da regressão ponderada ($y=a+bx$)

Analito	Peso	a	b	SQ_r	R^2
Amoxicilina	—	0	$1,81 \times 10^{-3}$	10,94	0,992
	$x^{-0,5}$	$1,23 \times 10^{-1}$	$1,78 \times 10^{-3}$	10,22	0,518
	x^{-1}	$3,50 \times 10^{-2}$	$1,80 \times 10^{-3}$	10,77	0,992
	x^{-2}	$-8,19 \times 10^{-3}$	$1,83 \times 10^{-3}$	11,74	0,990
	$y^{-0,5}$	$1,1 \times 10^{-1}$	$1,78 \times 10^{-3}$	10,18	0,991
	y^{-1}	$3,04 \times 10^{-2}$	$1,80 \times 10^{-3}$	10,57	0,992
	y^{-2}	$-1,06 \times 10^{-2}$	$1,81 \times 10^{-3}$	10,89	0,989
Cefadroxila	—	0	$9,69 \times 10^{-4}$	13,86	0,992
	$x^{-0,5}$	$8,91 \times 10^{-2}$	$9,53 \times 10^{-4}$	13,06	0,518
	x^{-1}	$2,36 \times 10^{-2}$	$9,62 \times 10^{-4}$	13,06	0,990
	x^{-2}	$1,37 \times 10^{-2}$	$9,65 \times 10^{-4}$	13,58	0,985
	$y^{-0,5}$	$8,30 \times 10^{-2}$	$9,50 \times 10^{-4}$	13,03	0,989
	y^{-1}	$1,41 \times 10^{-2}$	$9,57 \times 10^{-4}$	13,26	0,990
	y^{-2}	$5,19 \times 10^{-4}$	$9,54 \times 10^{-4}$	13,27	0,986

Fonte: Autoria própria.

Figura 22 - Curvas de calibração ponderadas em EHS obtidas por CLAE: (a) amoxicilina e (b) cefadroxila.



Fonte: Autoria própria.

5.2.1.3 Reprodutibilidade e Repetibilidade

A reprodutibilidade deste método foi analisada pela reprodutibilidade interdias dos experimentos, isto é, em dias diferentes e em três concentrações: 3, 9 e 17 mg L⁻¹, em triplicata, isto é, contemplando-se o intervalo linear do método e avaliando-se o Desvio-Padrão Relativo (DPR). A Tabela 16 apresenta os resultados da precisão.

Tabela 16 - Resultados da precisão (reprodutibilidade interdias).

Analito	Concentração (mg L ⁻¹)	Área Cromatográfica	DPR (%)
Amoxicilina	3,0	1540	15
	9,0	4543	7,5
	17,0	9171	11
Cefadroxila	3,0	2824	6,9
	9,0	7329	5,8
	17,0	15159	5,9

Fonte: Autoria própria

Observa-se, a partir dos dados da Tabela 17, que o DPR tanto da AMO quanto da CFX estão em concordância com as especificações oficiais da área, que recomenda uma DRP máxima de 20% (RDC 166/2017 da ANVISA).

A repetibilidade do método foi avaliada pela reprodutibilidade intradia, conforme descrito na Seção 3. As análises foram realizadas no mesmo dia, em três níveis: 3, 9 e 17 mg L⁻¹,

em triplicata, isto é, contemplando o intervalo linear do método e avaliada pelo DPR. A Tabela 18 apresenta os resultados para exatidão.

Tabela 17 - Resultados de reprodutibilidade intradia e exatidão.

Analito	Conc. (mg L ⁻¹)	Área Cromatográfica Média	DPR (%)	Conc. Estimada Interdia (mg L ⁻¹)	Conc. Interdia (mg L ⁻¹)	Exatidão (%)
Amoxicilina	3,0	1451	15	2,7	2,7	94
	9,0	4344	8,9	7,8	7,8	96
	17,0	10234	19	18	18	112
Cefadroxila	3,0	2696	6,7	2,7	2,6	96
	9,0	6989	4,7	7,1	6,7	95
	17,0	15796	9,5	15	15	104

Fonte: Autoria própria

Verifica-se (Tabela 18) que o DPR, tanto da AMO quanto da CFX, está de acordo com as diretrizes para os três níveis de concentração estudados (baixo, intermediário e alto), que sugerem um DPR de até 20%. Os dados de DPR obtidos nos ensaios de repetibilidade variaram de 8,9 a 19% e de 4,7 a 9,5% para a AMO e CFX, respectivamente. Empregando-se a concentração obtida pela área cromatográfica média do ensaio interdia como valor de referência, a exatidão pode ser calculada como a razão entre o valor médio de concentração do ensaio intradia e o valor de concentração do ensaio interdia (valores expressos em porcentagem). Como a exatidão está entre 80 e 120%, pode-se afirmar que o método se mostrou exato para as quantificações (RDC 166/2017, ANVISA).

5.2.1.4 Limite de Detecção e de Quantificação

Os limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) deste método analítico foram determinados conforme a relação sinal-ruído. O LD deve ser igual ou superior a 3 vezes o ruído; o LQ três vezes o LD. O ruído foi medido a partir da média de brancos (RDC 166/2017, ANVISA) (Tabela 19).

Tabela 18 - Limites de detecção e quantificação para os antibióticos pelo método.

Analito	Limite de Detecção ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Limite de Quantificação ($\mu\text{g L}^{-1}$)
Amoxicilina	13,2	39,7
Cefadroxila	10,4	31,2

Fonte: Autoria própria.

5.2.1.5 Efeito Matriz

A exatidão do método foi calculada comparando-se os valores de uma triplicata com os resultados de ensaios intradia ($n = 3$), conforme a Tabela 18. A determinação do efeito matriz foi feita para se avaliar se a matriz podia interferir na aquisição do sinal do analito, quer por efeito de amplificação ou supressão de sinal (RIBANI et al, 2004; BRASIL, 2015).

Os ensaios do efeito matriz foram realizados em triplicata, intradia e interdias, em água ultrapura e na matriz. As áreas foram calculadas e comparadas entre si para se saber o quanto a matriz interferia no sinal (Tabela 20).

Tabela 19 - Recuperação para a amoxicilina e a cefadroxila

Antibiótico	Concentração (mg L^{-1})	Recuperação (%)		
Amoxicilina	3,0	89	97	78
	9,0	108	98	98
	17	99	84	114
Cefadroxila	3,0	87	113	89
	9,0	97	91	116
	17	104	89	102

Fonte: Autoria própria.

Observa-se (Figura 13) que os efeitos de matriz para as duas moléculas analisadas estão satisfatórios para a validação do método analítico, já que as medidas de recuperação obtidas estão dentro do aceitável, que varia de 80 a 120%, isto é, comparando as áreas dos analitos na matriz com os analitos em água ultrapura, as medidas de área não se diferenciam mais que 20%.

5.3 Avaliação da Estabilidade dos Antibióticos

O método de degradação dos antibióticos, nesta pesquisa, foi avaliado por meio do processo foto-Fenton. Com o escopo de garantir que a degradação dos analitos era devido exclusivamente ao processo de tratamento e não à degradação natural dos fármacos, foi realizado,

previamente, um estudo de estabilidade dos dois antibióticos, em EHS, por meio de um planejamento fatorial 2^3 , para avaliar o efeito das variáveis independentes (temperatura, potência da lâmpada e pH) na degradação dos antibióticos, estimada pela variável dependente (concentração dos analitos). Os experimentos foram realizados em duplicata, totalizando 16 ensaios e composto por dois níveis e três fatores: temperatura (30 e 50°C), potência da lâmpada (125 e 250 W), e pH (5 e 9). A concentração dos antibióticos foi fixada em 15 mg L⁻¹ e o tempo do experimento foi de 60 min. A matriz dos experimentos e os resultados obtidos são apresentados na Tabela 21.

Tabela 20 - Resultados do teste de estabilidade

Nº do Experimento	Potência (W)	Temperatura (°C)	pH	Degradação (%)	
				Amoxicilina	Cefadroxila
8	+1	+1	+1	0,44	2,55
14	+1	-1	+1	1,48	2,38
3	-1	+1	-1	0,88	0,91
11	-1	+1	-1	0,00	2,29
1	-1	-1	-1	1,33	1,47
7	-1	+1	+1	1,58	0,78
5	-1	-1	+1	0,36	4,12
12	+1	+1	-1	3,42	2,76
10	+1	-1	-1	0	0
9	-1	-1	-1	0,95	0,78
6	+1	-1	+1	0,07	1,59
4	+1	+1	-1	0,59	1,08
15	-1	+1	+1	1,44	0,24
13	-1	-1	+1	0,17	2,34
16	+1	+1	+1	1,45	4,62
2	+1	-1	-1	0	0

Fonte: Autoria própria.

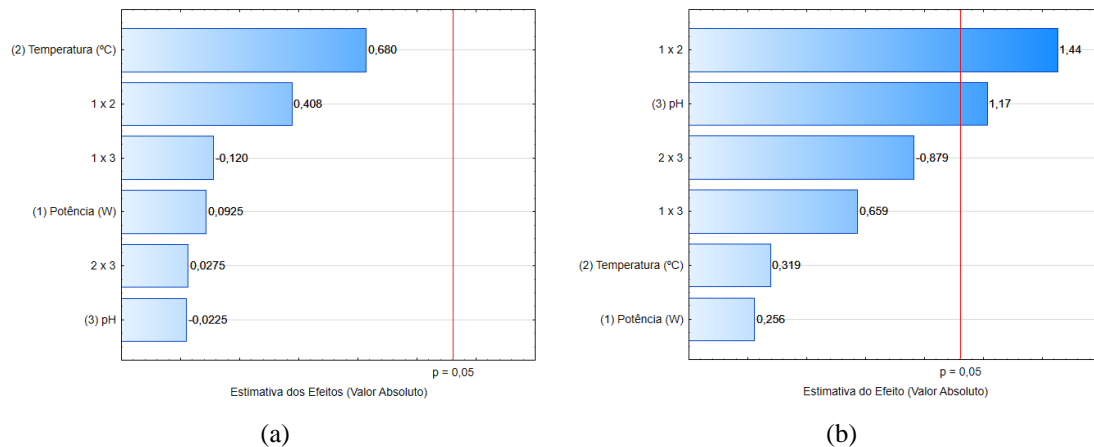
Constatou-se que as diferentes condições empregadas resultaram em uma estreita faixa de variação da resposta (% degradação), com uma degradação de, no máximo, 4,62% (nível máximo para os três fatores). A partir da Tabela 15, primeiramente, pode-se estimar o erro experimental envolvido nas determinações da AMO e da CFX. Para tanto, calculou-se a variância conjunta de todos os resultados de degradação para cada antibiótico, utilizando-se a Equação 33, na qual s^2 é a variância conjunta, n é o número de ensaios distintos realizados (no caso, $n = 8$), ν é o nº de graus de liberdade (no caso, como o planejamento foi feito em duplicata, $\nu = 1$) e s_i^2 é a variância de cada duplicata. Em seguida, a estimativa do erro experimental (s) foi obtida pela Equação 34 (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2012). Assim, os valores estimados para o erro experimental foram 0,61 e 0,65% para a AMO e a CFX, respectivamente, valores baixos o suficiente para se continuar a análise dos dados.

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n v_i s_i^2}{\sum_{i=1}^n v_i} \quad (33)$$

$$s = \sqrt{s^2} \quad (34)$$

Os gráficos de Pareto gerados a partir dos dados obtidos do planejamento fatorial completo 2^3 , podem indicar a significância estatística do efeito de cada variável e comparar de maneira estruturada as variáveis e os efeitos estimados para cada uma delas. A Figura 23 apresenta os gráficos de Pareto correspondentes à AMO (23a) e à CFX (23b), obtidos com o *software* Statistica 13.0, para a análise dos efeitos das variáveis independentes na resposta.

Figura 23 - Gráficos de Pareto: (a) amoxicilina e (b) cefadroxila.



Fonte: Autoria própria.

No caso da AMO, nenhum dos fatores estudados (ou as interações entre eles) foram estatisticamente significativos (Figura 23a). Ou seja, a AMO mostrou-se estável nas condições: potência da lâmpada entre 125 e 250 W, temperatura entre 30 e 50°C e pH entre 5 e 9.

O comportamento da CFX foi diferente. Assim como para a AMO, a potência da lâmpada e a temperatura (dentro das faixas estudadas) não foram estatisticamente significativas. No entanto, o pH teve um efeito positivo (aumentar o pH de 5 para 9 aumenta, em média, 1,17% na degradação da CFX). Além disso, embora, isoladamente, os efeitos da potência da lâmpada e da temperatura sobre a degradação da CFX não tenham sido importantes, observa-se que o efeito combinado das duas foi o mais significativo de todos, ou seja, ao se aumentar, simultaneamente, a potência da lâmpada (de 125 para 250 W) e a temperatura (de 30 para 50°C), a

degradação da CFX aumenta, em média, 1,44% (Figura 23b). Ainda assim, como, pelo processo foto-Fenton, os antibióticos foram completamente degradados em um tempo menor e em condições mais brandas do que as empregadas neste teste de estabilidade, pode-se dizer que também a CFX é suficientemente estável.

5.4 Otimização da Degradação

O processo de otimização da degradação dos antibióticos em EHS foi realizado com o propósito de se alcançar a melhor resposta possível a partir das variáveis envolvidas no procedimento. Esta pesquisa iniciou-se com a execução de um planejamento fatorial completo 2^3 com ponto central em triplicata para a estimativa do erro experimental da significância estatística dos fatores e a determinação do caminho de máximo inclinação. A Tabela 22 apresenta os experimentos realizados, as degradações obtidas, as respectivas funções desejabilidade e a desejabilidade global (degradação simultânea de AMO e CFX).

Constatou-se que as diferentes condições empregadas resultaram em uma variação considerável do percentual de degradação dos dois antibióticos: de 63 para 97,6% e de 51,8 para 98,5%, para a AMO e a CFX, respectivamente. Isso significa que a degradação simultânea da AMO e da CFX aumentou à medida que se aumentou conjuntamente a $C_{Fe^{3+}}$ de 5 para 15 mg L^{-1} , a $C_{H_2O_2}$ de 20 para 40 mg L^{-1} e a Intensidade Luminosa de 40 para 60% (ou seja, dos níveis --- para +++). Consequentemente, a função desejabilidade global variou de 0,05 para 0,96, demonstrando já um aumento bastante significativo na degradação simultânea dos antibióticos.

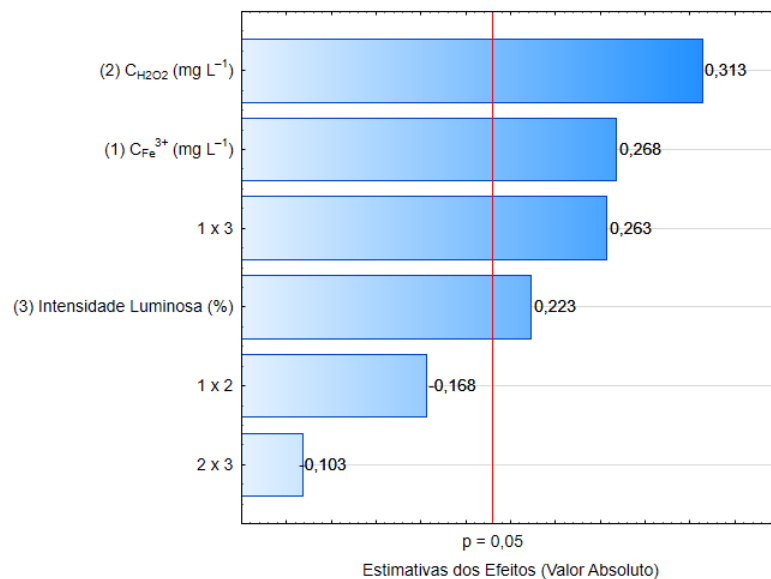
Tabela 21 - Matriz experimental e resultados do planejamento fatorial 23 com ponto central:
 $L_{AMO} = 60\%$; $U_{AMO} = 100\%$; $L_{CFX} = 50\%$; $U_{CFX} = 100\%$; $t = 10 \text{ min}$

Ensaio	Fatores:			Degradação (%)		Desejabilidade		Desejabilidade
	1	2	3	AMO	CFX	AMO	CFX	Global
1	0	0	0	82,2	79,3	0,56	0,59	0,57
2	-	-	-	63,0	51,8	0,08	0,04	0,05
3	+	-	+	91,7	91,0	0,79	0,82	0,81
4	+	+	-	79,0	73,1	0,48	0,46	0,47
5	0	0	0	81,5	75,9	0,54	0,52	0,53
6	+	+	+	97,6	98,5	0,94	0,97	0,96
7	+	-	-	74,8	64,9	0,37	0,30	0,33
8	0	0	0	86,2	83,0	0,66	0,66	0,66
9	-	-	+	69,6	59,7	0,24	0,19	0,22
10	-	+	-	87,3	90,5	0,68	0,81	0,74
11	-	+	+	76,8	78,8	0,42	0,58	0,49

Fonte: Autoria própria.

A partir dos dados da Tabela 22, os erros experimentais estimados foram 2,5 e 3,6% para a AMO e a CFX, respectivamente. Novamente, valores baixos o suficiente para se prosseguir com a análise dos dados. A significância estatística (95% de confiança ou $p = 0,05$) dos fatores estudados e de suas interações pode ser verificada no gráfico de Pareto da Figura 24.

Figura 24 - Gráfico de Pareto referente ao planejamento fatorial preliminar.



Fonte: Autoria própria.

Constata-se, no gráfico de Pareto (Figura 24), que entre os níveis avaliados, os efeitos dos fatores principais e da interação entre a $C_{Fe^{3+}}$ e a intensidade luminosa são estatisticamente significativos (as respectivas barras ultrapassam a linha vermelha referente a $p = 0,05$) para o processo analisado (GLASS; OELGEMOLLER, 2018). Observa-se, ainda, que a somatória destes efeitos aproximadamente concorda com o aumento verificado na função desejabilidade global.

Além da significância dos fatores principais, como era de se esperar, o efeito positivo da interação entre a $C_{H_2O_2}$ e a intensidade luminosa pode ser explicado pelo papel-chave do H_2O_2 na geração do $\bullet OH$ (Equação 12), e o da luz na redução de Fe^{3+} a Fe^{2+} (Equação 15), reiniciando o ciclo catalítico.

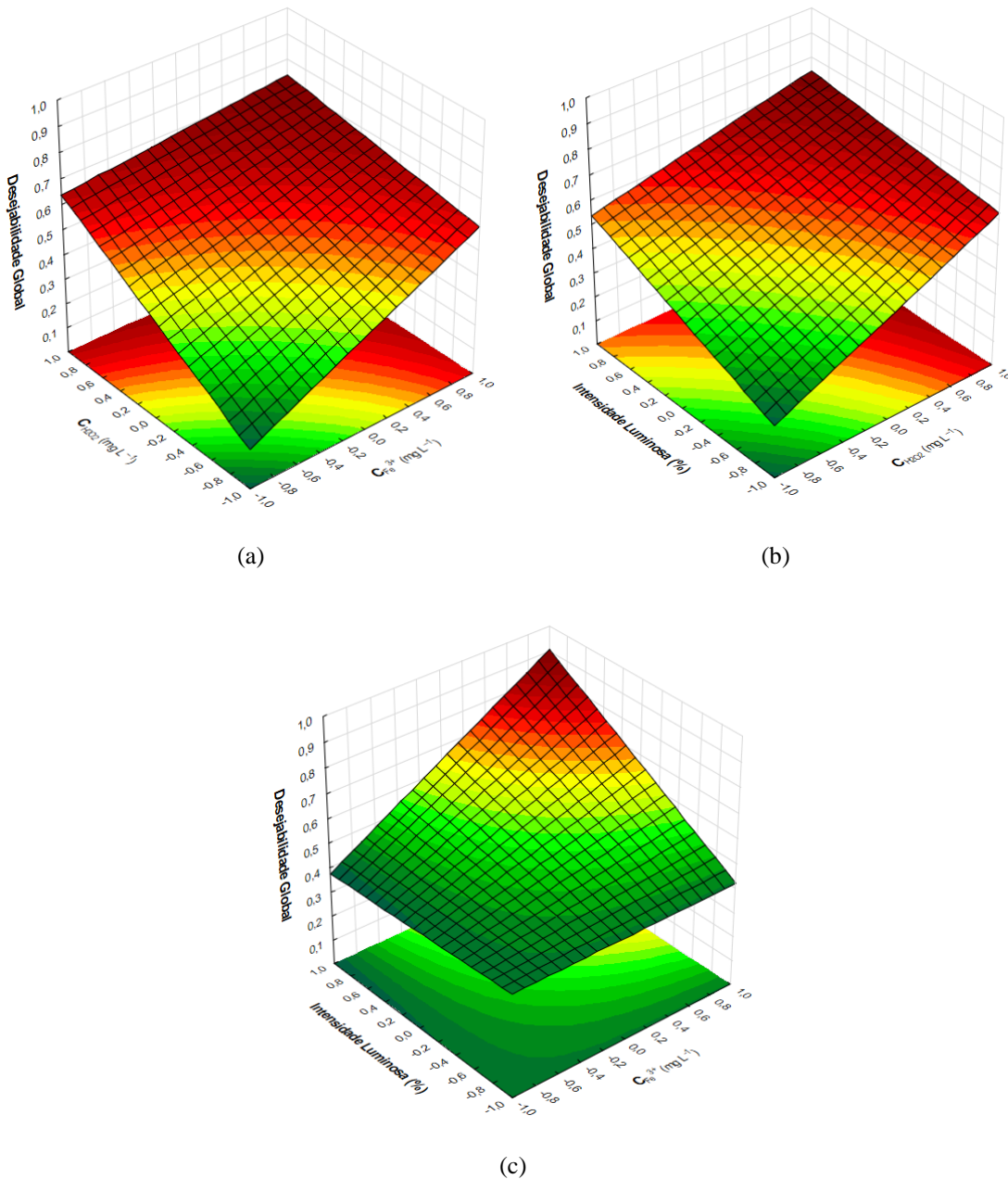
Entretanto, um excesso de H_2O_2 pode reduzir a eficiência do processo, visto que ele pode reagir com os radicais $\bullet OH$ já formados, gerando o radical hidropoxila ($\bullet OOH$), menos eficiente na mineralização de compostos orgânicos (NOGUEIRA et al., 2007; KARATAS, 2015; JIAN-XIAO et al., 2011). No entanto, isso não ocorreu neste estudo.

A Figura 25 mostra as superfícies de resposta do planejamento fatorial completo 2^3 realizado. Nas Figuras 25a e 25b, conforme expectativa a partir do gráfico de Pareto (Figura 24), as maiores desejabilidades (portanto, as maiores degradações) são alcançadas quando os fatores estão nos seus níveis máximos (+1). Mais ainda, percebe-se que nas proximidades do nível +1, há uma tendência de as curvas formarem um platô, talvez indicando a proximidade do ponto de máximo da variável-resposta e que apenas pequenos incrementos nos fatores principais sejam suficientes para maximizá-la. Diferentemente, na Figura 25c não houve a formação de um platô, mas nas vizinhanças do nível +1, o valor da desejabilidade global já está bem próximo de 1 (que é o valor máximo dessa função), novamente indicando a proximidade do seu máximo.

O modelo polinomial que melhor se ajustou aos pontos experimentais foi estimado com o *software* Statística (Equação 35). A ANOVA (do inglês, *ANALYSIS Of VARIANCE*) desse modelo é apresentada na Tabela 23. Observa-se que o modelo é estatisticamente significativo (com 95% de confiança) pois, a razão $MQR/MQ_r = 9,6167$ é maior do que o seu valor crítico,

$F_{(0,05;6;4)} = 6,1631$, e $MQ_{faj}/MQ_{ep} = 4,1006$ é menor do que o seu valor crítico, $F_{(0,05;2;2)} = 19$.

Figura 25 - Superfícies de resposta do planejamento preliminar para a degradação dos antibióticos: (a) e (b) Fatores principais e (c) Interação entre a $C_{Fe^{3+}}$ e a intensidade luminosa.



Fonte: Autoria própria.

$$\hat{y} = 0,5300 + 0,1338x_1 + 0,1562x_2 + 0,1113x_3 + 0,1312x_1x_3 \quad (35)$$

$(\pm 0,0201)$ $(\pm 0,0235)$ $(\pm 0,0235)$ $(\pm 0,0235)$ $(\pm 0,0235)$

Tabela 22 - ANOVA do modelo ajustado aos dados do planejamento preliminar.

Fonte de Variação	SQ	GL	MQ	F	p
Regressão	0,6524	6	0,1087	9,6167	0,0231
Resíduos	0,0452	4	0,0113		
Falta de ajuste	0,0364	2	0,0182	4,1006	0,1961
Erro puro	0,0089	2	0,0044		
Total	0,6976	10			
R ²	0,9352				
R ² máximo	0,9872				

SQ – soma quadrática; GL – graus de liberdade; MQ – média quadrática
F – estatística F; p – p-valor

Em seguida, executaram-se experimentos ao longo do caminho de máxima inclinação. Como no experimento 6 (Tabela 22) o valor da função desejabilidade global foi 0,96 após 10 min de irradiação (ou seja, muito próximo do seu valor máximo), os experimentos do caminho de máxima inclinação foram realizados com tempo de irradiação reduzido: 5 min. Assim, cinco experimentos foram realizados ao longo do CMI (Tabela 24).

Tabela 23 - Função desejabilidade ao longo do caminho de máxima inclinação.

Ensaio	Intensidade dos LEDs (%)	$C_{Fe^{3+}}$ (mg L ⁻¹)	$C_{H_2O_2}$ (mg L ⁻¹)	Desejabilidade Global
1	57	14	40	0,97
2	64	18	50	0,98
3	71	23	60	0,97
4	78	27	70	0,99
5	85	31	80	0,99

Fonte: Autoria própria.

Conforme indicou o planejamento preliminar, observa-se que todo o CMI já se encontrava em um platô no qual a função desejabilidade global estava muito próxima de 1, ou seja, 100% de remoção dos antibióticos. Assim, decidiu-se dar por encerrada a otimização. O experimento 1 (Tabela 17) foi escolhido como o ponto ótimo da reação de degradação por apresentar os menores valores de cada variável, significando menor consumo de reagentes e energia. Além disso, a $C_{Fe^{3+}} = 14,0 \text{ mg L}^{-1}$ é segura pois, de acordo com a legislação vigente, a concentração máxima de ferro total que pode ser descartada em efluentes é de 15 mg L^{-1} (CONAMA, 2011).

5.5 Cinética de Degradação dos Antibióticos

Comumente, a cinética das reações de degradação oxidativa de compostos orgânicos, nas quais o agente oxidante é o $\bullet\text{OH}$, seguem um modelo de pseudo-primeira ordem (Equação 36), onde dC/dt é a taxa da reação (ou variação temporal da concentração do composto), C é a concentração do composto e k é a constante da taxa (AMORIM; LEÃO; MOREIRA, 2009).

$$\frac{dC}{dt} = kC \quad (36)$$

Os ensaios para se determinar o modelo cinético de remoção dos fármacos foram realizados nas condições ótimas:

- Intensidade dos LEDs 57% (potência: $0,57 \times 40 \text{ LEDs} \times 68 \text{ mW} = 1,55 \text{ W}$);
- $C_{Fe^{3+}} = 14 \text{ mg L}^{-1}$; e
- $C_{H_2O_2} = 40 \text{ mg L}^{-1}$.

Os experimentos foram realizados em triplicata, e as concentrações foram determinadas por HPLC, de 0 a 15 min de reação. A Tabela 25 apresenta os resultados obtidos.

Tabela 24 - Ensaios da cinética do ponto ótimo do foto-Fenton para os antibióticos.

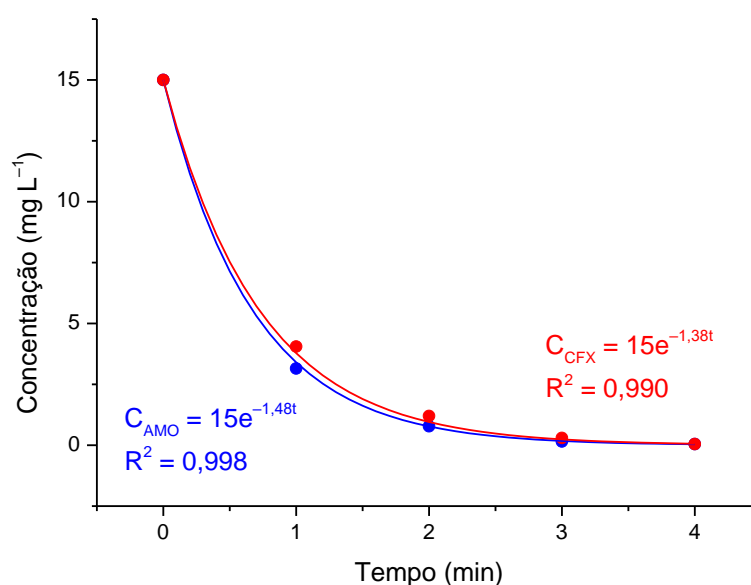
Tempo (min)	Remoção (%)	
	Amoxicilina	Cefadroxila
0	0	0
1	79,0	73,0
2	94,8	92,0
3	99,0	98,1
4	99,7	99,7
5	99,7	99,7
7,5	99,7	99,7
10	99,7	99,7
15	99,7	99,7

Fonte: Autoria própria.

Observa-se que os fármacos foram prontamente degradados (em aproximadamente 4 min), mesmo estando em um meio bastante complexo como o EHS, mostrando o alto desempenho do processo foto-Fenton, após cuidadosa otimização, para a remoção de poluentes.

As cinéticas de degradação da AMO e da CFX foram estimadas utilizando-se somente os dados até 4 min de reação, já que, a partir dos minutos, os fármacos encontravam-se virtualmente degradados completamente. A Figura 26 mostra o ajuste de um modelo de pseudo-primeira ordem aos dados experimentais.

Figura 26 - Ajuste do modelo cinético de pseudo-primeira ordem aos dados experimentais.



Fonte: Autoria própria.

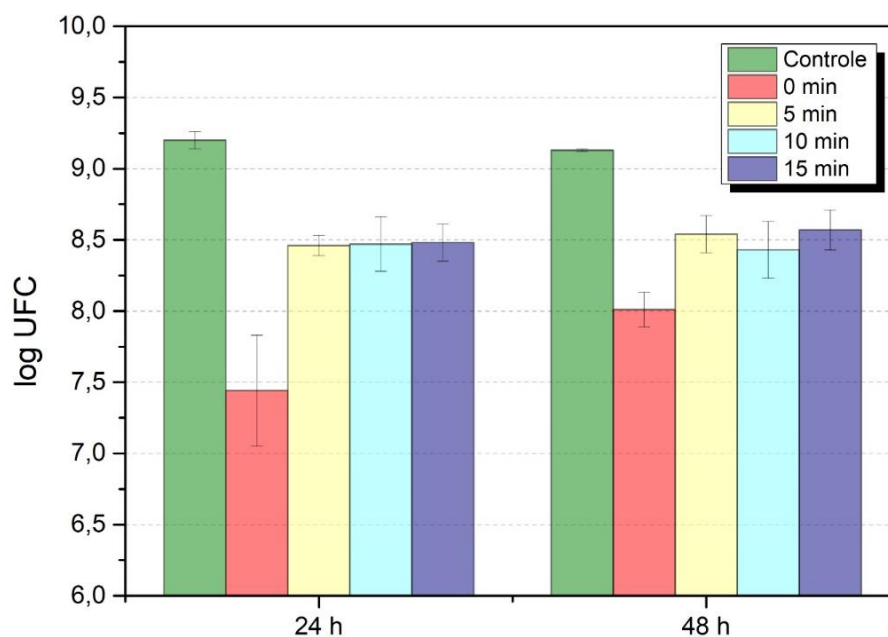
Estimou-se que as constantes da taxa de degradação da AMO e da CFX foram, respectivamente, $1,48 \pm 0,07$ e $1,38 \pm 0,29 \text{ min}^{-1}$, com coeficientes de determinação (R^2) próximos de 1. Ou seja, estatisticamente não houve diferença significativa entre elas, fato que se explica pela grande semelhança estrutural entre os dois fármacos. Foram também realizados experimentos de fotólise direta, em EHS, durante os mesmos 15 min, não tendo sido observada degradação alguma da AMO e da CFX.

Não se deve perder de vista que dizer que uma substância foi degradada significa apenas que ela sofreu alguma alteração estrutural na sua molécula, alteração tal que a torna indetectável pelo método analítico em uso. Portanto, fazem-se mister dados da análise de carbono orgânico total para que a destruição da matéria orgânica possa ser verificada. No entanto, não foi possível acompanhar a mineralização dos fármacos, pois o EHS continha várias substâncias orgânicas que, muito provavelmente, também foram degradadas, o que forneceria dados completamente errôneos.

5.6 TESTE DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

A Figura 22 apresenta os resultados obtidos nas análises da atividade antimicrobiana da solução inicial (0 min) e das soluções após a degradação em três tempos (5, 10 e 15 min) em comparação com o controle. Foi mensurada a sobrevivência (%) do organismo *E. coli* após contato com as soluções por 24 e 48 h.

Figura 27 - Sobrevivência de *E. coli* ao longo da degradação, realizada no reator de LED.



Fonte: Autoria própria.

Observa-se, como esperado, uma diminuição significativa na sobrevivência das bactérias quando colocadas em contato com a amostra inicial (antes da degradação). Após o processo foto-Fenton, a sobrevivência aumentou significativamente, tendo-se alcançado aproximadamente o mesmo nível, independentemente do tempo de incubação. Entretanto, tal sobrevivência foi menor que a do controle.

Como a cinética mostrou que foram degradados até 99,7% de cada analito, sobrou um residual de 0,3%, ou seja, $300 \mu\text{g L}^{-1}$, valor de concentração bastante comum em efluente hospitalar real. Isso pode explicar o motivo pelo qual a sobrevivência foi menor que a do controle. Um outro fato que pode ter acontecido para a existência dessa atividade antimicrobiana residual

foi a geração de produtos de degradação dos fármacos ou um desbalanceamento osmótico do meio (já que o EHS contém vários sais dissolvidos), ou mesmo ambos os motivos.

5.7 Ecotoxicidade

Foi avaliada a fitotoxicidade ao organismo-teste *Lactuca sativa* das mesmas amostras submetidas às análises de atividade antimicrobiana. Os resultados mostraram que as soluções iniciais não foram fitotóxicas, nas condições do teste. Da mesma forma, as amostras após o processo foto-Fenton, demonstrando que não houve geração de fitotoxicidade durante a degradação dos fármacos.

Rede et al. (2019) também testaram a fitotoxicidade da AMO à *Lactuca sativa* e obtiveram resultados semelhantes. Singh, Pandey e Suthar (2018) avaliaram a fitotoxicidade da AMO à lentilha-d'água durante o prazo de sete dias e observaram que uma alta dosagem de AMO provocou uma diminuição significativa nos fotopigmentos, proteínas, amidos e lipídios. Não foram encontrados estudos com a CFX.

Hillis et al. (2011) demonstraram que a alteração na taxa de germinação da *Lactuca sativa* respondeu pouco a antibióticos. Parâmetros relativos ao crescimento parecem ser mais sensíveis a este grupo de compostos, mas os trabalhos têm avaliado estas alterações em um tempo mais prolongado (30 dias) (MIGLIORE et al., 2003).

6 CONCLUSÃO

O método analítico de detecção e quantificação simultânea da AMO e CFX em EHS, validado segundo a RDC 166/2017 da ANVISA (2003), mostrou-se seletivo, linear, preciso (reprodutivo), exato (repetitivo), específico e sensível (boa recuperação). Também foram determinados os limites de quantificação e de detecção, indicando que o método é eficiente para quantificar os antibióticos citados em concentração mínima de 1 mg mL^{-1} . Desta forma, pode-se concluir que o método validado se mostrou apropriado para a quantificação simultânea da AMO e CFX. O método validado, após nova preparação de amostra, pode ser adaptado para quantificação desses analitos em efluente hospitalar real.

Percebe-se, a partir dos dados obtidos por meio do estudo de estabilidade dos fármacos estudados, que a degradação dos analitos foi devida, exclusivamente, ao processo de tratamento, e não à degradação natural dos fármacos.

O planejamento preliminar 2^3 com ponto central, seguido da MSR, mostrou-se uma técnica viável para a otimização da degradação dos antibióticos por meio do processo foto-Fenton irradiado com LED, mediado por ferrioxalato, em pH próximo ao neutro, condição que não é possível no processo foto-Fenton convencional. A determinação do ponto ótimo ($CH_2O_2 = 40\text{ mg L}^{-1}$; $CFe_{3+} = 14,0\text{ mg L}^{-1}$; $1,550\text{ W}$) foi significativa para a remoção eficiente dos antibióticos.

A utilização de LEDs-UV no processo foto-Fenton é um pouco recente e apresenta as vantagens de possuir uma maior vida útil, menor consumo de energia e a viabilidade de compactar o sistema. Além disso, o LED prescinde de aquecimento para alcançar a emissão máxima.

Outrossim, a estabilidade e a fotólise garantiram que todo o antibiótico removido foi oriundo do processo foto-Fenton, sem produtos de degradação ecotóxicos, com a remoção de grande parte da atividade antimicrobiana, inativação biológica (*Escherichia coli*).

A partir deste método validado, pode-se adaptá-lo para concentrações mais baixas, em níveis de nanogramas, encontradas em efluentes real.

REFERÊNCIAS

- ABRAHA, A.; KEBEDE, A.; BELAY, ABEBE. Study of the self-association of amoxicillin, thiamine and the hetero-association with biologically active compound chlorgenic acid. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**. Lagos, n. 18, v. 10, p. 393-402, 2016.
- AFFAM, A. C.; CHAUDHURI, M. Optimization of Fenton treatment of amoxicillin and cloxacillin antibiotic aqueous solution. **Desalination and Water Treatment**, Hopkinton, v. 52, n. 10-12, p. 1878-1884, 2014. DOI 10.1080/19443994.2013.794015.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Farmacopéia Brasileira**. 5. ed. v. 1. Brasília, DF: ANVISA, 2010. Disponível em: < https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/farmacopeia_volume-1_2010.pdf>. Acesso em: 16 jun 2021.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução - RDC nº 50, de 21 de Fevereiro de 2002**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 306**, de 7 de Dezembro de 2004. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde.
- AKHBARIZADEH, R.; DOBARADARANABCD, S.; SCHMIDT, T.; NABIPOUR, I.; SPITZ, J. Worldwide bottled water occurrence of emerging contaminants: A review of the recent scientific literature. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 392, n. 122271, 15 jun. 2020.
- AL-MAADHEED, S. GOKTEPE, IPEK.; LATIFF, A.; SHOMAR. B. Antibiotics in hospital effluent and domestic wastewater treatment plants in Doha, Qatar. **Journal of Water Process Engineering**, Amsterdam. 28 , p. 60-68, abr. 2019. DOI: [10.1016/j.jwpe.2019.01.005](https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2019.01.005).
- ALMEIDA, A. A. **Tratamento de efluente de indústria têxtil utilizando processos químicos avançados via reações de fenton modificadas**. 2013. 138f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Toledo, 2013.
- ALMEIDA, E.; ASSALIN, M.; ROSA, M.; DURÁN, N. Tratamento de efluentes industriais por processos oxidativos na presença de ozônio. **Química Nova**, São Paulo, v. 27, n. 5, p. 818-824, set./out. 2004. ISSN 1678-7064.
- ALMEIDA, A. M.; CASTEL-BRANCO, M. M.; FALCÃO, A. C. Linear regression for calibration lines revisited: weighting schemes for bioanalytical methods. **Journal of Chromatography B**, Amsterdam, v. 774, n. 2, p. 215-222, 2002.
- AMORIM, C. C. D.; LEÃO, M. M. D., MOREIRA, R. D. F. P. M. Comparação entre diferentes processos oxidativos avançados para degradação de corante azo. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, Rio de Janeiro, 2009, 14.4: 543-550.

ANDREOZZI, R.; CAPRIO, V.; INSOLA, A.; MAROTTA, R. Advanced oxidation processes (AOP) for water purification and recovery. **Catalysis today**, Amsterdam v. 53, n. 1, p. 51-59, 15 out. 1999.

ANTONY, J. Simultaneous optimisation of multiple quality characteristics in manufacturing processes using taguchi's quality loss function. **The International Journal of Advanced Manufacturing Technology**, London, v. 17, p. 134-138, 2001.

ARAÚJO, K. S.; ARRUDA, C. J. M.; ANTONELLI, r.; GAYDECZKA, B.; GRANATO, A.; MALPASS, G. Advanced oxidation processes: a review of fundamentals and applications in the treatment of urban and industrial wastewaters. **Revista Ambiente & Água**, Taubaté, v. 11, n. 2, abr./jun. 2016.

ARRUDA, C. J. M.; ANTONELLI, r.; GAYDECZKA, B.; GRANATO, A.; MALPASS, G. Revisão bibliográfica de antibióticos beta-lactâmicos. **Revista Saúde em Foco**, São Paulo, n. 11, 2019.

ARSLAN-ALATON, I.; GURSES, F. Photo-Fenton-like and photo-fenton-like oxidation of Procaine Penicillin G formulation effluent. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: chemistry**, Amsterdam, v. 165, n. 1-3, p. 165-175, 15 jul. 2004. DOI [10.1016/j.jphotochem.2004.03.016](https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2004.03.016).

ARVANITI, O. S.; ZACHARIAS, F.; NIKA, M. C.; AALIZADEH, R.; THOMAIDIS, N. S.; MANTZAVINOS, D. Sonochemical degradation of trimethoprim in water matrices: Effect of operating conditions, identification of transformation products and toxicity assessment. **Ultrasonics sonochemistry**, Amsterdam. v. 67, p. 105139, out. 2020. DOI: [10.1016/j.ultsonch.2020.105139](https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.105139).

AY, F.; KARGI, F.. Advanced oxidation of amoxicillin by Fenton's reagent treatment. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 179, n. 1-3, p. 622-627, 15 jul. 2010. DOI [10.1016/j.jhazmat.2010.03.048](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2010.03.048).

AY, Filiz; KARGI, Fikret. Advanced oxidation of amoxicillin by Fenton's reagent treatment. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 179, n. 1-3, p. 622-627, 15 jul. 2010. DOI [10.1016/j.jhazmat.2010.03.048](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2010.03.048).

BABUPONNUSAMI, A.; MUTHUKUMAR, K. A review on Fenton and improvements to the Fenton process for wastewater treatment. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, Oxon, v. 2, p. 557-572, mar. 2014.

BALAKRISHNA, K.; RATH, A.; PRAVEENKUMARREDDY, Y.; GURUGE, K. S.; SUBEDI, B.. A review of the occurrence of pharmaceuticals and personal care products in Indian water bodies. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, San Diego, v. 137, p. 113-120, mar. 2017.

BARCELÓ, D. Emerging pollutants in water analysis. **Trends in Analytical Chemistry**, Otario, v. 22, n. 10, p. 655-784, 2003.

BARICCATTI, R. A.; BARICCATTI, R. A.; SILVA, C.; SOUZA, M.L.; LINDINO, C. A.; ROSA, M. F. Degradação hidrolítica e fotoquímica da amoxicilina na presença de β -ciclodextrina R. **Eclética Química**, São Paulo, v. 33, n. 4, p. 79-84, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/eq/a/dwtjr334dfY5TtdtQ4yVs7L/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 23 nov. 2021.

BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Como fazer experimentos: pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria**. 4. ed. Campinas: Unicamp, 2010.

BARROS, W. R. P.; STETER, J. R.; LANZA, M. R.V.; TAVARESA, A. C. Catalytic activity of $\text{Fe}_3\text{-xCu}_x\text{O}_4$ ($0 \leq x \leq 0.25$) nanoparticles for the degradation of Amaranth food dye by heterogeneous electro-Fenton process. **Applied Catalysis B: environmental**, Amsterdam, v. 180, p. 434-441, Jan. 2016.

BERGET, I.; NÆS, T. Sorting of raw materials with focus on multiple end-product properties. **Journal of Chemometrics**, Hoboken, v. 16, n. 6, p. 263-273, 2002.

BERNABEU, A.; PALACIOS, S.; VICENTE, R.; VERCHER, R.F.; MALATO, S.; ARQUES, A.; AMAT, A.M. Solar photo-Fenton at mild conditions to treat a mixture of six emerging pollutants. **Chemical Engineering Journal**, Lausanne, v. 198 - 199, p. 65-72, ago. 2012.

BERNI, J. V.; MEDEIROS, J. F.; CESARO, J.L. P. V.; DAMASCENO, B. B.; DIORIO, A.; SCHEUFELE, F. B.; VIEIRA, M. F. V. Avaliação do tratamento químico do epicarpo de açaí visando a remoção de antibióticos em solução aquosa. **Revista Brasileira de Energias Renováveis**, Curitiba, v. 8, n. 2, p. 426- 439, 2019.

VS. VIJAYKUMAR, S. Mechanistic insight into photocatalytic degradation of antibiotic cefadroxil by 5 % barium/zinc oxide nanocomposite during water treatment. **Emergent Materials**, London, v. 5, e. 2, p.413-429, 2022.

BINH, V. N.; DANG, N.; ANH, N. T. K.; KY, L. X.; THAI, P., K. Antibiotics in the aquatic environment of Vietnam: sources, concentrations, risk and control strategy. **Chemosphere**, Oxford, v. 197, p. 438-450, abr. 2018.

BIRKETT, J. W.; LESTER, J. N. (Ed.). **Endocrine disruptors in wastewater and sludge treatment processes**. Boca Raton: Lewis Publishers, 2003.

BORBA F. H.; MÓDENES, A. N.; ESPINOZA-QUIÑONES, F. R.; MANENTI, E. D.; BERGAMASCO, R.; MORA, N. D. Toxicity assessment of tannery effluent treated by an optimized photo-Fenton process, **Environmental Technology**, Oxon, v. 34, p. 653–661, 2013.

BORBA, F. H.; LEICHTWEIS, J.; BUENO, F.; PELLEZ, L.; INTICHER, J. J.; SEIB-ERTA, D. Pollutant removal and acute toxicity assessment (*Artemia salina*) of landfill leachate treated by photo-Fenton process mediated by oxalic acid. **Journal of Water Process Engineering**, Amsterdam. v. 28, p. 159-168, abr. 2019. DOI: [10.1016/j.jwpe.2019.01.017](https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2019.01.017).

BORDERS, D. B. Antibiotics, Survey. In: KIRK, R. E.; OTHMER, D. F.(ed). **Encyclopedia of chemical technology**, New York: John Wiley, 1992. v. 4.

- BOUND, J. P.; VOULVOULIS, N. Predicted and measured concentrations for selected pharmaceuticals in UK rivers: Implications for risk assessment. **Water Research**, Oxford, v. 40, n. 15, p. 2885-2892, ago. 2006.
- BOWER, C. K.; DAESCHEL, M. A. Resistance responses of microorganisms in food environments. **International Journal of Food Microbiology**, Amsterdam. v. 50, n. 1-2, p. 33-44, set. 1999.
- BRAIN, R. A.; BRAIN, R. A.; HANSON, M. L.; SOLOMON, K. R; BROOKS, B.W. Aquatic plants exposed to pharmaceuticals: effects and risks. *In*: WHITACRE, D. M. (Eds.). **Reviews of Environmental Contamination and Toxicology**. New York, v. 92, p.67-115, 2008. https://doi.org/10.1007/978-0-387-71724-1_3. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18020304/>>. Acesso em: 4 dez. 2021.
- BRANCO, L. C. C. **Farmacocinética e depleção de resíduos do florfenicol em Tambaqui (*Colossoma macropomum*)**. 2016. 109 p. Tese (Doutorado em Engenharia de Alimentos) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2016.
- BRANDÃO, M. B. S. **Diversidade de cepas produtoras de betalactamases de espectro estendido em um hospital público de Boa Vista-RR**. 2018. Tese (Doutorado em Biodiversidade e Conservação) - Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, 2018.
- BRASIL tem muita água, mas mal distribuída. **Revista em Discussão**, Brasília, v. 5, n. 23, p. 12, dez. 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Dados Do Setor, **Conselho Nacional de Saúde**, c2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 888, de 4 de maio de 2021**. Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Brasília, DF, 12 dez. 2011.
- BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Fatos e Tendências – Água**, Brasília, set. 2009.
- BRITO, N. N.; SILVA, V. B. M. Processos oxidativos avançados e sua aplicação ambiental. **Revista Eletrônica de Engenharia Civil**, Goiânia, v. 1, n. 3, p. 36-47, 2012.
- BUITRAGO, J. L.; SANABRIA, J.; GÚTIERREZ-ZAPATA, H. M.; URBANO-CERON, F. J.; GARCÍA-BARCO, A.; OSORIO-VARGAS, P.; RENGIFO-HERRERA, J. A. Photo-Fenton process at natural conditions of pH, iron, ions, and humic acids for degradation of diuron and amoxicillin. **Environmental Science and Pollution Research**, heidelberg, v. 27, n. 2, p. 1608-1624, 21 nov. 2020.
- BUTTON, S. T. **Metodologia para planejamento experimental e análise de resultados**, Campinas: Unicamp, 2001. 72. p.
- CARNEIRO, P. A.; NOGUEIRA, R. F. P.; ZANONI, M. V. B. Homogeneous photodegradation of C.I. reactive blue 4 using a photo-fenton process under artificial and solar irradiation. **Dyes and Pigments**, Oxon, v. 74, n. 1, p. 127-132, 2007.

- CARNEIRO, R. L.; SILVA, R. S. S. F.; BORSATO, D.; BONA, E. Métodos de gradiente para otimização s o de casos de sistemas alimentares. **Seminário: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 26, n. 3, p. 353-362, jul./set. 2005.
- CARRA, I.; CASAS LÓPEZA, J.L.; SANTOS-JUANESA, L.; MALATO, S.; SÁNCHEZ PÉREZA, J.A. Iron dosage as a strategy to operate the photo-Fenton process at initial neutral pH. **Chemical Engineering Journal**, Lausanne, v. 224, p. 67-74, 2013.
- CARVALHO, J. F.; MORAES, J. E. F. de. Treatment of simulated industrial pharmaceutical wastewater containing amoxicillin antibiotic via advanced oxidation processes. **Environmental Technology**, Oxon, p. 1-13, 2020. DOI 10.1080/09593330.2020.1745296.
- CHAN, K. H.; CHU, W. Modeling the reaction kinetics of Fenton's process on the removal of atrazine. **Chemosphere**, Oxford, v. 51, n. 4, p. 305-311, 2003
- CHARTIER, Y. Emmanuel, J; Pieper, U.; Prüss, A.; Rushbrook, P.; Stringer, R.; Townend, W.; Wilburn, S.; Zghondi, R.. (Ed.). **Safe management of wastes from health-care activities**. 2. ed. Geneva: World Health Organization, 2013.
- CHAUDHURI, Malay; WAHAP, Muhammad Zulhasri Bin Abd; AFFAM, Augustine Chima. Treatment of aqueous solution of antibiotics amoxicillin and cloxacillin by modified photo-Fenton process. **Desalination and water treatment**, Hopkinton, v. 51, n. 37-39, p. 7255-7268, 02 abr. 2013. DOI 10.1080/19443994.2013.773565.
- CHENG, H.-P.; HUANG, Y.-H.; LEE, C. Decolorization of reactive dye using a photoferrinoxalate system with brick grain-supported iron oxide. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 188, n. 1-3, p. 357-362, 2011.
- CHO, M. Lee, Y.; Chung, H.; Yoon, J. Inactivation of escherichia coli by photochemical reaction of ferrioxalate at slightly acidic and near-neutral phs. **Applied and Environmental Microbiology**, Washington, v. 70, n. 2, pp. 1129-1134, 2004.
- CHU, L.; ZHUAN, R.; CHEN, D.; WANG, J.; SHEN, Y. Degradation of macrolide antibiotic erythromycin and reduction of antimicrobial activity using persulfate activated by gamma radiation in different water matrices. **Chemical Engineering Journal**, Lausanne, v. 361, p. 156-166, 2019. DOI: [10.1016/j.cej.2018.12.072](https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.12.072).
- CLARIZIA, L.; RUSSO, D.; SOMMA, I. D.; MAROTTA, R.; ANDREOZZI, R. Review Homogeneous photo-Fenton processes at near neutral pH: A review. **Applied Catalysis B: Environmental**, Amsterdam. v. 209, p. 358-371, 2017.
- COELHO, E. R. C.; LEAL, W. P.; SOUZA, K. B.; ROZÁRIO, A.; ANTUNES, P. W. P. Desenvolvimento e validação de método analítico para análise de 2,4-D, 2,4-DCP e 2,4,5-T para monitoramento em água de abastecimento público. **Engenharia Sanitária e Ambiental** Rio de Janeiro, v. 23, n. 6, p. 1043-1051, 2018.
- CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (CONAMA). **Resolução CONAMA nº 358, de 29 de Abril de 2005**. Dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União, n. 84, de 4 de maior de 2005, s. 1, p. 63-65, 2005.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (CONAMA). **Resolução N° 430, de 13 de Maio de 2011**. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução no 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente-CONAMA. Diário Oficial da União, n. 92, de 16 de maio de 2011, 89 p.

CONTE, L. O.; SCHENONE, A. V.; ALFANO, O. M. Photo-Fenton degradation of the herbicide 2, 4-D in aqueous medium at pH conditions close to neutrality. **Journal of Environmental Management**, London, v. 170, p. 60-69, 01 abr. 2016.

COSCIONE, A. R.; ANDRADE, J. C.; MAY, G. M. Modelamento estatístico de misturas. **Química Nova**. São Paulo. v. 28, n. 6, p. 1116-1122, 2005. DOI 10.1590/S0100-40422005000600029.

COUTINHO, F. H.; COUTINHO, F. H.; SILVEIRA, C. B.; PINTO, L. H.; SALLOTO, G. R. B.; CARDOSO, A. M.; MARTINS, O. B.; VIEIRA, R. P.; CLEMENTINHO, M. M. Antibiotic resistance is widespread in urban aquatic environments of Rio de Janeiro, **Brazilian Microbial Ecology**, Rio de Janeiro, v. 68, n. 3, p. 441-52, 2014.

DALRYMPLE, O. K.; SILVEIRA, C. B.; PINTO, L. H.; SALLOTO, R. B.; CARDOSO, A. M.; MARTINS, O. B.; VIEIRA, R. P.; CLEMENTINO, M. M. A review of the mechanisms and modeling of photocatalytic disinfection. **Applied Catalysis B: environmental**, Amsterdam, v. 98, n. 1-2, p. 27-38, 2010.

DAUGHTON, C. G.; RUHOY, I. S. Green pharmacy and pharmEcovigilance: prescribing and the planet. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, Oxon, v. 4, n. 2, p. 211-232, 2011.

DAUGHTON, C. G.; TERNES, T. A. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change? **Environmental Health Perspectives**, New York, v. 107, n. 6, p. 907-938, 1999.

DE LUCA, A.; DANTAS, R. F.; ESPLUGAS, S. Assessment of iron chelates efficiency for photo-Fenton at neutral pH. **Water Research**, Oxford, v. 61, p. 232-242, 2014.

DEJAEGHER, B.; VANDER HEYDEN, Y. Experimental designs and their recent advances in set-up, data interpretation, and analytical applications. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Amsterdam. v. 56, n. 2, p. 141-158, 10 set. 2011.

DIAS I. N.; SOUZA, B. S.; PEREIRA, J. H. O. S.; MOREIRA, F. C.; DEZOTTI, M.; BOAVENTURA, R. A. R. B.; VILAR, V. J. P. Enhancement of the photo-Fenton reaction at near neutral pH through the use of ferrioxalate complexes: a case study on trimethoprim and sulfamethoxazole antibiotics removal from aqueous solutions. **Chemical Engineering Journal**, Lausanne, v. 247, p. 302-313, Jul. 2014.

DIAS, I. N.; SOUZA, B. S.; PEREIRA, J. H. O. S.; MOREIRA, F. C.; DEZOTTI, M.; BOAVENTURA, A. R.; VILAR, V. J. P. Enhancement of the photo-Fenton reaction at near neutral pH through the use of ferrioxalate complexes: a case study on trimethoprim and sulfamethoxazole antibiotics removal from aqueous solutions. **Chemical Engineering Journal**, Lausanne, v. 247, p. 302-313, 01 Jul. 2014. DOI [10.1016/j.cej.2014.03.020](https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.03.020).

DIAS, I. N.; SOUZA, B. S.; PEREIRA, J. H. O. S.; MOREIRA, F. C.; DEZOTTI, M.; BOAVENTURA, R. A. R.; VILAR, V. J. P. Enhancement of the photo-Fenton reaction at near neutral pH through the use of ferrioxalate complexes: a case study on trimethoprim and sulfamethoxazole antibiotics removal from aqueous solutions. **Chemical Engineering Journal**, Lausanne, v. 247, p. 302-313, 2014. DOI: 10.1016/j.cej.2014.03.020.

DÍAZ-CRUZ, M. S.; ALDA, M. J. L.; BARCELÓ, D. Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, Oxon, v. 22, n. 6, p. 340-351, jun. 2003.

DONG, H.; YUAN, X.; WANG, W.; QIANG, Z. Occurrence and removal of antibiotics in ecological and conventional wastewater treatment processes: a field study. **Journal of Environmental Management**, London, v. 178, p. 11-19, 2016.

DUEÑAS, M.; DUEÑAS, M.; MUNDUATE, A.; PEREA, A.; IRASTORSA, A. Exopolysaccharide production by *Pediococcus damnosus* 2.6 in a semidefined medium under different growth conditions. **International Journal of Food Microbiology**, Amsterdam. v. 87, n. 1-2, p. 113-120, 2003.

ELMOLLA, E. S.; CHAUDHURI, M. Comparison of different advanced oxidation processes for treatment of antibiotic aqueous solution. **Desalination**, Amsterdam., v. 256, n. 1-3, p. 43-47, 2010b. DOI [10.1016/j.desal.2010.02.019](https://doi.org/10.1016/j.desal.2010.02.019).

ELMOLLA, E. S.; CHAUDHURI, M. Degradation of the antibiotics amoxicillin, ampicillin and cloxacillin in aqueous solution by the photo-Fenton process. **Journal of hazardous materials**, Amsterdam, v. 172, n. 2-3, p. 1476-1481, 2009c.

ELMOLLA, E. S.; CHAUDHURI, M. Improvement of biodegradability of synthetic amoxicillin wastewater by photo-Fenton process. **World Applied Science Journal**. Spain. v. 5, p. 53-58, 2009b. Disponível em :< <http://eprints.utp.edu.my/2630/>>. Acesso em: 5 mar. 2021.

ELMOLLA, E. S.; CHAUDHURI, M. Photocatalytic degradation of amoxicillin, ampicillin and cloxacillin antibiotics in aqueous solution using UV/TiO₂ and UV/H₂O₂/TiO₂ photocatalysis. **Desalination**, Amsterdam. v. 252, n. 1-3, p. 46-52, 2010a. Disponível em:< <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0011916409012788>>. Acesso em: 10 fev. 2021.

ELMOLLA, E.; CHAUDHURI, M. Optimization of Fenton process for treatment of amoxicillin, ampicillin and cloxacillin antibiotics in aqueous solution. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam. v. 170, n. 2-3, p. 666-672, 2009a. DOI [10.1016/j.jhazmat.2009.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.05.013).

EL-SHABOURY, S. R.; SALEH, G. A.; MOHAMED, F. A.; RAGEH, A. H. Analysis of cephalosporin antibiotics. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Amsterdam, v. 45, n. 1, p. 1-19, 2007.

EMMANUEL, E.; PERRODIN, Y.; KECK, G.; BLANCHARD, J. M.; VERMANDE, P. Ecotoxicological risk assessment of hospital wastewater: a proposed framework for raw effluents discharging into urban sewer network. **Journal Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 117, n. 1, p. 1-11, 2005.

- ESBENSEN, K. H.; ESBENSEN, K. W.; GUYOT, D.; WESTAD, F.; HOUMOLLER, L. **P. Multivariate data analysis - in practice**: an introduction to multivariate data analysis and experimental design. 5. ed. Oslo: Camo Process, 2002, p.598.
- ESCHER, I.; BAUMGARTNER, R.; KOLLER, M.; TREYER.; LIENERT, J.; McARDELL, C. S. Environmental toxicology and risk assessment of pharmaceuticals from hospital wastewater. **Water Research**, Oxford, v. 45, n. 1, p. 75-92, 2011.
- ESTRADA-ARRIAGA, E. B.; ZEPEDA-AVILES, J. A.; GARCÍA-SÁNCHEZ, L. Post-treatment of real oil refinery effluent with high 123 concentration of phenols using photo-ferrioxalate and Fenton's reactions with membrane process step. **Chemical Engineering Journal**, Lausanne, v. 285, p. 508-516, 2016.
- FEIER, B.; GUI, A.; CRISTEA, C.; SANDULESCU, R. Electrochemical determination of cephalosporins using a bare boron-doped diamond electrode. **Analytica Chimica Acta**, v. 11, n. 976, p.25-34, jul. 2017.
- FIORENTINO, A. ESTEBAN, A.; GARRIDO-CARDENAS, J. A.; KOWALSKA, K.; RIZZO, L.; AGUERRA, A.; PÉRES, J. A. S. Effect of solar photo-Fenton process in raceway pond reactors at neutral pH on antibiotic resistance determinants in secondary treated urban wastewater. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 378, p. 120737, 2019. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2019.06.014.
- FRÉDÉRIC, O.; YVES, P. Pharmaceuticals in hospital wastewater: their ecotoxicity and contribution to the environmental hazard of the effluent. **Chemosphere**, Oxford, v. 151, p. 31-39, 2014.
- GABRIELSSON, J.; LINDBERG, N.-O.; LUNDSTEDT, T. Multivariate methods in pharmaceutical applications. **Journal of Chemometrics**, Hoboken, v. 16, p. 141-160, 2002.
- GALDÁMEZ, E. V. C.; CARPINETTI, L. C. R. Aplicação das técnicas de planejamento e análise de experimentos no processo de fabricação de produtos plásticos. **Gestão e Produção**, v. 11, n. 1, p. 121-134, 2004. DOI 10.1590/S0104-530X2004000100011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/gp/a/PPRKZZf4NP3sWzLdwQ8gcn/?lang=pt>>. Acesso em: 5 jan. 022.
- GALETAKIS, M.; RAKA, S. Utilization of limestone dust for artificial stone production: an experimental approach. **Minerals Engineering**, Oxford, v. 17, n. 2, p. 355-357, 2004.
- GARCÍA-REY, C.; MARTÍN-HERRERO, J. E.; BAQUERO, F. Antibiotic consumption and generation of resistance in *Streptococcus pneumoniae*: the paradoxical impact of quinolones in a complex selective landscape. **Clinical Microbiology and Infection**, Oxon, v. 12, p. 55-66, 2006.
- GAUTAMA, A. K.; KUMARB, S.; SABUMON, P. C. Preliminary study of physico-chemical treatment options for hospital wastewater. **Journal of Environmental Management**. London, v. 83, n. 3, p. 298–306, 2007.
- GIRALDO-AGUIRRE, A. L.; SENA-GALVIS, E. A.; ERAZO-ERAZO, E.; SILVA-AGREDO, J.; GIRALDO, H.; FLOREZ-COSTA, O. A.; TORRES-PALMA, R. A. Removal

of β -lactam antibiotics from pharmaceutical wastewaters using photo-Fenton process at near-neutral pH. **Environmental Science and Pollution Research**, Hildemberg, v. 25, n. 21, p. 20293-20303, 2018.

GODDARD, A. F.; JESSA, M. J.; BARRETT, D. A.; IDSTRON, J. P. CEDERBERG, C.; SPILLER. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin in human gastric juice. **Gastroenterology**, Filadelfa, v. 111, n. 2, p. 358-367, 01 1996. DOI 10.1053/gast.1996.v111.pm8690200.

GOZLAN, I.; ROTSTEIN, A.; AVISAR, D. Amoxicillin-degradation products formed under controlled environmental conditions: Identification and determination in the aquatic environment. **Chemosphere**, Oxford, v. 91, n. 7, p. 985-992, 2013.

GRASSI, M. T. Águas no planeta terra. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, p. 31-40, maio 2001. Edição especial.

GROS, M.; RODRÍGUEZ-MOZAZ, S.; BARCELÓ, D. Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A, Amsterdam**, v. 1292, n. 0, p. 173-188, 2013.

GUEDES, A. M. F. M.; MADEIRA, L. M. P.; BOAVENTURA, R. A. R.; COSTA, C. A. V. Fenton oxidation of cork cooking wastewater—overall kinetic analysis. **Water Research**, Oxford, v. 37, n. 13, p. 3061-3069, 2003.

GUERRA, M. M. H.; ALBEROLA, I. O.; RODRIGUEZ, S. M.; LOPES, A. A.; MERINO, A. A.; ALONSO, J. M. Q. Oxidation mechanisms of amoxicillin and paracetamol in the photo-Fenton solar process. **Water research**, Oxford, v. 156, p. 232-240, 2019. DOI 10.1016/j.watres.2019.02.055.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. DOI 10.1590/S0100-40422010000300035.

GULKOWSKA, A.; LEUNG, H. W.; SO, M. K.; TANIYASU, S.; YAMASHITA, N.; YEUNG, L. W. Y.; RICHARDSON, A. P.; GIESY, J. P.; LAM, P. K. S. Removal of antibiotics from wastewater by sewage treatment facilities in Hong Kong and Shenzhen, China. **Water Research**, Oxford, v. 42, n. 1-2, p. 395-403, 2008.

GUO, K.; WU, Z.; FANG, J. UV-based advanced oxidation process for the treatment of pharmaceuticals and personal care products. DOI: [10.1016/B978-0-12-813561-7.00010-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813561-7.00010-9). In: HERNÁNDEZ-MALDONADO, A. J.; BLANEY, L. (ed.). **Contaminants of emerging concern in water and wastewater**. Oxônia: Butterworth-Heinemann, 2020. p. 367-408. DOI: [10.1016/C2016-0-05074-X](https://doi.org/10.1016/C2016-0-05074-X).

GURKAN, Y.Y.; GURKAN, Y. Y.; TURKTEN, N.; HATIPOGLU, A.; CINAR, ZEKIYE. Photocatalytic degradation of cefazolin over N-doped TiO₂ under UV and sunlight irradiation: Prediction of the reaction paths via conceptual DFT. **Chemical Engineering Journal**, Lausanne, v. 184, p. 113–124, 2012.

HALLING-SØRENSEN, B. N. N. S.; NIELSEN, S. N.; LANZKY, P. F.; INGERSLEV, F.; LUTZHOTF, H. C. H.; JORGENSEN, S. E. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment-A review. **Chemosphere**, Oxford, v. 36, n. 2, p. 357-393, 1998.

HERNANDO, M. D.; HERNANDO, M. D.; MEZCUA, M.; FERNANDEZ-ALBA, A. R.; BARCELO, D. Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. **Talanta**, Amsterdam. v. 69, n. 2, p. 334-342, 2006.

HILLER, C. X.; HUBNER, U.; FAJNOROVA, S.; SCHWARTS, DREWES, J. E. Antibiotic microbial resistance (AMR) removal efficiencies by conventional and advanced wastewater treatment processes: A review. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 685, p. 596-608, 2019. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.05.315.

HIRSCHA, R.; TERNES, T.; HABERER, K.; KRATZ, KARL-LUDWIG. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. **Science of the Total Environment**. Amsterdam, v. 225, n. 1-2, p. 109-118, 1999.

HOMEM, V. M. F. C. **Tecnologias alternativas de remoção de antibióticos de águas contaminadas**. 2011. Tese (Doutorado em Engenharia do Ambiente) - Faculdade de Engenharia, Universidade do Porto, Porto, 2011.

HUABER, M. M.; HUBER, M. M.; CANONICA, S.; PARK, G. Y.; GUNTEN, UV. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes. **Environmental Science & Technology**, Washington, v. 37, n. 5, p. 1016-24, 2003.

IQVIA, Institute for Human Data Science. The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023: Forecasts and Areas to Watch **IQVIA.com**, EUA. 29 jan. 2019.

ISMAIL, A. A.; EL-MIDANY, A.; IBRAHIM, I. A.; MATSUNADA, H. Heavy metal removal using SiO₂-TiO₂ binary oxide: experimental design approach. **Adsorption-Journal of the International Adsorption Society**, New York, v. 14, n. 1, p. 21-29, 2008.

IWW WATER CENTRE, UMWELTBUNDESAMT (UBA – Agência Federal Alemã de Meio Ambiente). Pharmaceuticals in the Environment – Global Occurrences and Perspectives. **Environmental Toxicology and Chemistry**. Hoboken, v. 35, n. 4, p. 823-835, 2016.

JONSSON, P. **Multivariate Processing of big data**. Suécia: Umea University, 2005. 66 p.

JUNG, Y. J.; KIM, Q. G.; YOON, Y.; KANG, J. W.; HONG, Y. M.; KIM, H. W. Removal of amoxicillin by UV and UV/H₂O₂ processes. **Science of the Total Environment**, Amsterdam v. 420, p. 160-167, 2012. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.12.011.

KADAM, S. S.; MAHADIK, K. R.; BOTHARA, K. G. **Principles of medicinal chemistry** 18. ed. Pune: Nirali Prakashan. 2007. v.1

KANAKARAJU, D.; GLASS, B. D.; OELGEMÖLLER, M. Advanced oxidation process-mediated removal of pharmaceuticals from water: a review. **Journal of Environmental Management**, London, v. 219, p. 189-207, 2018. DOI 10.1016/j.jenvman.2018.04.103.

KARTHICKEYAN, P.; RANJITHKUMAR, V.; LIMA, E. C.; REIS, F. S.; BRUM, I. A. S. Efficient removal of amoxicillin and paracetamol from aqueous solutions using magnetic activated carbon. **Environmental Science and Pollution Research**, Hildenberg, v. 24, n. 6, p. 5918-5932, 2017.

KEMPER, N. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. **Ecological indicators**, Amsterdam v. 8, n. 1, p. 1-13, 2008.

KHAN, G. A.; BERGLUND, B.; KHAN, K. M.; LINDGREN, P.; FICK, J. Occurrence and abundance of antibiotics and resistance genes in rivers, canal and near drug formulation facilities—a study in Pakistan. **PloS one**, São Francisco, v. 8, n. 6, p. e62712, 2013.

KLAMERTH, N.; MALATO, S.; AGUIERA, A.; FERNÁNDEZ-ALBA, A.R.; MAILHO, G. Treatment of municipal wastewater modified plant effluents with modified photo-Fenton as a tertiary treatment for the degradation of micro pollutants and disinfection, **Environmenta Science & Technology**. Washington, n. 46, p. 2885–2892, 2012.

KLATTE, S.; SCHAEFER, H.-C.; HEMPEL, M. Pharmaceuticals in the environment – A short review on options to minimize the exposure of humans, animals and ecosystems. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, Amsterdam, v. 5, p. 61-66, 2017.

KOLPIN, D. W.; FURLONG, E. T.; MEYER, M. T.; THURMAN, E. M.; ZAUGG, S. D.; BARBER, L. B.; BUXTON, H. T. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999–2000: A national reconnaissance. **Environmental science & technology**, Washington, v. 36, n. 6, p. 1202-1211, 2002.

KORDESTANI, B.; TAKDASTAN, A.; YENGEJEH, R. J.; NEISI, A. K. Photo-Fenton oxidative of pharmaceutical wastewater containing meropenem and ceftriaxone antibiotics: influential factors, feasibility, and biodegradability studies. **Toxin Reviews**. Philadelphia, v. 39, n. 3, p. 292-302, 20 dez. 2018.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, FFAC. **Dicionário Terapêutico**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2008.

KUMAR, A.; RANA, A.; SHARMA, G.; NAUSHAD, M.; DHIMAN, P.; KUMARI, A.; STADLER, F. J. Recent advances in nano-Fenton catalytic degradation of emerging pharmaceutical contaminants. **Journal of Molecular Liquids**, Amsterdam, v. 290, p. 111177, 2019.

KÜMMERER, K. Antibiotics in the aquatic environment – A review – part I. **Chemosphere**, Oxford, v. 75, n. 4, p. 417-434, 2009.

KÜMMERER, K. Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources—a review. **Chemosphere**, Oxford, v. 45, n. 6-7, p. 957-969, 2001.

KUMMERER, K.; AL-AHMAD, A.; MERSCH-SUNDERMANN, V. Biodegradability of some antibiotics, elimination of genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. **Chemosphere**, Oxford, v. 40, p. 701-710, 2000.

KÜMMERER, K.; HENNINGER, A. Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent. **Clinical Microbiology and Infection**, Oxon, v. 9, n. 12, p. 1203-1214, dez. 2003.

LA FARRE, M.; PÉREZ, S.; KANTIANI, L.; BARCELÓ, D. Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, Oxon, v. 27, n. 11, p. 991-1007, 2008.

LASCOWSKI, K.; LASCOWSKI, K. M. S.; GUTH, B. E. C.; MARTINS, F. H. S.; ROCHA, P. D.; IRINO, P. PELAYO, J. S. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in drinking water supplies of north Paraná State, Brazil. **Journal of Applied Microbiology**, Hoboken, v. 114, n. 4, p. 1230-1239, 2013.

LI, X.; LI, X.; SHEN, T.; WANG, D.; YUE, X.; LIU, X.; YANG, Q.; CAO, J.; ZHENG, W.; ZENG, G. Photodegradation of amoxicillin by catalyzed Fe³⁺/H₂O₂ process. **Journal of Environmental Sciences**, Pequim, v. 24, n. 2, p. 269-275, fev. 2012. DOI: 10.1016/S1001-0742(11)60765-1.

LIMA, D. R.; LIMA, E. C.; UMPIERRES, C. S.; THUE, P. S.; EL-CHAGHABY, G. A.; SILVA, R. S.; PAVAN, F. A.; DIAS, S. L. P.; BIRON, C. Removal of amoxicillin from simulated hospital effluents by adsorption using activated carbons prepared from capsules of cashew of Para. **Environmental Science and Pollution Research**, Hildemberg, v. 26, n. 16, p. 16396-16408, 2019.

LIN, A.Y.C.; TSAI, Y. T. Occurrence of pharmaceuticals in Taiwan's surface waters: impact of waste streams from hospitals and pharmaceutical production facilities. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 407, p. 3793–802, 2009.

LISSEMORE, L.; LISSEMORE, L.; HAO, C.; YANG, P.; SIBLEY, P. K.; MABURY, S.; SOLOMON, K. R. An exposure assessment for selected pharmaceuticals within a watershed in Southern Ontario. **Chemosphere**. Oxford, v. 64, n. 5, p. 717-729, Jul. 2006.

OCATELLI, M.; SODRÉ, F.; JARDIM, W. Determination of Antibiotics in Brazilian Surface Waters Using Liquid Chromatography–Electrospray Tandem Mass Spectrometry. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, New York, v. 60, n. 3, p. 385-393, 2011.

LOUREIRO, R. J.; LOUREIRO, R. J.; ROQUE, F.; RODRIGUES, A. R.; HERDEIRO, M. T.; ELMANO RAMALHEIRA, E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, Barcelona. v. 34, n.1, p. 77–84, jan./abr. 2016.

MACHADO, O. O.; MACHADO, O. V. O.; PATROCÍNIO, M. C. A. P.; MEDEIROS, M. S.; BANDEIRA, T. J. P. **Antimicrobianos Revisão Geral**. Fortaleza: Ed. Unichristus, 2019.

MADIKIZELA, L. M.; TAVENGWAB, N. T.; CHIMUKA, L. Status of pharmaceuticals in African water bodies: Occurrence, removal and analytical methods. **Journal of Environmental Management**, London, v. 193, p. 211-220, 2017.

MARCELINO, R. B. P.; LEÃO, M. M. D.; LAGO, R. M.; AMORIM, C.C. Multistage ozone and biological treatment system for real wastewater containing antibiotics. **Journal of Environmental Management**, London, v. 195, p. 110-116, 2017.

MARCELINO, R. B. P.; QUEIROZ, M. T. A.; AMORIM, C. C. Solar energy for wastewater treatment: review of international technologies and their applicability in Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, Hildemberg, v. 22, p. 762-773, 2015. DOI 10.1007/s11356-014-3033-2. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-014-3033-2>>. Acesso em: 12 set. 2020.

MARCHETTI, M. D.; AZEVEDO, E. B. Degradation of NSAIDs by optimized photo-Fenton process using UV-LEDs at near-neutral pH. **Journal of Water Process Engineering**, Amsterdãam. V. 35, p. 101171, jun. 2020.

MARTINS, V. V.; MARTINS,, V. V.; ZANETTI, M. O. B; PITONDO-SILVA, A.; STEHLING, E. G. Aquatic environments polluted with antibiotics and heavy metals: A human health hazard. **Environmental Science and Pollution Research**, Switzerland,v. 21, p. 5873-5878, 22 jan. 2014.

MCKINNON, K. I. M. Convergence of the Nelder-Mead simplex method to a nonstationary point. **SIAM Journal on Optimizatio**, Philadelphia. v. 9, n. 1, p. 148–158, 1998.

MICHAEL, I.; MICHAEL, I.; HAPESHI, E.; MICHAEL, C.; VARELA, A. R.; KYRIAKOU, S.; MANAIA, C. M.; FATA-KASSINOS, R. Solar photo-Fenton process on the abatement of antibiotics at a pilot scale: degradation kinetics, ecotoxicity and phytotoxicity assessment and removal of antibiotic resistant enterococci. **Water research**, Oxford, v. 46, n. 17, p. 5621-5634, 01 nov. 2012.

MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE (MMA). ÁGUA: um recurso cada vez mais ameaçado. Brasília, p. 25-40, 2016.

MIRALLES-CUEVAS, S.; OLLER, I.; PÉREZ, J.A.S.; MALATO, S *et al.* Application of solar photo-Fenton at circumneutral pH to nanofiltration concentrates for removal of pharmaceuticals in MWTP effluents. **Environmental Science and Pollution Research**, Hildemberg, v. 22, n. 2, p. 846-855, 2015.

MIRALLES-CUEVAS, S.; OLLER, I.; PÉREZ, J.A.S.; MALATO, S. Removal of pharmaceuticals from MWTP effluent by nanofiltration and solarphoto-Fenton using two different iron complexes at neutral pH, **Water Research**. Oxford, n. 64, p.23–31, 2014.

MOMPELAT, S.; LE BOT, B.; THOMAS, O. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. **Environment International**, Oxford, v. 35, n. 5, p. 803-814, jul. 2009.

MONTAGNER, C. C.; Sodré, F. F.; Acayaba, F. D.; Vidal, C.; Campestrini, I.; Locatelli, M. A.; Pescara, I. C.; Albuquerque, A. F.; Umbuzeiro, G. A.; Jardim, W. F. Ten years-snapshot of the occurrence of emerging contaminants in drinking, surface and ground waters and wastewaters from São Paulo State, Brazil. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 614-632, mar. 2019. DOI 10.21577/0103-5053.20180232.: Disponível em :< <https://www.scielo.br/j/jbchs/a/69dD496TQVnPT9RkpQbJdFk/?lang=en>>. Acesso em: 8 out. 2020.

MYERS, R. H.; MONTGOMERY, D. C.; ANDERSON-COOK, C. M. Response surface methodology: process and product optimization using designed experiments. 4. Ed. New York: wiley, 2016.

MONTGOMERY, D. C. **Introduction to statistical quality control**. 7. Ed. New York: John Wiley, 2012.

MONTAGNER, C. C.; VIDAL, C.; ACAYABAB, R. D. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. **Química Nova**, São Paulo, v. 40, n. 9, p. 1094-1110, set. 2017.

MONTES, P.; BREMNER, T. W.; LISTER, D. H. Influence of calcium nitrite inhibitor and crack width on corrosion of steel in high performance concrete subjected to a simulated marine environment. **Cement and Concrete Composites**, Oxon, v. 26, n. 3, p. 243-253, abr. 2004.

MONTGOMERY, D. C. **Design and analysis of experiments**. 4. ed. Hoboken: John Wiley 1997. p.651.

MONTOYA-RODRÍGUEZ, D. M.; MONTOYA-RODRIGUES, D. M.; ÁVILA-TORRES, Y.; SENA-GALVIS, E.; TORRES-PALMA, R. A. Data on treatment of nafcillin and ampicillin antibiotics in water by sonochemistry. **Data in brief**, Amsterdam v. 29, p. 105361, 2020. DOI: [10.1016/j.dib.2020.105361](https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.105361).

MYERS, R.; MONTGOMERY, D.; ANDERSON-COOK, C. M. **Response Surface Methodology**. 4. ed. Nova Jersey: John Wiley, 2016. p.858

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). PubChem Compound Summary for CID 47965, Cefadroxil. c2020a.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). PubChem Compound Summary for CID 5479530, Ceftriaxone. c2020b.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). PubChem Compound Summary for CID 33613, Amoxicillin. c2020c.

NOGUEIRA, A. A.; SOUZA, B. M.; DEZOTTI, M. W. C.; BOAVENTURA, R. A. R.; VILAR, V. J. P. Ferrioxalate complexes as strategy to drive a photo-FENTON reaction at mild pH conditions: a case study on levofloxacin oxidation. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: chemistry**, Lausanne, v. 345, p. 109-123, 01 ago. 2017.

NOGUEIRA, R. F. P. *et al.* Fundamentos e aplicações ambientais dos processos Fenton e Foto-Fenton. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, p. 400-408, mar./abr. 2007.

OHNO, M.; OHNO, M.; OTSUKA, M.; OKAMOTO, Y.; YAGISAWA, M.; KONDO, S. Antibiotics, 1. General. *In*: ULLMANN, F. (ed.) **Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry**. Weinheim: VCH 2011. E-book.

OPPENLÄNDER, T. **Photochemical Purification of Water and Air** - advanced oxidation processes (aops): principles, reaction mechanisms, reactor concepts. Weinheim: John Wiley, 2003.

PALOMARES-REYNA, D.; CARRERA-CRESPO, J. E.; SOSA-RODRIGUEZ, F. S.; ROMERO-IBARRA, I. C.; CASTANEDA-GALVAN, A. A.; MORALES-GARCIA, S. S.; VAZQUEZ-ARENAS, J. Degradation of cefadroxil by photoelectrocatalytic ozonation under visible-light irradiation and single processes. **Journal of Photochemistry and Photobiology A-chemistry**. Lausanne, v. 431, n. 113995, 2022.

PAPIĆ, S.; PAPIĆ, S.; VUJEVIĆ, D.; KOPRIVANAC, N.; SINKO, D. Decolourization and mineralization of commercial reactive dyes by using homogeneous and heterogeneous Fenton and UV/Fenton processes. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 164, n. 2-3, p. 1137-1145, 2009.

PAROLIN, F.; NASCIMENTO, U. M.; AZEVEDO, E. B. Microwave-enhanced UV/H₂O₂ degradation of an azo dye (tartrazine): optimization, colour removal, mineralization and ecotoxicity. **Environmental technology**, Oxon, v. 34, n. 10, p. 1247-1253, 2013. DOI 10.1080/09593330.2012.744431.

PATEL, N.; KHAN, M. A. A.; SHAHANE, S.; RAI, D.; CHAUHAN, D.; KANT.; CHAUDHARY, V. K. Emerging Pollutants in Aquatic Environment: Source, Effect, and Challenges in Biomonitoring and Bioremediation - A Review. **Pollution**, Teerã, v. 6, n. 1, p. 99-113, 2020.

PEREIRA FILHO, E. **Planejamento fatorial em química**: maximizando a obtenção de resultados. São Carlos: Edufscar, 2015. p. 9-12.

PEREIRA, J. H. O. S.; REIS, A. C.; NUNES, O. C.; BORGES, M. T.; VILAR, J. P. V.; BO-AVENTURA, R. A.R. Assessment of solar driven TiO₂-assisted photocatalysis efficiency on amoxicillin degradation. **Environmental Science and Pollution Research**, Hildemberg, v. 21, n. 2, p. 1292-1303, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23900954/>>. Acesso em: 18 mai. 2020,

PERINI, J. A. L.; TONETTI, A. L.; VIDAL, C.; MONTAGNER, C. C.; NOQUEIRA, R. F. P. Simultaneous degradation of ciprofloxacin, amoxicillin, sulfathiazole and sulfamethazine, and disinfection of hospital effluent after biological treatment via photo-Fenton process under ultraviolet germicidal irradiation. **Applied Catalysis B: environmental**, Amsterdam, v. 224, p. 761-771, 2018. DOI: [10.1016/j.apcatb.2017.11.021](https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2017.11.021).

PINTO, C. F.; ANTONELLI, R.; ARAÚJO, K. S.; FORNAZARI, A. L. T.; FERNANDES, D. M.; GRANATO, A. C.; AZEVEDO, E. B.; MALPASS, G. R. P. Experimental-design-

guided approach for the removal of atrazine by sono-electrochemical-UV-chlorine techniques. **Environmental Technology**, Oxon, v. 40, n. 4, p. 430-440, 2019.

PROIA, L.; OSORIO, V.; PERES, S.; BARCELO, D.; SCHWARTS, T.; AMALFITANO, S.; FAZI, S.; RAMANI, A. M.; SABATER, S. Response of biofilm bacterial communities to antibiotic pollutants in a Mediterranean river. **Chemosphere**, Oxford, v. 92, n. 9, p. 1126-1135, 2013.

PUDDOO, H.; NITHYANANDAM, R.; NGUYENHUYNH, T. Degradation of the antibiotic ceftriaxone by fenton oxidation process and compound analysis. **Journal of Physical Science**, Pulau Pinang, v. 28, n. 3, p. 95-114, 2017.

PULICHARLA, R. **Futuro e degradação da clorotetraciclina em águas residuais e lodo de ajuda à água residualde processos híbridos avançados de bio/oxidação**. 2017. Tese (Doutorado em Ciências da Água) - Faculdade de Engenharia, Universidade de Quebec, Quebec, 2017.

QUAND-MEME, G. C.; QUAND-MEME, G.C.; THIERY AUGUSTE, A.F. ; MARIE HÉLÈNE, L.E.; MOHAMED, B.; PLACIDE, I. SANOGO, S.S.; OUATTARA, L. Electrooxidation of ceftriaxone in its commercial formulation on boron doped diamond anode. **Journal of Advanced Electrochemistry**, Tamilnadu, v. 2, n. 2, p. 85-88, 2016.

QUINTILES IMS INSTITUTE. Outlook for Global Medicines through 2021: Balancing Cost and Value. **Report, Quintiles IMS Institute, Parsippany, NJ**. Parsippany, 2016.

RAMÍREZ-FRANCO, J. H.; GALEANO, L.-A.; VICENTE, M.-A. Fly ash as photo-Fenton catalyst for the degradation of amoxicillin. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, Oxford, v. 7, n. 5, p. 103274, out. 2019.

REDE, D.; SANTOS, L. H. M. L. M.; RAMOS, S.; OLIVA, F.; ANTÃO, C.; SOUSA, S. R.; DELERUE-MATOS, C.; D. Individual and mixture toxicity evaluation of three pharmaceuticals to the germination and growth of *Lactuca sativa* seeds. **Science of the total environment**, Amsterdam, v. 673, p. 102-109, 10 Jul. 2019.

RIBEIRO, A. R.; SURES, B.; SCHMIDT, T. C. Cephalosporin antibiotics in the aquatic environment: A critical review of occurrence, fate, ecotoxicity and removal technologies. **Environmental Pollution**. Oxon, v. 241, p. 1153-1166, out. 2018.

RIENZIE, R.; RAMANAYAKA, S.; ADASSOORIYA, N. M. Nanotechnology applications for the removal of environmental contaminants from pharmaceuticals and personal care products. *In*: PRASAD, M. N. V.; VITHANAGE, M.; KAPLEY, A. (Ed). **Pharmaceuticals and personal care products: waste management and treatment technology**. Oxônia: Butterworth-Heinemann, 2019. p. 279-296.

RODRIGUES, C. S. D.; MADEIRA, L. M.; BOAVENTURA, R. A. R. Optimization of the azo dye Procion Red H-EXL degradation by Fenton's reagent using experimental design. **Journal of hazardous materials**, Amsterdã. v. 164, n. 2-3, p. 987-994, 2009.

RODRÍGUEZ-CHUECA, J.; POLO-LÓPEZ, M.I.; MOSTEO, R.; ORMAD, M.P. FERNÁNDEZ-IBÁÑEZ, P. Disinfection of real and simulated urban wastewater effluents using a mild

solar photoFenton. **Applied Catalysis B: environmental**. Amsterdam, v. 150, p. 619-629, 2014.

SAFARZADEH-AMIRI, A.; BOLTON, J. R.; CARTER, S. R. Ferrioxalate-mediated solar-degradation of organic contaminants in water. **Solar Energy**, Oxford, v. 56, n. 5, p. 439-444, 1996.

SARMAH, A. K.; MEYER, M. T.; BOXALL, A. B. A. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. **Chemosphere**, Oxford, v. 65, n. 5, p. 725–759, 2006.

SAUCIER, C.; KARTHICKEYAN, P.; RANJITHKUMAR, V.; LIMA, E. C.; REIS, G. S.; BRUM, I. A. S. Efficient removal of amoxicillin and paracetamol from aqueous solutions using magnetic activated carbon. **Environmental Science and Pollution Research**, Hildem-berg, v. 24, n. 6, p. 5918-5932, 2017.

SAUCIER, C.; ADEBAYO, M. A.; LIMA, E. C.; CATALUÑA, R.; THUE, P. S.; PROLA, L. D.T.; PUCHANA-ROSETO M. J.; MACHADO, F. M.; PAVAN, F. A.; DOTTO, G. Micro-wave-assisted activated carbon from cocoa shell as adsorbent for removal of sodium diclofenac and nimesulide from aqueous effluents. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 289, p. 18-27, 2015.

SEGATTO, B. A. M. **Desenvolvimento e validação de métodos analíticos sustentáveis e triagem para modelo de estudo de polimorfos de cefadroxila monoidratada em cápsulas**. 2019. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2019.

SHARP, W. G.; HARGROVE, D. S. Emotional expression and modality: an analysis of affective arousal and linguistic output in a computer vs. paper paradigm. **Computers in Human Behavior**, Oxford, v. 20, n. 4, p. 461-475, Jul. 2004.

SINGH, V.; PANDEY, B.; SUTHAR, S. Phytotoxicity of amoxicillin to the duckweed *Spirodela polyrhiza*: Growth, oxidative stress, biochemical traits and antibiotic degradation. **Chemosphere**, Oxford, v. 201, p. 492–502, 2018.

SILVA, C. G. A.; COLLINS, C. H. Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, n. 4, p. 665- 676, 2011. DOI 10.1590/S0100-40422011000400020.

SILVA, J. G. C. **Estatística experimental: planejamento de experimentos**, Pelotas, RS: UFPEL, 511p. 2007.

SILVA, V. H. O. **Avaliação da toxicidade e da degradação do fármaco cloridrato de fluoxetina, em solução aquosa e em mistura com esgoto doméstico, empregando irradiação com feixe de elétrons**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências). Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

SIM, W. J.; SIMA, WON-JIN.; LEE, J. W.; LEE, E. S.; SHIN, S. K.; HWANG, S. R. OH, J. E. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock

farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. **Chemosphere**, Oxford, v. 82, n. 2, p. 179-186, 2011.

SKARTLAND, L. K.; MJØS, S. A.; GRUNG, B. Experimental designs for modeling retention patterns and separation efficiency in analysis of fatty acid methyl esters by gas chromatography–mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1218, n. 38, p. 6823-6831, 23 set. 2011.

SOARES, P. A.; SOARES, P. A.; BATALHA, M.; SOUZA, S. M. A. G.; BOAVENTURA, R. A. A.; VILAR, V. J. P. Enhancement of a solar photo-Fenton reaction with ferric-organic ligands for the treatment of acrylic-textile dyeing wastewater. **Journal of Environmental Management**, London, v. 152, p. 120-131, 2015.

SOUZA, B. M.; DEZOTTI, M. W. C.; BOAVENTURA, R. A. R.; VILAR, V. J. P. Intensification of a solar photo-Fenton reaction at near neutral pH with ferrioxalate complexes: A case study on diclofenac removal from aqueous solutions. **Chemical Engineering Journal**, Lausanne, v. 256, p. 448-457, 2014.

SOUZA, D. M. **Drogas anticâncer em efluente hospitalar: método, ocorrência, avaliação preliminar de risco, degradação por fotólise e ozonização**. 2018. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2018.

SUDHA, T.; DIVYA, G.; SUJARITHA, J. DURAIMURUGAN, P. Review of experimental design in analytical chemistry. **Journal of Pharmaceutical Research**, Gurgaon, v. 7, n. 8, 31 ago. 2017.

TEIXEIRA, B. A. P. C.; JARDIM, F. W. **Processos oxidativos avançados: conceitos teóricos**. Caderno temático. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, ago. 2004. v.3

TROJANOWICZ, M.; TROJANOWICZ, M.; BOJANOWSKA-CZAJKA, A.; BARTOSIEWICZ, I.; KULISA, K. Advanced oxidation/reduction processes treatment for aqueous perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS)—a review of recent advances. **Chemical Engineering Journal**, Lausanne, v. 336, p. 170-199, 2018.

TROJANOWICZ, M.; BOJANOWSKA-CZAJKA, A.; BARTOSIEWICZ, I.; KULISA, K. Advanced oxidation/reduction processes treatment for aqueous perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) – a review of recent advances. **Chemical Engineering Journal**, Lausanne, v. 336, p. 170-199, 2018

TROVO, A. G.; NOGUEIRA, R. F. P.; AGÜERA, A.; FERNANDEZ-ALBA, A. R.; MALATO, S. Degradation of the antibiotic amoxicillin by photo-Fenton process—chemical and toxicological assessment. **Water Research**, Oxford, v. 45, n. 3, p. 1394-1402, 2011. DOI 10.1016/j.watres.2010.10.029.

TROVO, A. G.; MELO, S. A. S.; NOGUEIRA, R. F. P. Photodegradation of the pharmaceuticals amoxicillin, bezafibrate and paracetamol by the photo-Fenton process—application to sewage treatment plant effluent. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: chemistry**, Lausanne, v. 198, n. 2-3, p. 215-220, 15 ago. 2008.

TROVÓ, A.G., MELO, S.A.S., NOGUEIRA, R.F.P., 2008. Photodegradation of the pharmaceuticals amoxicillin, bezafibrate and paracetamol by the photo-Fenton process –application to sewage treatment plant effluent. **Journal Photochemistry Photobiology A**, Lausanne, v.198, p. 215-220, 2008

TROVÓO, A. G.; NOGUEIRA, R. F. P.; AGÜERA, A.; FERNANDEZ-ALBA. R.; MALATO, S. Degradation of the antibiotic amoxicillin by photo-Fenton process—chemical and toxicological assessment. **Water Research**, Oxford, v. 45, n. 3, p. 1394-1402, jan. 2011.

UNESCO. Relatório mundial das Nações Unidas sobre o Desenvolvimento da Água, 2017: Águas residuais: o recurso inexplorado. Programa Mundial de Avaliação da Água da UNESCO. 2009-2017

VASCONCELOS, O. **Degradação do antibiótico amoxicilina em efluente de indústria farmacêutica**. 2011. Dissertação (Mestrado em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

VERLICCHI, P.; GALLETTIA, A.; PETROVIC, M.; BARCELÓB, D. Hospital effluents as a source of emerging pollutants: an overview of micropollutants and sustainable treatment options. **Journal of hydrology**, Amsterdam, v. 389, n. 3-4, p. 416-428, ago. 2010.

VERMA, M.; HARITASH, A. K. Degradation of amoxicillin by Fenton and Fenton-integrated hybrid oxidation processes. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, Oxon, v. 7, n. 1, p. 102886, fev. 2019. DOI: [10.1016/j.jece.2019.102886](https://doi.org/10.1016/j.jece.2019.102886).

VERMA, P.; GUPTA, M.; PARASHER, P. Occurrence and Distribution of Antibiotic Substance in Waste Water from Hospital Effluent. **International Journal of Recent Research and Review**, Maharashtra Índia. v. 4, n. 4, dez. 2017.

VIANNA, V. B.; TÔRRES, A. R.; AZEVEDO, E. B. Degradação de corantes ácidos por processos oxidativos avançados usando um reator com disco rotatório de baixa velocidade. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n. 6, p. 1353-1358, 2008. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/qn/a/kyNzZrh7ZSrP9Tk8X8LDrbG/?lang=pt>>. Acesso em: 23 set. 2020.

VIRKUTYTE, J.; JEGATHEESAN, V.; VARMA, R. S. Visible light activated TiO₂/microcrystalline cellulose nanocatalyst to destroy organic contaminants in water. **Bioresource Technology**, Oxon, v. 113, p. 288-293, jun. 2012.

VON SPERLING, M. **Wastewater characteristics, treatment and disposal**. v. 1. London: IWA Publishing, 2007.

WANG, J.; ZHUAN, R. Degradation of antibiotics by advanced oxidation processes: An overview. **Science of the Total Environment**, Amsterdam v. 701, p. 135023, 20 jan. 2020. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2019.135023](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135023).

WANG, X. H.; LIN, A. Y. C. Phototransformation of Cephalosporin antibiotics in an aqueous environment results in higher toxicity. **Environmental Science & Technology**, Washington, v. 46, n. 22, p. 12417-12426, 2012.

WATKINSON, A.J.; MURBY, E.J.; KOLPIN, D.W.; CONSTANZO, S.D. The occurrence of antibiotics in an urban watershed: from wastewater to drinking water. **Science Total Environment**, Amsterdam, v. 407, p. 2711-2723, 2009.

WILAMOWSKI, J.; PARCZEWSKI, A.; SURMA, M. Synthesis of standards of the most important markers of Leuckart p-methoxymethamphetamine (PMMA): examination of the influence of experimental conditions and a drug diluent on spe/tlc profiling. **Forensic Science International**. Mandsaur, v. 134, n. 2-3, p. 207-213, 08 jul. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation**. Geneva: WHO, 2018. Disponível em <<https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-surveillance-of-antibiotic-consumption>>. Acesso em: 23 Jan. 2021

XU, J.; XU, Y.; WANG, H.; GUO, C.; QIU, H.; HE, Y.; ZHANG, Y.; LI, X.; MENG, W. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant and its effluent-receiving river. **Chemosphere**, Amsterdam, v. 119, p. 1379-1385, Jan. 2015.

XU, W. H.; ZHANG, G.; ZOU, S.; LI, X.; LI, Y. Determination of selected antibiotics in the Victoria Harbour and the Pearl River, South China using high-performance liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Environmental pollution**, Oxon, v. 145, n. 3, p. 672-679, fev. 2007.

YOON, S.; LANDRY, J.; NOUNA, K.; PEPE, W.; WOLD, S. Multivariate process monitoring and early fault detection (MSPC) using PCA and PLS. *In*: National Pharmaceutical Regulatory Agency (NPRA). **Plant Automation and Decision Support Conference**. Texas, 21-24 set. 2003.

YU, X.; TANG, X.; ZUO, J.; ZHANG, M.; CHEN, L.; LI, Z. Distribution and persistence of cephalosporins in cephalosporin producing wastewater using SPE and UPLC-MS/MS method. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 569, p. 23-30, nov. 2016.

YUAN, D.; YUAN, D.; ZHANG, C.; TANG, S.; LI, X.; TANG, J.; RAO, Y.; WANG, Z.; ZHANG, Q. Enhancing CaO₂ fenton-like process by Fe (II)-oxalic acid complexation for organic wastewater treatment. **Water research**, Oxford, v. 163, p. 114861, 15 out. 2019. DOI: [10.1016/j.watres.2019.114861](https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.114861).

ZAKARIA P.; MACKA, M.; FRITZ, J. S.; HADDAD, P. R. Modelling and optimization of the electrokinetic chromatographic separation of mixtures of organic anions and cations using poly (diallyldimethyl-ammonium chloride) and hexanesulfonate as mixed pseudostationary phase. **Electrophoresis**, Hoboken, v. 23, n. 17, p. 2821-2832. 2002.

ZHANG, M.-H.; DONG, H.; ZHAO, L.; WANG, D; MENG, DI. A review on Fenton process for organic wastewater treatment based on optimization perspective. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 670, p. 110-121, 20 jun. 2019. DOI [10.1016/j.scitotenv.2019.03.180](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.180).