

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
ESCOLA DE QUÍMICA

Fellipe Chiara Karraz



PRESENÇA DE ANTIBIÓTICOS EM CORPOS HÍDRICOS:
POTENCIAIS PROBLEMAS E PROCESSOS DE REMOÇÃO

RIO DE JANEIRO
2024

Fellipe Chiara Karraz

Presença de antibióticos em corpos hídricos: potenciais problemas e processos de remoção

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Engenheiro Químico.

Orientadora: Juacyara Carbonelli Campos

Rio de Janeiro

2024

Fellipe Chiara Karraz

Presença de antibióticos em corpos hídricos: potenciais problemas e processos de remoção

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Engenheiro Químico.

Aprovado em 18 de julho de 2024.

Juacyara Carbonelli Campos, D. Sc., Universidade Federal do Rio de Janeiro

Chaline Detoni, D. Sc., Universidade Federal do Rio de Janeiro

Camila Soares Silvestre Toledo, M.Sc., Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro
2024

RESUMO

KARRAZ, Fellipe Chiara. Presença de antibióticos em corpos hídricos: potenciais problemas e processos de remoção. Rio de Janeiro, 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Os antibióticos são fármacos amplamente utilizados mundialmente para combater infecções bacterianas, sendo também utilizados na veterinária. Essas substâncias são frequentemente encontradas na natureza em concentrações que podem causar sérios danos tanto para a saúde humana quanto para o meio ambiente. O presente trabalho apresenta uma revisão sistemática da poluição de corpos hídricos por antibióticos, detalhando quais classes são as mais encontradas ao redor do mundo. Também são discutidos os problemas e desafios que emergem da presença desses contaminantes no ambiente, como o surgimento de microrganismos resistentes. Além disso, alguns processos de tratamento físicos, químicos e biológicos são apresentados para cada uma das classes estudadas, sendo possível verificar quais são os mais eficientes na remoção dos antibióticos dos corpos hídricos. Foi possível perceber, pela pesquisa realizada, que algumas classes, como as sulfonamidas e tetraciclinas, são mais problemáticas que outras, pois são encontradas com mais frequência e, geralmente, numa concentração maior que as outras classes. Também foi possível concluir que tratamentos convencionais, no geral, não são eficazes para remover esses contaminantes dos corpos hídricos, sendo necessário a utilização de processos específicos.

Palavras-chave: tratamento de efluentes; antibióticos; resistência microbiana.

ABSTRACT

KARRAZ, Fellipe Chiara. Presença de antibióticos em corpos hídricos: potenciais problemas e processos de remoção. Rio de Janeiro, 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Antibiotics are pharmaceutical drugs widely used worldwide to combat bacterial infections, and are also used in veterinary medicine. These substances are frequently found in nature in concentrations that can cause serious damage to both human health and the environment. The present work presents a systematic review of the pollution of water bodies by antibiotics, detailing which classes are the most found around the world. It is also discussed the problems and challenges that emerge from the presence of these contaminants in the environment, like the appearance of resistant microorganisms. Furthermore, some physical, chemical and biological treatment processes are presented for each of the classes studied, making it possible to verify which are the most efficient in removing antibiotics from water bodies. It was clear from the research carried out that some classes, such as sulfonamides and tetracyclines, are more problematic than others, as they are found more frequently and, generally, in a higher concentration than the other classes. It was also possible to conclude that conventional treatments are, in general, not effective at removing these contaminants from water bodies, requiring the use of specific processes.

Keywords: wastewater treatment; antibiotics; microbial resistance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.1 - Crescimento do mercado farmacêutico mundial
- Figura 2.1 - Crescimento do mercado farmacêutico brasileiro
- Figura 2.2 - Estrutura química das penicilinas
- Figura 2.3 - Estrutura química das cefalosporinas
- Figura 2.4 - Estrutura química da 6-desoxi-6-dimetiltetraciclina
- Figura 2.5 - Estrutura química da eritromicina
- Figura 2.6 - Estrutura química geral das fluorquinolonas
- Figura 2.7 - Estrutura química geral das sulfonamidas
- Figura 4.1 - Número de publicações por país
- Figura 4.2 - Porcentagem das classes de antibióticos mais relatados na literatura no período 1999 - 2024
- Figura 4.3 - Número de publicações por ano utilizando as palavras-chave “*antibiotic*” “*treatment*” e “*water*” na Base Scopus
- Figura 4.4 - Porcentagem de estudos com cada processo de tratamento

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 - Diretrizes legais relacionadas ao gerenciamento de resíduos sólidos

Tabela 2.1 - Processos mais empregados por tipo de tratamento

Tabela 4.1 - Antibióticos encontrados em águas doces ao redor do mundo

Tabela 4.2 - Processos de tratamento aplicados aos antibióticos β -lactâmicos

Tabela 4.3 - Processos de tratamento aplicados às tetraciclina

Tabela 4.4 - Processos de tratamento aplicados aos macrolídeos

Tabela 4.5 - Processos de tratamento aplicados às fluorquinolonas

Tabela 4.6 - Processos de tratamento aplicados às sulfonamidas

Tabela 4.7 - Vantagens e desvantagens dos processos de tratamento

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PNRS	Política Nacional de Resíduos Sólidos
PNMA	Política Nacional do Meio Ambiente
Sindusfarma	Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo
PENG	Penicilina G
PENV	Penicilina V
AMX	Amoxicilina
DBO	Demanda Bioquímica de Oxigênio
POA	Processos Oxidativos Avançados
S	Semicondutor
VB	Banda de Valência
CB	Banda de Condução
TRH	Tempo de Retenção Hidráulica
UPLC-MS	Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência Acoplada à Espectrometria de Massas
UV	Ultravioleta
MBR	Biorreator com Membrana
RO	Osmose Reversa
NF	Nanofiltração

LISTA DE SÍMBOLOS

Kow Coeficiente de Partição Octanol-Água

e⁻ Elétron

h⁺ Buracos Carregados Positivamente

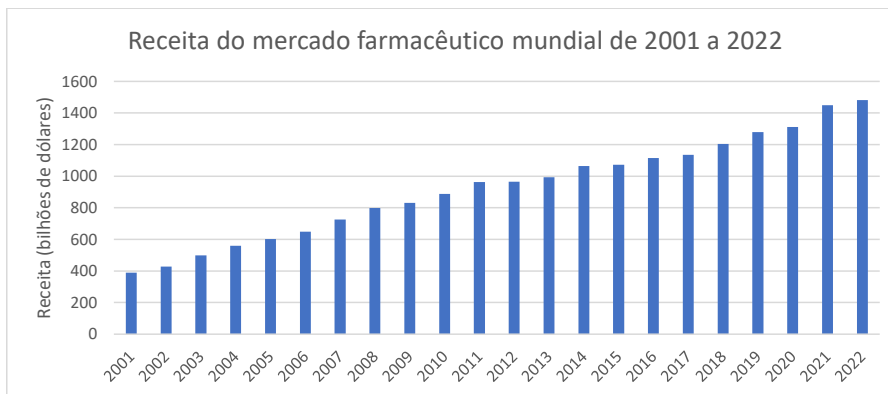
SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 OBJETIVO	13
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1 A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA.....	14
2.2 ANTIBIÓTICOS.....	15
2.3 RESISTÊNCIA MICROBIANA.....	20
2.4 TRATAMENTO DE EFLUENTES.....	21
2.4.1 Lodo Ativado.....	22
2.4.2 Biorreator de Membrana.....	23
2.4.3 Adsorção.....	23
2.4.4 Filtração com Membrana.....	24
2.4.5 Oxidação Fenton.....	24
2.4.6 Ozonização.....	25
2.4.7 Fotocatálise.....	26
3 METODOLOGIA.....	28
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1 PRESENÇA DE ANTIBIÓTICOS EM CORPOS HÍDRICOS.....	29
4.1 MÉTODOS DE REMOÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS.....	34
5 CONCLUSÕES E SUGESTÕES	45
6 REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica é responsável pela produção de medicamentos que previnem, tratam e curam doenças, sendo de extrema importância para a sociedade em geral. Essa indústria surgiu no final do século XIX, como um ramo do setor químico. Até a época da Segunda Guerra Mundial, essa indústria nascente não apresentava as características pelas quais a conhecemos hoje, como investimento pesado em P&D (Pesquisa e Desenvolvimento) e inovação. Durante a guerra, vários programas de fomento ao desenvolvimento da indústria foram criados, em especial nos Estados Unidos e Reino Unido, inicialmente para a produção de antibióticos, e mais tarde em outras áreas terapêuticas (Malerba e Orsenigo, 2015). Desde então a produção farmacêutica vem aumentando constantemente, como resultado de diversos fatores econômicos, políticos e sociais (Figura 1.1).

Figura 1.1 – Crescimento do mercado farmacêutico mundial



Fonte: Elaboração própria a partir de dados do Statista (2023).

Com o crescimento dessa indústria, também cresce a quantidade de efluentes gerados, caso não seja tratado corretamente. Para isso existem diretrizes legais, algumas das quais estão listadas na Tabela 1.1, cujo não cumprimento pode resultar em penalidades para a empresa envolvida. Além disso, existe uma preocupação crescente das empresas atuais em adequar suas políticas levando em consideração questões ambientais, de modo que quaisquer cuidados relacionados a esse tema são vistos como um investimento (Saviano et al., 2022).

Tabela 1.1 – Diretrizes legais relacionadas ao gerenciamento de resíduos sólidos e efluentes

Lei	Descrição
Lei nº 12.305 de 02 de agosto de 2010	Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS)
Lei nº 6.938, de 31 de agosto de 1981	Política Nacional do Meio Ambiente (PNMA)
RDC no. 306, de 7 de dezembro de 2004, da ANVISA	Dispõe sobre o regulamento técnico para gerenciamento de resíduos em serviços de saúde.
Resolução CONAMA no. 303, de 22 de outubro de 2002	Dispõe sobre o Inventário Nacional de Resíduos Sólidos Industriais.
ABNT - NBR 12809 / 93	Procedimentos de Manuseio de resíduos de serviços de saúde
ABNT - NBR 12235 / 1992	Procedimento para armazenamento de resíduos sólidos perigosos
Resolução CONAMA no. 430, de 13 de maio de 2011	Dispõe sobre as condições e padrões de lançamentos de efluentes

Fonte: Adaptado de Saviano *et al* (2022).

Efluentes farmacêuticos sendo despejados na natureza representam um sério risco ao meio ambiente e à saúde humana. A indústria farmacêutica consome muita água, logo gera bastante efluente. Estudos mostram que água tratada proveniente dessa indústria na China, Coreia e Índia continha antibióticos como higromicina, lincomicina e fluoroquinolonas (Milakovic *et al.*, 2019). Estudos mostram que a produção de uma tonelada de antibióticos gera um volume de 500-6500 m³ de efluente (Wang *et al.*, 2023).

Drogas terapêuticas não utilizadas são frequentemente despejadas no sistema de esgoto, onde podem chegar até águas superficiais e subterrâneas, e, potencialmente, até água potável. Além disso, antibióticos também são usados na prática veterinária, onde são excretados pelos animais e estão incorporados no estrume. Esse estrume é posteriormente usado na agricultura, o que possibilita que esses antibióticos se infiltrem no solo, de onde podem chegar a águas subterrâneas (Kummerer, 2003).

Visto o exposto acima, fica evidente a importância de realizar um estudo comparativo entre os diferentes métodos de tratamento de efluentes que contém antibióticos em sua

composição, sejam esses efluentes de origem industrial ou não. Este trabalho apresenta uma revisão da bibliografia acerca do tema.

1.1 OBJETIVO

Objetivo geral

O objetivo do presente trabalho é realizar um estudo comparativo entre os métodos de tratamento de efluentes farmacêuticos contendo antibióticos em sua composição, e avalia-los quanto à sua eficácia.

Objetivos específicos

- Listar as principais classes de antibióticos que contribuem para a poluição de corpos hídricos e para o surgimento de organismos resistentes;
- Levantar os principais tratamentos aplicados à(s) classe(s) mais poluente(s), que retornam maiores eficiências de remoção;
- Listar os desafios identificados no tratamento de efluentes contendo antibióticos e sugerir formas de minimizar o impacto causado pelos antibióticos no ambiente.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

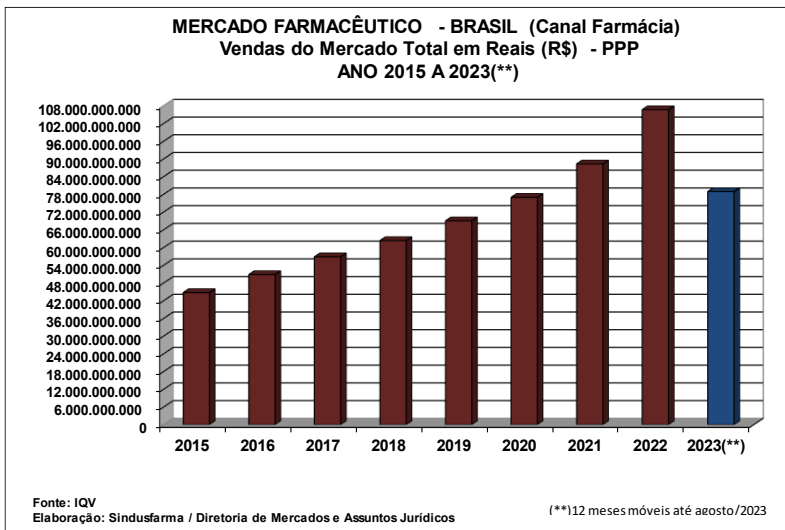
2.1 A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL

A indústria farmacêutica brasileira teve seu início na década de 1920, quando surgiram os primeiros laboratórios nacionais. Durante as décadas de 1940 e 1950, a mentalidade expansionista das grandes empresas farmacêuticas mundiais, aliado ao incentivo governamental à entrada de capital estrangeiro fez com que muitas dessas empresas viessem para o Brasil (Françoso e Strachman, 2013). Desde então, esse é um segmento que vem crescendo no cenário nacional, ainda que as empresas presentes estejam mais focadas nas etapas de menor valor agregado da cadeia produtiva (Françoso e Strachman, 2013).

Em 2021, esse mercado movimentou R\$ 88,28 bilhões, representando um crescimento de 14,21% em relação ao ano anterior (Sindusfarma, 2022). É o principal mercado da América Latina, e o oitavo maior em faturamento no ranking das 20 principais economias do mundo, representando aproximadamente 2% do mercado mundial (Sindusfarma, 2022).

A produção farmacêutica brasileira vem crescendo de forma exponencial nos últimos anos, como pode ser visto no gráfico da Figura 2.1, extraído de dados coletados do Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo (Sindusfarma):

Figura 2.1 – Crescimento do mercado farmacêutico brasileiro



Fonte: Sidusfarma apud IQV (2023).

Em relação ao mercado de antibióticos, é estimado que ele cresça de US\$ 51,34 bilhões em 2023 para US\$ 62,67 bilhões em 2028, de acordo com relatório da Mordor Intelligence (2023). Esse mercado é altamente fragmentado, com diversos players importantes, sendo os líderes desse setor as empresas Merck, Bayer, Pfizer, Abbott e Johnson & Johnson (Mordor Intelligence, 2023).

2.2 ANTIBIÓTICOS

Além de tratarem doenças infecciosas, os antibióticos tornaram diversos procedimentos médicos possíveis, incluindo alguns tratamentos de câncer e transplante de órgãos. Contudo, o seu uso excessivo também resultou no surgimento de microrganismos resistentes, fazendo com que algumas infecções se tornassem intratáveis (Prescott, 2014). É estimado que cerca de 700.000 pessoas morrem todo ano como consequência de doenças causadas por microrganismos resistentes a antibióticos, como malária, HIV/AIDS e tuberculose (O'Neill, 2016).

O uso de microrganismos produtores de antibióticos para prevenir doenças data de milhares de anos atrás, com pedaços de pão mofado sendo usados para tratar feridas abertas na Sérvia, China, Grécia e Egito há mais de 2000 anos (Hutchings *et al.*, 2019). Contudo, foi Paul Ehrlich quem desenvolveu a primeira droga sintética à base de arsênico para tratamento de infecções, cerca de 100 anos atrás, para tratar *Treponema pallidum*, o microrganismo causador da sífilis (Gelpi *et al.*, 2015).

A descoberta acidental da penicilina por Alexander Flemming em 1928 representou outro marco histórico na história dos antibióticos. A sua descoberta, junto a outros relatos da produção de compostos antimicrobianos fez com que Selman Waksman começasse um estudo sistemático dos microrganismos produtores desses compostos nos anos 1930 (Waksman *et al.* 2010). Em seu trabalho, identificou que microrganismos filamentosos conhecidos como actinomicetos são produtores prolíficos de antibióticos.

Waksman descobriu inúmeros antibióticos produzidos por esses actinomicetos, incluindo neomicina e estreptomicina, o primeiro agente ativo contra a tuberculose (Waksman *et al.* 2010). Waksman identificou o gênero *Streptomyces* como um produtor prolífero de metabólitos secundários, ou seja, compostos que não são necessários para o crescimento e reprodução dos microrganismos. Muitos desses compostos são efetivos contra bactérias, fungos, vírus e insetos, e também foram desenvolvidos como drogas anticâncer e imunossupressores (Newman e Cragg, 2016).

As décadas de 1940 a 1960 são conhecidas como a ‘Era Dourada’ dos antibióticos (Katz e Baltz, 2016). Diversos foram descobertos durante esse período e ainda são usados hoje, mas sua efetividade foi reduzida devido ao surgimento de microrganismos resistentes.

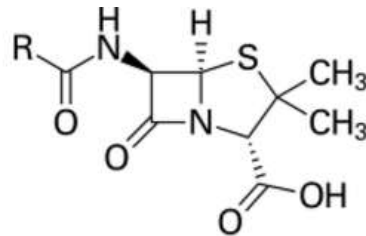
A rápida descoberta de múltiplas classes de antibióticos, durante esse curto período de tempo levou a um uso excessivo dessas drogas. Esse fato, aliado à falta de descoberta de novos antibióticos dos anos 1970 em diante, levou à situação mais recente, em que poucos novos antibióticos estão sendo descobertos, e a maioria que está em fase de testes clínicos são derivados de classes conhecidas ou sintéticos (Katz e Baltz, 2016). Isso levou à crença de que quase todas as classes mais comuns de antibióticos já foram descobertas, e fez com que grandes empresas do setor farmacêutico e agroquímico deixassem de investir na descoberta de novos antibióticos naturais (Hutchings *et al.*, 2019).

Além disso, a maior parte dos antibióticos produzidos pelas grandes empresas do setor farmacêutico são feitos de forma que possam ser usados para tratar uma variedade grande de doenças, podendo, portanto, ser usados pelo maior número possível de pacientes. Isso reduz a vida útil do produto, já que o uso generalizado de um antibiótico acelera o surgimento de resistência contra ele, inviabilizando seu uso no futuro (Nathan, 2004).

Os antibióticos são divididos em classes, algumas das quais estão listadas abaixo:

- Penicilinas: As penicilinas são antibióticos da classe dos β -lactâmicos e estão entre os mais prescritos do mundo para o tratamento de infecções bacterianas. Sua estrutura química é mostrada na Figura 2.2, onde o grupamento R é variável. Isso significa que existem diversos tipos de penicilinas diferentes, com base na variação do grupamento R, como penicilina G (PENG), penicilina V (PEN V) e amoxicilina (AMX), entre outros (Ighalo *et al.*, 2021).

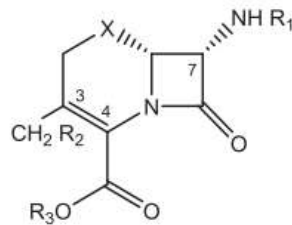
Figura 2.2 – Estrutura química das penicilinas



Fonte: Ighalo *et al.* (2021).

- Cefalosporinas: As cefalosporinas são antibióticos semissintéticos da classe dos β -lactâmicos, amplamente utilizados para tratamento humano e veterinário. Assim como os outros antibióticos β -lactâmicos, elas atuam inibindo a síntese da parede celular resultando em lise celular e morte do microrganismo (Ribeiro *et al.*, 2018). A estrutura geral das cefalosporinas está representada na Figura 2.3, onde X indica um heteroátomo, e os grupamentos R_1 , R_2 e R_3 indicam substituintes variados:

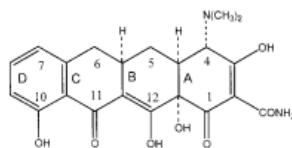
Figura 2.3 – Estrutura química das cefalosporinas



Fonte: Ribeiro *et al.* (2018).

- Tetraciclina: As tetraciclina foram descobertas na década de 1940, extraídas do gênero *Streptomyces*, e são uma família de antibióticos que agem inibindo a síntese proteica (Chopra e Roberts, 2001). Sua estrutura molecular é composta por um núcleo tetracíclico fundido linearmente, onde uma série de grupos funcionais podem se ligar. A tetraciclina mais simples está representada na Figura 2.4, onde A, B, C e D representam os anéis da estrutura:

Figura 2.4 – Estrutura química da 6-desoxi-6-dimetiltetraciclina

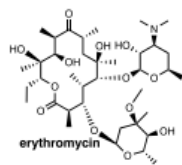


Fonte: Chopra e Roberts (2001).

- Macrolídeos: Os macrolídeos são antibióticos que surgiram em 1952 com a introdução da eritromicina, representada na Figura 2.5, extraída do gênero

Streptomyces (Abbasi e Ahmadi, 2021). Sua estrutura molecular é caracterizada por um anel de lactona macrocíclica que pode variar de 12 a 16 átomos em sua composição, com uma ou mais cadeias de açúcares ligadas ao grupo hidroxila (Dinos, 2017). Eles agem como agentes antimicrobianos se ligando ao ribossomo bacteriano e interferindo a síntese proteica (Abbasi e Ahmadi, 2021).

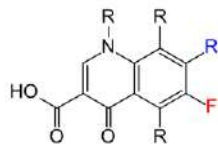
Figura 2.5 – Estrutura química da eritromicina



Fonte: Dinos *et al.* (2017).

- Fluorquinolonas: As fluoroquinolonas, ou quinolonas, são uma classe de antibióticos amplamente utilizada para fins humanos e veterinários. Agem inibindo as enzimas bacterianas DNA topoisomerase II e DNA topoisomerase IV. Sua estrutura química geral está representada pela Figura 2.6, onde R representa grupos variados:

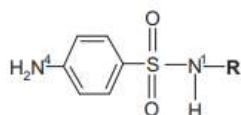
Figura 2.6 – Estrutura química geral das fluorquinolonas



Fonte: Lecturio (2022).

- Sulfonamidas: As sulfonamidas são um grupo de antibióticos sintéticos usados para tratar diversas enfermidades e amplamente utilizadas na pecuária, em especial como medicamentos veterinários. Agem inibindo a síntese de ácidos nucleicos, logo, de proteínas (Baran *et al.*, 2011). A Figura 2.7 representa a estrutura molecular básica das sulfonamidas:

Figura 2.7 – Estrutura química geral das sulfonamidas



Fonte: Baran *et al.* (2011).

A produção de antibióticos começa com a detecção e identificação de compostos com atividade antimicrobiana presentes em plantas, animais ou microrganismos. A produção em escala industrial pode ocorrer por três vias distintas: fermentativa, sintética e semissintética (Chin *et al.*, 2023):

- Fermentativa: Bioprocesso que ocorre a partir da utilização de microrganismos, que sintetizam a molécula de interesse quando cultivados em biorreator contendo o meio de cultivo adequado. A população microbiana deve ser controlada rigorosamente, para garantir um rendimento alto, pois os antibióticos são metabólitos secundários. Esse é o método mais antigo e de maior custo-benefício, porém, devido à dificuldade de controlar os parâmetros do processo, a maioria dos produtores prefere utilizar os métodos sintético ou semissintético. Um exemplo de antibiótico produzido por essa via é a penicilina.
- Sintética: Os antibióticos produzidos de forma sintética não se utilizam de processos fermentativos, sendo sintetizados através de uma série de reações químicas, nas quais as estruturas químicas das substâncias são transformadas por enzimas como aciltransferases e hidroxilases. Exemplo desse tipo de antibiótico é a classe das quinolonas.
- Semissintética: Via que combina a fermentação natural do produto com a via sintética para modificar alguma característica do antibiótico, como aumentar sua eficiência contra microrganismos resistentes, ou reduzir seus efeitos colaterais. Um exemplo é a droga ampicilina.

Após a fabricação, seguem as etapas de isolamento e purificação dos antibióticos. O método da troca iônica é comum para separar e purificar antibióticos solúveis em água, onde o princípio ativo é retido e separado de outros compostos orgânicos e moléculas solúveis em água (Chin *et al.*, 2023). Para os antibióticos solúveis em fases oleosas, como penicilina, a extração por solventes é preferível. Nela, o antibiótico é dissolvido num solvente orgânico e recuperado

usando químicos orgânicos para extrair o produto de interesse (Chin *et al.*, 2023). Os antibióticos ainda passam por um processo de refinamento, antes da comercialização, em que eles são transformados em um formato adequado para uso. Por exemplo, antibióticos em pó são encapsulados, enquanto antibióticos líquidos são engarrafados (Chin *et al.*, 2023).

Recentemente, a descoberta de novas espécies de microrganismos produtores de antibióticos em ambientes ainda pouco explorados, junto às novas ferramentas genômicas e de expressão de vias heterólogas têm feito crescer cada vez mais o interesse nesse campo de estudo (Hutchings *et al.*, 2019).

2.3 RESISTÊNCIA MICROBIANA

A presença de antibióticos no meio ambiente tem se tornado uma questão de grande preocupação pública, devido à toxicidade potencial desses compostos à vida marinha e humana, e a possibilidade de desenvolver resistência em bactérias patológicas (Kovalakova *et al.*, 2020). A degradação incompleta desses antibióticos faz com que eles cheguem às estações de tratamento, o que influencia o seu desempenho (Khalidi-Idrissi *et al.*, 2023). Logo, se tornou urgente purificar águas contendo antibióticos de forma eficaz.

Concentrações de antibióticos bem acima das mínimas inibitórias para diversas bactérias foram encontradas em ambientes contaminados com descargas industriais. Em vários casos, concentrações acima de 1mg/L foram relatadas em efluentes industriais tratados ou águas receptoras (Sim, 2011). Logo, fica evidente que a exposição a esses ambientes promove o surgimento de microrganismos resistentes, e várias ocorrências de bactérias multirresistentes têm sido relatadas nessas áreas (Larsson, 2014).

Dentre as classes de antibióticos mais poluentes estão as sulfonamidas, fluorquilononas e tetraciclínas, que são comumente usadas e altamente estáveis, permitindo assim que prevaleçam por períodos mais longos no ambiente, se espalhem ainda mais e se acumulem em concentrações mais altas (Khalidi-Idrissi *et al.*, 2023; Larsson, 2014).

O surgimento de resistência microbiana está altamente relacionado com fatores socioeconômicos e comportamentais, especialmente em países em desenvolvimento. Esses fatores incluem o uso incorreto dos antibióticos, baixa qualidade dos medicamentos, disseminação de microrganismos patogênicos devido à falta de higiene, práticas de controle de infecções inadequadas, pobreza, falta de recursos para implementar estratégias de controle e falta de motivação política (Adedeji, 2016).

Contato humano com resíduo farmacêutico causa diversos problemas de saúde, como alergias, doenças e tumores (Dehkordi *et al.*, 2021). Em um estudo conduzido na Austrália,

vários antibióticos, como tetraciclina, eritromicina e sulfonamidas foram encontrados em efluentes (Kroon *et al.*, 2020). Além de promover o surgimento de microrganismos resistentes, os antibióticos também alteram a diversidade microbiana do ambiente, e são frequentemente detectados em baixas concentrações em águas marinhas, subterrâneas, superficiais, e até potável (Chaturvedi *et al.*, 2021).

2.4 TRATAMENTO DE EFLUENTES

A demanda global por água, seja para beber, sanitização, irrigação ou uso industrial vêm crescendo gradativamente, e por isso se faz necessário tratar águas poluídas de maneira efetiva. Nesse contexto, os métodos de tratamentos de efluentes são empregados pelas indústrias para remover os contaminantes das águas residuais, de modo que atinjam os parâmetros exigidos pelas legislações locais. Esses tratamentos, no geral exigem investimentos altos, além de responsáveis técnicos e operacionais específicos para cada indústria, devido à diversidade de efluentes gerados por cada uma (Saviano *et al.*, 2022).

É estimado que cerca de metade dos efluentes farmacêuticos industriais produzidos ao redor do mundo são descartados sem que haja um tratamento adequado (Enick e Moore, 2007). Além disso, essas indústrias são fontes de concentrações mais altas de fármacos do que aquelas descartadas nos corpos receptores devido ao uso de medicamentos (Kessler, 2010).

A destinação final dos resíduos e o tratamento dos efluentes da indústria farmacêutica é um tema relevante devido às diferentes propriedades farmacológicas dos medicamentos, que exigem que cada um receba tratamentos específicos, já que estes medicamentos podem apresentar periculosidade à saúde humana ou ao meio ambiente.

O crescimento e envelhecimento da população global faz com que a demanda por produtos farmacêuticos cresça a um ritmo acelerado, o que conseqüentemente aumenta a geração de resíduos e efluentes industriais. É importante lembrar que os efluentes industriais farmacêuticos podem ser originados no descarte do controle de qualidade, em perdas inerentes ao processo industrial (incluindo águas de lavagem dos pisos e equipamentos do processo), durante as etapas de P&D, e pela devolução e descarte de medicamentos pela população (Saviano *et al.*, 2022).

Os métodos de tratamento de efluentes podem ser divididos em: pré-tratamento, tratamento primário, secundário e terciário, descritos de forma resumida a seguir (Crini e Lichtfouse, 2018). O pré-tratamento (ou tratamento preliminar) consiste em remover partículas sólidas em suspensão do efluente. A remoção desses materiais é necessária pois eles prejudicam o funcionamento das unidades de tratamento subsequentes. O tratamento primário é utilizado

para remover sólidos sedimentáveis e materiais que flutuam. Nessa etapa, é removido boa parte da demanda bioquímica de oxigênio (DBO) e sólidos suspensos, além de óleos e graxas. No tratamento secundário, o objetivo é a remoção dos sólidos biodegradáveis dissolvidos e matéria orgânica coloidal, por meio de processos biológicos. Por fim, o tratamento terciário é empregado em casos específicos, quando é preciso remover contaminantes que não são removidos durante as outras etapas, como matéria orgânica residual, toxicidade e metais pesados (Crini e Lichtfouse, 2018). Na Tabela 2.1 estão listados alguns dos processos mais empregados em cada tipo de tratamento:

Tabela 2.1 – Processos mais empregados por tipo de tratamento

Pré tratamento	Tratamento primário	Tratamento secundário	Tratamento terciário
Sedimentação Gradeamento	Coagulação Precipitação Floculação	Biodegradação	Fotocatálise Osmose inversa Ozonização

Fonte: Crini e Lichtfouse (2018).

Difícilmente, um método sozinho é capaz de remover todos os contaminantes de um efluente, devido à complexa composição dos efluentes industriais. No geral, é usado uma combinação de métodos para tratar um efluente específico, de modo a gerar um efluente que se enquadra nos padrões de lançamento das legislações pertinentes da maneira mais econômica possível.

Para a remoção de antibióticos, diversos tratamentos avançados vêm sendo testados com graus variados de sucesso. Como as estações de tratamento convencionais, no geral, não são construídas para remover antibióticos especificamente, a concentração desses contaminantes no ambiente é geralmente elevada (Zheng *et al.*, 2022). A seguir são listados alguns tratamentos comumente empregados no tratamento de efluentes:

2.4.1 Lodo Ativado

O sistema de lodo ativado é uma técnica biológica de tratamento de efluentes em que ocorre uma mistura entre o efluente a ser tratado e os microrganismos, que é constantemente agitada e aerada (Davies e Masten, 2016). Posteriormente, os microrganismos são separados do efluente tratado por sedimentação, onde parte desses sólidos é recirculado para o tanque de aeração. A turbulência gerada no processo faz com que os microrganismos estejam sempre em contato com o efluente, que contém a matéria orgânica que serve de alimento. Com o passar do

Comentado [Jc1]: Apareceu sem contexto. Veja se tem outro lugar melhor para essa informação aparecer

Comentado [Jc2]: Isso é resultado pq no seu objetivo vc coloca em listar tratamentos para antibióticos.

Comentado [Jc3]: Melhor refazer esse item. Pq isso já é resultado. Aqui na revisão bibliográfica vc explica como é o processo (use uma referência tradicional, tipo livros von spierling, metcalf, eckenfelder, por exemplo. E nos resultados vc explica como é que remove os antibióticos.

tempo, os microrganismos se juntam em flocos, formando o lodo ativado, que dá nome ao processo (Davies e Masten, 2016).

Esse processo remove contaminantes através da sua biodegradação ou adsorção aos flocos formados. A sorção de um micropoluinte a um sólido depende da hidrofobicidade do composto. O valor de K_{ow} é frequentemente utilizado para prever a adsorção de micropoluentes em sólidos. Rogers (1996) descreveu uma regra básica para utilizar o valor de K_{ow} de uma substância para estimar sua capacidade de sorção. Segundo ele, valores de $\log K_{ow} < 2.5$ indicam baixo potencial de sorção, $2.5 < \log K_{ow} < 4$ indica potencial médio, e $\log K_{ow} > 4$ indica alto potencial de adsorção.

A performance desses sistemas é influenciada por diversos fatores, como a estrutura química dos contaminantes, a natureza do lodo e as condições operacionais do processo (Huang et al., 2022).

2.4.2 Biorreator de Membrana (MBR)

O Biorreator de Membrana é um processo de tratamento baseado no processo com lodo ativado convencional com a utilização de membranas, combinando as funções de biosorção, biodegradação e separação com membrana (Krzeminski *et al.*, 2017). Comparado com o processo com lodo ativado, o biorreator de membrana apresenta longos tempos de residência do lodo, além do seu baixo volume, e alta concentração de sólidos em suspensão (Huang et al., 2022).

No reator de lodo ativado convencional, o efluente é separado no tanque de sedimentação, logo nem todo lodo consegue ser separado do efluente tratado, onde a fração mais leve é carregada com o efluente tratado. Já no biorreator de membrana é possível remover o lodo quase completamente, devido à existência da membrana, sendo considerada uma vantagem operacional do MBR (Al-Asheh, Bagheri e Aidan, 2021).

2.4.3 Adsorção

Na adsorção, a substância dissolvida adere à superfície de partículas sólidas. Este processo ocorre devido à existência de forças atrativas químicas ou físicas (Davies e Masten, 2016). A remoção depende de alguns fatores, como as propriedades físicas do material adsorvente e as propriedades físico-químicas da solução e dos compostos. Alguns adsorventes necessitam de pré-ativação para aumentar a área superficial e melhorar sua taxa de adsorção (Zheng *et al.*, 2022).

Comentado [Jc4]: Melhor refazer esse item. Pq isso já é resultado. Aqui na revisão bibliográfica vc explica como é o processo (use uma referência tradicional, tipo livros von spierling, metcalf, eckenfelder, por exemplo. E nos resultados vc explica como é que remove os antibióticos.

Comentado [Jc5]: Melhor refazer esse item. Pq isso já é resultado. Aqui na revisão bibliográfica vc explica como é o processo (use uma referência tradicional, tipo livros von spierling, metcalf, eckenfelder, por exemplo. E nos resultados vc explica como é que remove os antibióticos.

Apesar da adsorção ser um método efetivo para a remoção de poluentes sob condições específicas, a técnica apresenta alguns problemas, como alto custo, a necessidade de regeneração do adsorvente quando saturado, e a dificuldade de tratamento após o uso (Zheng *et al.*, 2022). Para solucionar esses problemas, muitos pesquisadores têm focado na preparação de adsorventes de baixo custo, como biochar e celulose (Dutta *et al.*, 2020).

O biochar é uma substância produzida pela pirólise de biomassa, como madeira, com temperaturas moderadas a altas (350-1000 °C) e pouco oxigênio (<2%). Esse tratamento converte a biomassa numa substância com alta área superficial e que tem superfícies carregadas positiva e negativamente, promovendo a adsorção (Mitchell *et al.*, 2015). O biochar produzido a altas temperaturas, no geral, tem maior área superficial e é mais hidrofóbico, e se produzido a temperaturas moderadas (<500 °C), tende a ser mais hidrofílico (Mitchell *et al.*, 2015).

2.4.4 Filtração com Membrana

O processo de filtração por membrana é uma técnica de separação que utiliza uma membrana semipermeável que impede a passagem de sólidos e componentes dissolvidos na água da corrente afluyente para a corrente efluente, devido ao gradiente de pressão (Karri, Sahu e Chimmiri, 2018). Esse é um método ambientalmente amigável e eficiente, que é amplamente utilizado por se tratar de um processo com zero emissão de carbono e não necessitar de aditivos que agridem o meio ambiente. Esse método tem as vantagens de ser altamente eficiente, com uma ampla gama de aplicações e de simples operação (Huang *et al.*, 2022). Alguns processos comuns incluem microfiltração, ultrafiltração, nanofiltração e osmose reversa.

Um dos principais desafios da filtração com membrana é o gasto com energia, que aumenta com a queda do fluxo do permeado em função do acúmulo de material retido na superfície das membranas (Davies e Masten, 2016). Esse entupimento reduz a vida útil da membrana e a quantidade de água tratada. Atualmente existem diversas linhas de pesquisa que buscam reduzir o problema do entupimento das membranas (Davies e Masten, 2016).

2.4.5 Processo Fenton

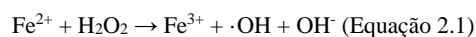
O processo Fenton é um processo oxidativo avançado (POA), junto com ozonização e fotocatálise. Esses processos são amplamente utilizados no tratamento de efluentes, e se baseiam na geração *in situ* de radicais hidroxila (OH[•]), que reagem rapidamente com a maioria dos compostos orgânicos. Múltiplos fatores podem influenciar a capacidade de tratamento dos

Comentado [Jc6]: Melhor refazer esse item. Pq isso já é resultado. Aqui na revisão bibliográfica vc explica como é o processo (use uma referência tradicional, tipo livros von sperling, metcalf, eckenfelder, por exemplo. E nos resultados vc explica como é que remove os antibióticos.

Comentado [Jc7]: Melhor refazer esse item. Pq isso já é resultado. Aqui na revisão bibliográfica vc explica como é o processo (use uma referência tradicional, tipo livros von sperling, metcalf, eckenfelder, por exemplo. E nos resultados vc explica como é que remove os antibióticos.

POA, como a capacidade de oxidação dos oxidantes, a ação de catalisadores, o pH do meio e a concentração dos poluentes (Singh *et al.*, 2013).

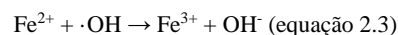
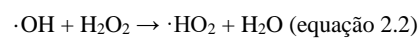
A reação Fenton é baseada principalmente na reação rápida do Fe^{2+} com peróxido de hidrogênio sob condições ácidas para gerar radicais hidroxila, como mostra a equação 2.1 (Liu *et al.*, 2013):



Devido às desvantagens do método de Fenton convencional, que é influenciado pelo pH, tem baixa eficiência de consumo de H_2O_2 e tende a produzir resíduo de ferro, a maioria das pesquisas envolvendo esse método tem se baseado na aplicação de variações do processo, que inclui Fenton homogêneo (como Fenton óptico e elétrico) e Fenton heterogêneo (Zhang *et al.*, 2019).

O processo Fenton tem vantagens como: fácil operação e alta eficiência de degradação, porém é facilmente afetado pelo pH, cuja faixa ótima é de 2,5 a 3, e pelas concentrações de Fe^{2+} e H_2O_2 . Quando o pH aumenta, os íons Fe^{2+} existem na forma de hidróxido de ferro, resultando na redução da concentração de Fe^{2+} no sistema reacional, inibindo a reação Fenton e reduzindo sua habilidade de degradar os poluentes (Farinelli *et al.*, 2020).

Além disso, as concentrações iniciais de Fe^{2+} e H_2O_2 também afetam o desempenho do sistema. Quando a concentração de H_2O_2 é baixa, a formação de radicais hidroxila é menor, e quando é muito alta reage com os radicais formados, formando radicais peróxido (equação 2.2), com poder de oxidação menor. De forma similar, o aumento da concentração do Fe^{2+} no meio pode aumentar a formação de radicais hidroxila. Entretanto, em excesso, pode reagir com os radicais hidroxila, reduzindo a taxa de remoção de contaminantes (equação 2.3):



2.4.6 Ozonização

A ozonização é um método ambientalmente amigável e eficiente de tratar efluentes contendo matéria orgânica (Malvestiti *et al.*, 2019). O ozônio é um agente oxidante forte que pode reagir diretamente com poluentes orgânicos em reações redox. Além disso, as moléculas

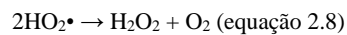
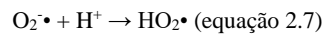
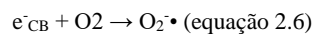
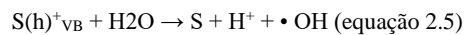
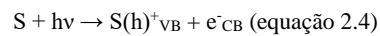
Comentado [Jc8]: Melhor refazer esse item. Pq isso já é resultado. Aqui na revisão bibliográfica vc explica como é o processo (use uma referência tradicional, tipo livros von sperling, metcalf, eckenfelder, por exemplo. E nos resultados vc explica como é que remove os antibióticos.

de ozônio podem mineralizar compostos orgânicos ao reagir com a água ou catalisadores para produzir radicais hidroxila com maiores propriedades oxidantes (Rekhate e Srivastava, 2020).

Contudo, é importante notar que o ozônio pode produzir substâncias tóxicas como bromato quando em contato com soluções aquosas contendo brometo (Yao *et al.*, 2017). Logo, a aplicação desse método deve considerar a concentração de brometo no efluente a ser tratado. Achar uma forma de reduzir a formação de bromato durante o processo é um foco de pesquisas atualmente (Huang *et al.*, 2022).

2.4.7 Fotocatálise

A oxidação fotocatalítica é uma tecnologia ambientalmente amigável e de baixa custo. As reações fotocatalíticas usam semicondutores como catalisadores para remover poluentes orgânicos e inorgânicos da água ao causar uma reação redox (Huang *et al.*, 2022). O mecanismo da reação é baseado no fato de que, quando a luz é irradiada num semicondutor (S), os elétrons (e^-) da banda de valência (VB) do catalisador são excitados para a banda de condução (CB), resultando na geração de buracos carregados positivamente (h^+) na banda de valência, e de elétrons carregados negativamente na banda de condução (equação 2.4). Os buracos gerados na banda de valência podem quebrar moléculas de água para gerar radicais hidroxila (equação 2.5). Além disso, os elétrons de alta energia gerados na banda de condução também podem ser capturados por moléculas de oxigênio para gerar radicais superóxido (equação 2.6). Ainda, os radicais livres gerados na reação podem gerar mais radicais hidroxila (Kansal *et al.*, 2014) (equações 2.7–2.9). A degradação dos poluentes por oxidação fotocatalítica é baseada principalmente na geração desses radicais que são altamente reativos e têm alto poder de oxidação. Além disso, a concentração do catalisador e o valor do pH do meio também são fatores importantes para a degradação dos poluentes (Huang *et al.*, 2022).



Apesar de reações fotocatalíticas apresentarem a vantagem de terem alta capacidade de oxidação com condições brandas de processo, elas ainda sofrem de baixa capacidade de

Comentado [Jc9]: Melhor refazer esse item. Pq isso já é resultado. Aqui na revisão bibliográfica vc explica como é o processo (use uma referência tradicional, tipo livros von spierling, metcalf, eckenfelder, por exemplo. E nos resultados vc explica como é que remove os antibióticos.

utilização de energia da luz e de dificuldades na preparação de materiais catalíticos, além de não serem úteis para ambientes aquáticos com baixa incidência de luz. Portanto, aprimorar a utilização de luz e desenvolver materiais catalíticos eficientes permanece o foco da pesquisa envolvendo esse método de remoção (Huang *et al.*, 2022).

3 METODOLOGIA

Este trabalho trata de uma revisão sistemática da literatura, realizada a partir de pesquisas bibliográficas em bases de dados contendo artigos, livros e outros documentos de embasamento científico, em plataformas de livre acesso na internet, tanto na língua portuguesa como na inglesa.

A busca, feita no período 1945 - junho/2024, foi orientada de modo a responder às seguintes perguntas: Quais antibióticos são mais comumente encontrados em efluentes da indústria farmacêutica e em águas superficiais? Quais processos de tratamento de efluentes são os mais eficazes para reduzir o efeito negativo desses fármacos no meio ambiente?

A partir disso, foram utilizadas as bases de dados Google Scholar, ScienceDirect e Scopus. Para realizar a busca de artigos relevantes, uma série de palavras chaves foram utilizadas, além de combinações delas, como: “*pharmaceuticals*”, “*wastewater treatment*”, “*water bodies*”, “*antibiotic removal*”, “*removal technologies*”, “*antibiotic treatment*”, “*penicillins*”, “*cephalosporins*”, “*tetracyclines*”, “*macrolides*”, “*quinolones*” e “*sulfonamides*”.

De todos os artigos inicialmente separados, foi dado destaque aos artigos de revisão, por conterem compilações de estudos sobre o tema, e por auxiliarem na busca por outros artigos relevantes. Além disso, outro critério utilizado na escolha dos artigos foi a eficiência de remoção dos contaminantes, dando maior importância aos tratamentos com melhores resultados.

Comentado [Jc10]: Colocar o período da busca 1900-2024, por exemplo

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

É evidente que o surgimento dos antibióticos trouxe muitos benefícios, como a redução das mortes por doenças infecciosas. Entretanto, também acabou trazendo alguns problemas inesperados, como o aumento na taxa de surgimento de bactérias resistentes à essas drogas. Nesse contexto, é preciso pensar em estratégias de reduzir a incidência desses microrganismos patogênicos, de forma a evitar uma crise de saúde pública no futuro.

Algumas propostas para reduzir a incidência de resistência microbiana incluem: aumentar a cobertura vacinal da população para reduzir a dependência dos antibióticos; propor a utilização de coquetéis de antibióticos para os pacientes de doenças infecciosas e desenvolver novas drogas que possam ser usadas no lugar dos antibióticos comumente usados hoje.

4.1 PRESENÇA DE ANTIBIÓTICOS EM CORPOS HÍDRICOS

Durante a revisão sistemática, foi constatado que os antibióticos mais comumente encontrados em águas doces são da classe das sulfonamidas. Além disso, esses antimicrobianos são frequentemente encontrados em concentrações maiores que os antibióticos de outras classes, como as penicilinas, cefalosporinas, macrolídeos e fluorquinolonas, entre outras. A Tabela 4.1 lista alguns estudos realizados ao redor do mundo, onde estão listadas a concentração de cada antibiótico detectado, além do país de origem:

Tabela 4.1 – Antibióticos encontrados em águas doces ao redor do mundo

Antibiótico	Concentração (µg/L)	Referência
Amoxicilina (PE)	0,003 (Gana)	Azanu <i>et al.</i> (2018)
	0,2 (Australiia)	Watkinson <i>et al.</i> (2009)
	0,552 (Reino Unido)	Dinh <i>et al.</i> (2011)
	0,068 (França)	Kasprzyk-Horden <i>et al.</i> (2008)
Ampicilina (PE)	5,509 (Gana)	Azanu <i>et al.</i> (2018)
	0,184 (África do Sul)	Agunbiade e Moodley (2016)
	1,969 (Estados Unidos)	Cha <i>et al.</i> (2016)
Cefalexina (CE)	0,868 (Gana)	Azanu <i>et al.</i> (2018)
	0,133 (Brasil)	Locatelli <i>et al.</i> (2011)
	0,184 (Irã)	Mirzaei <i>et al.</i> (2018)
	0,027 (Australiia)	Costanzo <i>et al.</i> (2005)
	56,1 (Paquistão)	Zainab <i>et al.</i> (2021)
Clorotetraciclina (TE)	0,044 (Gana)	Azanu <i>et al.</i> (2018)
	0,017 (China)	Jiang <i>et al.</i> (2011)
	0,059 (Espanha)	López-Serna <i>et al.</i> (2011)
Ciprofloxacina (FL)	14,331 (África do Sul)	Agunbiade e Moodley (2016)
	1,168 (Gana)	Azanu <i>et al.</i> (2018)

Comentado [Jc11]: Não é conclusão, é discussão

Comentado [Jc12]: Cuidado para não confundir com a revisão bibliográfica, melhor chamar de revisão sistemática

Comentado [Jc13]: Esse formato de tabela está de acordo com a norma?!?!?!??

	0,509 (Quênia) 0,119 (Brasil) 0,03 (Estados Unidos) 1,3 (Australia) 0,657 (Irã) 9,66 (França) 0,74 (Espanha) 0,588 (Itália) 0,309 (Portugal) 0,15 (Reino Unido)	K'oreje <i>et al.</i> (2012) Locatelli <i>et al.</i> (2011) Kolpin e Meyer (2002) Watkinson <i>et al.</i> (2009) Mirzaei <i>et al.</i> (2018) Feitosa-Felizzola e Chiron (2009) Gracia-Lor <i>et al.</i> (2011) Castiglioni <i>et al.</i> (2008) Seifrtová <i>et al.</i> (2008) Tuckwell <i>et al.</i> (2015)
Doxiciclina (TE)	0,068 (Gana) 0,047 (China)	Azanu <i>et al.</i> (2018) Jiang <i>et al.</i> (2011)
Eritromicina (MA)	1,149 (Gana) 1 (Nigéria) 0,001 (África do Sul) 0,145 (Canada) 2,91 (China) 2,07 (Irã) 1,7 (Alemanha) 0,121 (Reino Unido)	Azanu <i>et al.</i> (2018) Madikizela <i>et al.</i> (2017) Matongo <i>et al.</i> (2015) Kleywegt <i>et al.</i> (2011) Yao <i>et al.</i> (2017) Mirzaei <i>et al.</i> (2018) Hirsch <i>et al.</i> (1999) Christian <i>et al.</i> (2003)
Ácido nalidíxico (FL)	23,504 (África do Sul)	Agunbiade e Moodley (2016)
Oxitetraciclina (TE)	0,026 (Gana) 1,34 (Estados Unidos) 484 (China)* 0,68 (França) 0,43 (Croácia) 0,007 (Luxemburgo)	Azanu <i>et al.</i> (2018) Kolpin e Meyer (2002) Jiang <i>et al.</i> (2011) Feitosa-Felizzola e Chiron (2009) Bielen <i>et al.</i> (2017) Pailler <i>et al.</i> (2009)
Sulfametazina (SU)	1,2 (África do Sul) 6,192 (Espanha) 5,04 (Paquistão)	Madikizela <i>et al.</i> (2017) Díaz-Cruz <i>et al.</i> (2008) Zainab <i>et al.</i> (2021)
Sulfametoxazol (SU)	53,828 (Moçambique)* 23,35 (Quênia) 0,414 (África do Sul) 1,9 (Estados Unidos) 1,02 (Canadá) 0,284 (Bolívia) 0,106 (Brasil) 14,3 (Taiwan) 0,616 (China) 0,002 (Japão) 2,0 (Austrália) 11,92 (Espanha)* 0,326 (Alemanha) 2,91 (Paquistão)	aus der Beek <i>et al.</i> (2016) K'oreje <i>et al.</i> (2012) Matongo <i>et al.</i> (2015) Archundia <i>et al.</i> (2017) Kleywegt <i>et al.</i> (2011) Lindsey <i>et al.</i> (2001) Locatelli <i>et al.</i> (2011) aus der Beek <i>et al.</i> (2016) Jiang <i>et al.</i> (2011) Murata <i>et al.</i> (2011) Watkinson <i>et al.</i> (2009) Díaz-Cruz <i>et al.</i> (2008) Tamtam <i>et al.</i> (2008) Zainab <i>et al.</i> (2021)
Tetraciclina (TE)	0,03 (Gana) 0,11 (Estados Unidos) 0,011 (Brasil) 0,035 (Canadá)	Azanu <i>et al.</i> (2018) Lindsey <i>et al.</i> (2001) Locatelli <i>et al.</i> (2011) Kleywegt <i>et al.</i> (2011)

	0,114 (China) 0,228 (Espanha) 3,66 (Paquistão)	Jiang <i>et al.</i> (2011) Pailler <i>et al.</i> (2009) Zainab <i>et al.</i> (2021)
Norfloxacina (FL)	0,051 (Brasil) 1,15 (Austrália) 0,004 (China) 0,09 (Espanha) 1,33 (Paquistão)	Locatelli <i>et al.</i> (2011) Watkinson <i>et al.</i> (2009) Hanna <i>et al.</i> (2018) Tamtam <i>et al.</i> (2008) Zainab <i>et al.</i> (2021)
Oxacilina (PE)	2,01 (Estados Unidos)	Cha <i>et al.</i> (2006)
Cefapirina (CE)	2,007 (Estados Unidos)	Cha <i>et al.</i> (2006)
Oxitetraciclina (TE)	1,34 (Estados Unidos) 484 (China)* 0,68 (França) 0,43 (Croácia) 0,007 (Luxemburgo) 8,31 (Paquistão)	Kolpin e Meyer (2002) Jiang <i>et al.</i> (2011) Feitosa-Felizzola e Chiron (2009) Bielen <i>et al.</i> (2017) Pailler <i>et al.</i> (2009) Zainab <i>et al.</i> (2021)
Roxitromicina (MA)	0,066 (Canadá) 2,26 (China) 0,015 (Austrália) 0,01 (Coréia do Sul) 0,56 (Alemanha) 4,93 (Paquistão)	Kleywegt <i>et al.</i> (2011) Jiang <i>et al.</i> (2011) Watkinson <i>et al.</i> (2009) Yang <i>et al.</i> (2011) Heberer <i>et al.</i> (2008) Zainab <i>et al.</i> (2021)
Sulfadimetoxina (SU)	15 (Estados Unidos)	Lindsey <i>et al.</i> (2001)
Sulfamerazina (SU)	0,06 (Estados Unidos) 0,62 (Vietnã) 19,153 (China) 11 (Croácia) 0,595 (Paquistão)	Lindsey <i>et al.</i> (2001) Managaki <i>et al.</i> (2007) Jiang <i>et al.</i> (2011) Bielen <i>et al.</i> (2017) Zainab <i>et al.</i> (2021)
Sulfatiazol (SU)	0,08 (Estados Unidos) 0,96 (Espanha) 0,686 (Paquistão)	Lindsey <i>et al.</i> (2001) Díaz-Cruz <i>et al.</i> (2008) Zainab <i>et al.</i> (2021)
Tilosina (MA)	0,039 (Canadá)	Kleywegt <i>et al.</i> (2011)
Clortetraciclina (TE)	0,017 (China) 0,059 (Espanha)	Jiang <i>et al.</i> (2011) López-Serna <i>et al.</i> (2011)
Claritromicina (MA)	0,001 (Japão) 2,33 (França) 0,115 (Itália) 0,01 (Espanha) 1,03 (Paquistão)	Murata <i>et al.</i> (2011) Feitosa-Felizzola e Chiron (2009) Castiglioni <i>et al.</i> (2008) Rodríguez-Mozaz <i>et al.</i> (2015) Zainab <i>et al.</i> (2021)
Enrofloxacin (FL)	0,136 (China)	Hanna <i>et al.</i> (2018)
Sulfadiazina (SU)	0,726 (China) 2,4 (Croácia) 2,312 (Espanha)	Jiang <i>et al.</i> (2011) Bielen <i>et al.</i> (2017) Díaz-Cruz <i>et al.</i> (2008)
Sulfapiridina (SU)	0,219 (China) 12 (Espanha)	Jiang <i>et al.</i> (2011) Díaz-Cruz <i>et al.</i> (2008)
Enoxacina (FL)	1 (Croácia) 0,14 (Espanha)	Bielen <i>et al.</i> (2017) López-Serna <i>et al.</i> (2011)
Ofloxacina (FL)	8,77 (Itália)	Castiglioni <i>et al.</i> (2008)

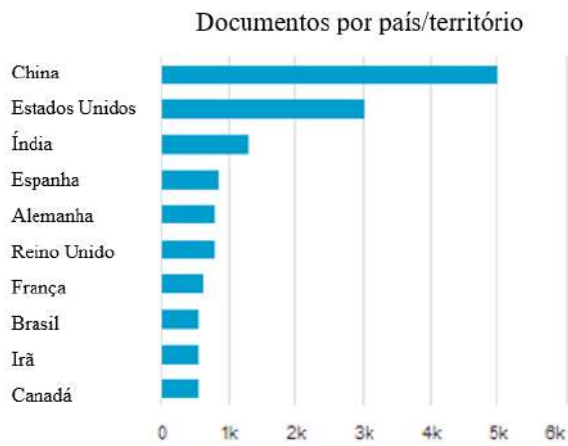
	1,903 (Espanha)	Ginebreda <i>et al.</i> (2010)
Espiramicina (MA)	0,46 (Itália)	Castiglioni <i>et al.</i> (2008)
Sulfametoxipiridazina (SU)	3,704 (Espanha)	Díaz-Cruz <i>et al.</i> (2008)
	0,18 (Paquistão)	Zainab <i>et al.</i> (2021)
	9,48 (Gana)	Azanu <i>et al.</i> (2018)
	6,95 (Quênia)	K'oreje <i>et al.</i> (2012)
	11,383 (África do Sul)	Madikizela <i>et al.</i> (2017)
	0,484 (Brasil)	Locatelli <i>et al.</i> (2011)
	0,312 (Bolívia)	Archundia <i>et al.</i> (2017)
Trimetoprima (SU)	0,3 (Estados Unidos)	Kolpin e Meyer (2002)
	0,546 (China)	Jiang <i>et al.</i> (2011)
	0,062 (Coreia do Sul)	Park e Choi (2008)
	2,03 (Vietnã)	Le e Munkage (2004)
	1,1 (Croácia)	Bielen <i>et al.</i> (2017)
	0,47 (Espanha)	Ginebreda <i>et al.</i> (2010)

Fonte: Adaptado de Danner *et al.* (2019). As classes dos antibióticos estão entre parênteses após os nomes deles (PE – penicilinas; CE – cefalosporinas; TE – tetraciclina; FL – fluorquinolonas; MA – macrolídeos; SU – sulfonamidas).

Obs. *As maiores concentrações encontradas em cada continente estão destacadas com um asterisco.

Na Ásia, o país com o maior número de publicações sobre o assunto é a China, com aproximadamente 5000 publicações sobre o tema, enquanto que no continente americano, os Estados Unidos são o país com a literatura mais bem estabelecida sobre o assunto, como pode ser visto na Figura 4.1. Já os Estados Unidos vêm em segundo lugar, com aproximadamente 3000 publicações. O Brasil está em oitavo lugar na lista. Dados sobre os países africanos são escassos devido à baixa disponibilidade de técnicas analíticas nesses países (K'oreje *et al.*, 2020). Entretanto, dados sobre os países europeus são bastante abundantes (Carvalho e Santos, 2016).

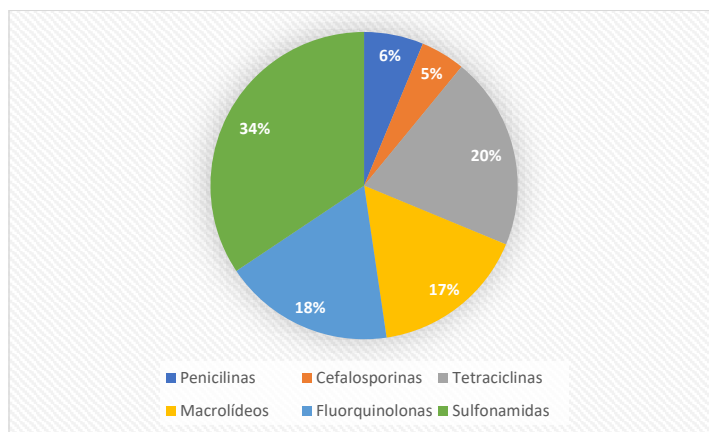
Figura 4.1 – Número de publicações por país



Fonte: Scopus.

A Figura 4.2 ilustra os dados sobre contaminação de corpos hídricos listados na Tabela 4.1:

Figura 4.2 – Porcentagem das classes de antibióticos mais relatados na literatura no período 1999 - 2024



Fonte: Elaboração própria.

Comentado [Jc14]: Idem anterior, inclusive no título

Comentado [Jc15]: Tirei o título da figura pq o título está fora e não dentro.

Comentado [Jc16]: Nos resultados só entram as suas figuras e tabelas, então é redundante isso

Fica evidente, ao analisar o gráfico que as classes mais relatadas são as sulfonamidas, seguidas pelas tetraciclina, fluorquinolonas e macrolídeos. Além disso, as sulfonamidas são frequentemente encontradas em concentrações maiores que os outros antibióticos, como mostra a Tabela 4.1. Esse grupo de antibióticos não é fácil de degradar, não é volatilizado facilmente, são bastante hidrofílicos e penetram facilmente nos sistemas de infiltração de areias e águas subterrâneas (Sabri *et al.*, 2020). Por esse motivo são frequentemente encontrados em ambientes aquáticos.

As classes dos β -lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) são encontrados em proporções muito menores que as outras classes, apesar de serem as mais consumidas ao redor do mundo (Van Boeckel *et al.*, 2014). Isso se deve à instabilidade do anel β -lactâmico, que facilmente é hidrolisado nas estações de tratamento de efluentes (Van Boeckel *et al.*, 2014).

Além disso, a frequência e concentração dos antibióticos encontrados varia de acordo com as estações do ano. Maiores concentrações de antibióticos são encontradas no inverno do que no verão (Wu *et al.*, 2016), o que pode ser atribuído ao seu maior uso nessa estação, em que as pessoas ficam doentes mais facilmente.

A próxima seção do trabalho será focada nos tratamentos aplicados a efluentes que contém antibióticos em sua composição, dando destaque aos tratamentos mais eficazes e utilizados para a sua remoção de corpos hídricos.

4.2 MÉTODOS DE REMOÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS

A indústria farmacêutica emprega vários métodos de tratamento de efluentes. Os efluentes gerados por essas empresas variam tanto em composição quanto em quantidade, devido às diferenças entre as plantas produtoras, dependendo das matérias primas e dos processos produtivos utilizados por elas. A localização da planta também interfere no efluente, devido à qualidade da água disponível no local. Logo, fica difícil escolher um tratamento específico para um determinado processo, visto a quantidade de fatores que afeta o efluente gerado (Gadipelly *et al.*, 2014).

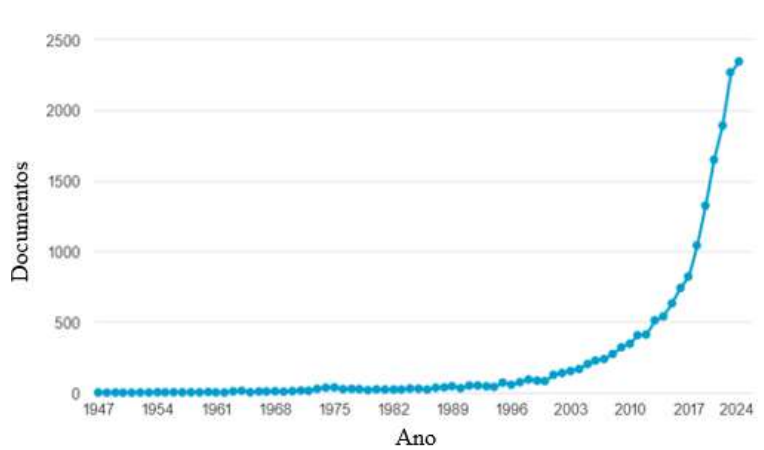
Ao realizar uma pesquisa no Scopus utilizando as palavras-chave “antibiotic”, “treatment” e “water” é possível encontrar mais de 18 mil documentos, entre artigos, capítulos de livros, entre outros. A análise dos resultados mostra um aumento exponencial das publicações relacionadas ao tema, conforme mostra a Figura 4.3:

Comentado [Jc17]: Referência de 10 anos atrás, ainda é?!?!?! Melhor confirmar

Comentado [Jc18]: Referência de 10 anos atrás, ainda é?!?!?! Melhor confirmar

Comentado [Jc19]: Isso está no lugar errado. Parece uma discussão. Mas vc ainda não apresentou nenhum resultado. Veja se pode inserir em outro local.

Figura 4.3 – Número de publicações por ano utilizando as palavras-chave “antibiotic” “treatment” e “water” na Base Scopus

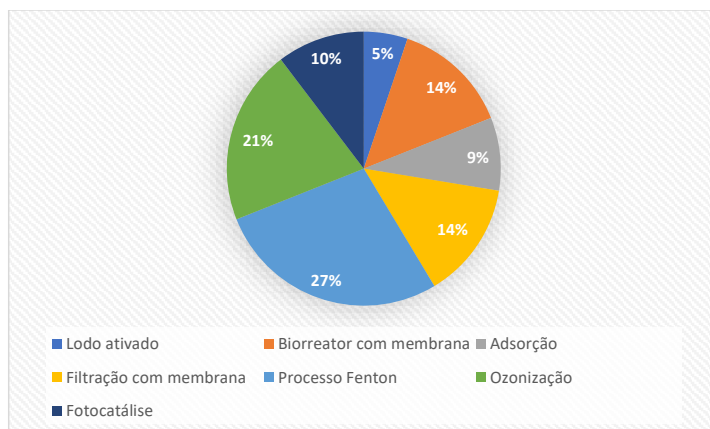


Fonte: Scopus.

Comentado [Jc20]: Pode colocar uma caixa de texto em cima do texto em inglês e passar para o português-es

Diversos métodos de remoção já foram testados para purificar águas contendo antibióticos, com variados graus de sucesso. A Figura 4.4 ilustra a quantidade de estudos envolvendo cada processo citado anteriormente, onde é possível ver que os processos oxidativos são bastante utilizados para tratar efluentes contendo antibióticos:

Figura 4.4 – Porcentagem de estudos com cada processo de tratamento



Fonte: Elaboração própria.

Diferentes classes apresentam eficiências de remoção diferentes, como pode ser visto nas Tabelas 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 e 4.6, onde são listados diversos tratamentos aplicados aos antibióticos citados anteriormente:

Tabela 4.2 – Processos de tratamento aplicados aos antibióticos β -lactâmicos

Antibiótico	Método	Eficiência de Remoção (%)	Capacidade de adsorção (mg/g)	Referência
Amoxicilina e Penicilina G	Separação por membrana de osmose reversa	100	-	Lopera, Ruiz e Alonso (2019)
Amoxicilina e Penicilina G	Separação por membrana de nanofiltração	> 99	-	Egea-Corbacho, Ruiz e Alonso (2019)
Amoxicilina	Separação por membrana de nanofiltração	99.1	-	Moarefian, Golestani e Bahmanpour (2014)
Amoxicilina	Separação por membrana de nanofiltração	99	-	Omidvar <i>et al.</i> (2014)
Penicilina G	Fotólise UV	99	-	Wang <i>et al.</i> (2013)
Amoxicilina	Fotocatálise	96	-	Balarak e Mostafapour (2019)
Amoxicilina e Ampicilina	Lodo ativado	99	-	Abou-Elela e El-Khateeb (2015)
Amoxicilina	Ozonização	100	-	Mehrabadi (2016)
Amoxicilina e Penicilina G	Ozonização com radiação UV	> 99	-	Zhou <i>et al.</i> (2018)
Amoxicilina	Oxidação Fenton	83	-	Türkay e Kumbur (2019)
Amoxicilina	Oxidação Fenton	60	-	Homem, Alves e Santos (2013)
Amoxicilina, Ceftriaxona e Cefoperazona	Biorreator de membrana anaeróbico	73.2 47.7 79.4	-	Huang <i>et al.</i> (2018)
Ceftadiazima	Ozonização-Filtração por membrana	88	-	Alpatova <i>et al.</i> (2013)

Amoxicilina	Lodo ativado- Oxidação Fenton	88.79	-	Guo, Xie e Chen (2015)
-------------	----------------------------------	-------	---	---------------------------

Fonte: Elaboração própria.

Os antibióticos β -lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) apresentam uma variedade grande de métodos eficientes de remoção de águas. Como são as classes mais antigas, seus processos de tratamento já estão documentados de forma abrangente na literatura, e diversos deles apresentam eficiências de remoção elevadas, inclusive com tratamentos convencionais, como o lodo ativado.

O processo de lodo ativado pode remover antibióticos da água por meio da biodegradação e/ou adsorção ao lodo (Huang *et al.*, 2022). A biodegradação pode ocorrer por duas vias: co-metabolismo microbiano, que consiste na degradação dos antibióticos por enzimas secretadas pelos microrganismos, e metabolismo microbiano, em que os microrganismos utilizam os antibióticos como fontes de carbono para o seu crescimento. A adsorção ocorre principalmente pelo fato de o lodo ser constituído por uma comunidade microbiana floculada e porosa com uma combinação de substâncias orgânicas e inorgânicas anexadas, que possui uma elevada área superficial que facilita a adsorção de contaminantes (Huang *et al.*, 2022).

Zhao *et al.* (2022) estudaram a degradação de sulfonamidas num reator em batelada sequencial anaeróbico, e descobriram que o mecanismo de remoção de sulfadiazina incluía adsorção e biodegradação, enquanto que sulfametoxazol era degradada principalmente por biodegradação. De forma similar, Wang *et al.* (2017) descobriram que as taxas de biodegradação e de adsorção ao lodo de diversos antibióticos da classe das fluorquinolonas eram de 9-22% e 78-91%, demonstrando que o principal mecanismo de remoção era a adsorção. A razão para isso pode ser a contínua renovação e geração dos flocos de lodo, fornecendo mais locais de adsorção para os antibióticos (Huang *et al.*, 2022).

Também é possível dar destaque à fotocatalise. Para melhorar a eficiência desse processo, uma variedade de materiais foi testada como catalisadores. Entre eles, TiO_2 e BiVO_4 são amplamente utilizados na remoção de diversos antibióticos, como tetraciclina (Xu *et al.*, 2021), ciprofloxacina (Hu *et al.*, 2020 e Chen *et al.*, 2018), penicilina (Liu *et al.*, 2022), norfloxacina (Du *et al.*, 2019), sulfametoxazol (Li *et al.*, 2021), oxitetraciclina (Ye *et al.*, 2019), etc.

Tabela 4.3 – Processos de tratamento aplicados às tetraciclinas

Antibiótico	Método	Eficiência de Remoção (%)	Capacidade de adsorção (mg/g)	Referência
Tetraciclina, Oxitetraciclina e Clorotetraciclina	Biorreator de membrana em batelada sequencial	> 90	-	Xu <i>et al.</i> (2019)
Tetraciclina e Clorotetraciclina	Adsorção	-	368.49 mg/g 254.04 mg/g	Xiong <i>et al.</i> (2018)
Tetraciclina	Adsorção	-	385.60 mg/g	Guanrong <i>et al.</i> (2021)
Oxitetraciclina	Adsorção	-	1280.422 mg/g	Han <i>et al.</i> (2022)
Tetraciclina e Oxitetraciclina	Foto-Fenton	94.2 94.8	-	Han <i>et al.</i> (2020)
Tetraciclina	Eletro-Fenton heterogêneo	98.1	-	Luo <i>et al.</i> (2020)
Oxitetraciclina	Eletro-Fenton	83.75	-	Lai <i>et al.</i> (2020)
Tetraciclina	Fotocatálise-Lodo Ativado	87.4	-	Fuqiang <i>et al.</i> (2021)
Tetraciclina	Fotocatálise-Ozonização	85	-	Lu <i>et al.</i> (2021)

Fonte: Elaboração própria.

Para as tetraciclina, os processos oxidativos se demonstram bem eficientes. O radical hidroxila gerado nesses processos tem um alto potencial redox e é capaz de oxidar diversos grupamentos da estrutura molecular dos antibióticos (Zheng *et al.*, 2022). Entre os POAs, a oxidação Fenton tem sido amplamente utilizada na remoção de antibióticos.

Gou *et al.* (2021) relataram, em seu artigo de revisão, a remoção de fluorquinolonas de um efluente através do processo foto-Fenton, onde a redução do Fe^{3+} a Fe^{2+} ocorre com auxílio de luz UV. Os autores concluíram que esse processo oxidativo pode ser usado em conjunto com processos biológicos para tratar efluentes farmacêuticos a fim de aumentar a eficiência de mineralização e a viabilidade econômica do processo (Gou *et al.*, 2021). Apesar disso, ainda é necessário que se realizem estudos sobre a influência da presença de matéria orgânica sobre os catalisadores do processo. Além disso, o custo do processo, tanto em termos de reagentes quanto em termos energéticos, permanece um obstáculo a ser superado (Gou *et al.*, 2021). Mohamed *et al.* (2015) relataram uma taxa de degradação de amoxicilina de 100% e 62% quando o pH aumentou de 3 para 10, respectivamente.

Apesar da alta eficiência de remoção, os POA não podem ser aplicados para a remoção de antibióticos em larga escala devido ao seu alto custo (Taoufik *et al.*, 2021). A fim de tornar esses processos viáveis em grande escala, é necessário reduzir os custos operacionais e a toxicidade dos sub produtos gerados.

Biorreatores de membrana também têm sido bastante utilizados para purificar efluentes contendo tetraciclina. Dutta et al. (2014) usaram um biorreator anaeróbico de membrana fluidizada com dois estágios para remover diversos antibióticos, e descobriram que sob a ação combinada da biodegradação, adsorção ao lodo e filtração com membrana, a taxa de remoção dos antibióticos foi de 86-100%. Além disso, a eficiência de remoção no biorreator depende do tipo de antibiótico, concentração inicial dos antibióticos, estrutura da membrana e parâmetros operacionais.

O tempo de retenção hidráulica (TRH) também é um fator importante na remoção de antibióticos, e quanto maior seu valor, melhor é a remoção desses contaminantes. Liu et al. (2016) descobriram que quando o TRH diminuía de 8-12 dias para 2-7 dias, a eficiência de remoção de tetraciclina, oxitetraciclina e clorotetraciclina caía de 94%, 92,3% e 78,6% para 78,6%, 47,6% e 61,8%, respectivamente. Da mesma forma, Song et al. (2017) relataram que quando o TRH foi reduzido de 5-4 dias para 3-2 dias e 1 dia, a taxa de remoção de 11 antibióticos caiu de 83,8% para 57% e 25,5%, respectivamente. Esse efeito do TRH pode ser atribuído ao fato de maiores tempos de retenção favorecerem o surgimento de bactérias de crescimento lento e aumentam a diversidade microbiana, aumentando a biodegradação (Oberoi et al., 2019).

Alguns estudos mostram a eficiência da adsorção como método de remoção de tetraciclina. Esse método remove antibióticos principalmente por interações eletrostáticas, pontes de hidrogênio, preenchimento de poros e ação hidrofóbica (Tan et al., 2015).

Existem diversos estudos que têm mostrado o potencial de substâncias como o biochar para remover diversas classes de antibióticos de efluentes aquáticos, como macrolídeos, sulfonamidas, fluorquinolonas e tetraciclina (Yao et al. (2013), Jeong et al. (2012), Hoslett et al. (2020) e Zheng et al. (2013)).

Tabela 4.4 – Processos de tratamento aplicados aos macrolídeos

Antibiótico	Método	Eficiência de Remoção (%)	Capacidade de adsorção (mg/g)	Referência
Tilosina	Foto-Fenton	97.1	-	Sarrai et al. (2016)
Eritromicina e Claritromicina	Fenton Óptico-Biorreator de Membrana	100 85	-	Karaolia et al. (2017)
Azitromicina	Biorreator de Membrana	91.4	-	Ngoc et al. (2016)
Azitromicina	Fotocatálise	100	-	Sousa et al. (2012)

Claritromicina	Ozonização	84.6	-	Norihide <i>et al.</i> (2007)
Azitromicina, Roxitromicina e Claritromicina	Separação por membrana de osmose reversa	100	-	Ivan <i>et al.</i> (2011)

Fonte: Elaboração própria.

Os macrolídeos podem ser facilmente removidos ao utilizar tratamentos com processos de separação por membrana. Para esses processos, é comum a utilização de membranas de microfiltração, ultrafiltração, nanofiltração e de osmose reversa. No entanto, como as membranas de nanofiltração e osmose inversa tem poros menores que as outras duas, elas são mais utilizadas para tratar efluentes contendo antibióticos (Huang *et al.*, 2022).

Em seu trabalho, Lopera *et al.* (2019) estudaram a degradação de diversas penicilinas utilizando membranas de osmose inversa operando a uma pressão de 15 bar, instaladas na saída do tanque de decantação secundário da estação de tratamento de Medina Sidonia (Espanha). Os autores chegaram a resultados bastante promissores ao fim dos ensaios. A análise dos contaminantes, feito por cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas (UPLC-MS), mostra que foi possível atingir 100% de remoção dos mesmos sem que ocorra deterioração da membrana durante as 72h dos testes (Lopera *et al.*, 2019).

Outro estudo realizado por Egea-Corbacho *et al.* (2019) utilizou o mesmo efluente utilizado por Lopera, mas dessa vez testando uma membrana de nanofiltração. Os resultados dos dois estudos foram bastante semelhantes, com Egea-Corbacho alcançando remoção completa dos contaminantes no permeado. Não foi possível observar degradação da membrana durante as 72h dos testes (Egea-Corbacho *et al.*, 2019). Esses resultados mostram o potencial de métodos de separação por membrana como tratamento terciário dado a efluentes com elevada concentração de antibióticos.

Senta *et al.* (2011) estudaram a remoção de diversos antibióticos através de processos com membranas, como biorreatores de membrana, nanofiltração, osmose reversa. O efluente sintético utilizado simulava efluentes industriais altamente contaminados. Os autores relataram que a eficiência de remoção dos macrolídeos foi bastante elevada utilizando biorreatores de membrana, enquanto que esse mesmo processo não foi capaz de remover completamente as outras classes de antibióticos estudadas (fluorquinolonas e sulfonamidas) (Senta *et al.*, 2011). Após isso, um novo experimento foi conduzido, no qual o efluente do biorreator foi tratado por nanofiltração, osmose inversa ou ozonização. Os resultados dos tratamentos de filtração mostram que a osmose inversa é claramente superior à nanofiltração, que só obteve resultados positivos para os macrolídeos, que são, no geral, moléculas grandes, de massa molecular acima

de 700 Da, enquanto que obteve resultados menos entusiasmantes para as sulfonamidas e fluorquinolonas, cuja massa molecular fica entre 250 e 332 Da (Senta *et al.*, 2011). Já a osmose reversa foi capaz de eliminar completamente todos os contaminantes presentes.

Além disso, diversos estudos foram conduzidos utilizando combinações de tratamentos para a remoção de macrolídeos de efluentes. Dentre estes, Wang *et al.* (2018) utilizaram um sistema combinado de biorreator com membrana (MBR) com osmose reversa (RO) e nanofiltração (NF) para remover uma série de antibióticos das classes sulfonamidas, fluorquinolonas, tetraciclina e macrolídeos.

Os autores estudaram a eficiência de remoção do biorreator isolado e do sistema acoplado (MBR-RO/NF) separadamente. Os macrolídeos atingiram percentuais de remoção relativamente altos ao passar pelo biorreator, variando de 74-82%. O elevado valor de remoção pode ser atribuído em parte à carga positiva dessas moléculas, que interagem com partículas do lodo carregadas negativamente, o que leva à adsorção desses compostos por troca catiônica (Wang *et al.*, 2018). Os percentuais de remoção das outras classes de antibióticos foram: 61,4% para as sulfonamidas; 51,8-70,1% para as fluorquinolonas e 66,8-75,6% para as tetraciclina. Esses valores mostram que o biorreator de membrana isoladamente não é capaz de remover os antibióticos de forma eficiente (Wang *et al.*, 2018).

Ao complementar o tratamento por MBR com membranas de nanofiltração ou de osmose inversa, os autores do estudo chegaram a resultados muito melhores, já que a maioria dos contaminantes do estudo foi quase completamente removida, ou as concentrações ficaram abaixo do limite de detecção analítica (Wang *et al.*, 2018). De modo geral, o processo com membrana de osmose inversa foi mais eficiente na remoção dos contaminantes, conseguindo eliminar completamente 20 deles, enquanto que a membrana de nanofiltração removeu 13. Em ambos os casos, os macrolídeos foram completamente removidos (Wang *et al.*, 2018).

Tabela 4.5 – Processos de tratamento aplicados às fluorquinolonas

Antibiótico	Método	Eficiência de Remoção (%)	Capacidade de adsorção (mg/g)	Referência
Norfloxacina, Ofloxacina e Ciprofloxacina	Biorreator de fibra oca	62-86 68-93 54-70	-	Nguyen <i>et al.</i> (2017)
Ciprofloxacina	Adsorção em óxido de grafeno	-	240 mg/g	Chen <i>et al.</i> (2015)
Ofloxacina	Oxidação Fenton	85	-	Zheng <i>et al.</i> (2017)
Ciprofloxacina	Eletro-Fenton	88.11	-	Yao <i>et al.</i> (2021)

Ciprofloxacina	Fenton Heterogêneo	89	-	Hassani <i>et al.</i> (2018)
Ciprofloxacina	Eletro-Fenton	94	-	Huang <i>et al.</i> (2020)
Ciprofloxacina	Ozonização	100	-	Liu <i>et al.</i> (2022)
Norfloxacina	Ozonização	101	-	Chen <i>et al.</i> (2021)
Ofloxacina	Ozonização-Fenton	96.7	-	Nguyen <i>et al.</i> (2022)

Fonte: Elaboração própria.

Para as fluorquinolonas e sulfonamidas, os processos de oxidação Fenton e ozonização também aparentam ser métodos eficientes para tratar efluentes contendo antibióticos dessas classes. Há relatos na literatura de que esse método é capaz de remover uma série de antibióticos das classes das fluorquinolonas e sulfonamidas através da oxidação direta do ozônio, com tempos variados (Wang *et al.*, 2019 e Gorito *et al.*, 2022).

A aplicação de catalisadores pode estimular as moléculas de ozônio para formar radicais hidroxila. Estudos demonstram que a ozonização catalítica é capaz de aumentar a taxa de degradação de antibióticos sob quaisquer condições de estudo (Sani *et al.*, 2019 e Huang *et al.*, 2021). Esse aumento da taxa de degradação está relacionado ao aumento na produção de radicais hidroxila na presença de um catalisador.

Tabela 4.6 – Processos de tratamento aplicados às sulfonamidas

Antibiótico	Método	Eficiência de Remoção (%)	Capacidade de adsorção (mg/g)	Referência
Sulfametoxazol	Biorreator de membrana anaeróbico	> 88	-	Wei <i>et al.</i> (2019)
Sulfametoxazol	Adsorção em óxido de grafeno	-	379 mg/g	Chen <i>et al.</i> (2015)
Sulfadiazina e Sulfametoxazol	Biorreator de membrana aeróbico submerso	91 88	-	Yu <i>et al.</i> (2018)
Sulfametoxazol	Foto-Fenton Heterogêneo	100	-	Hang <i>et al.</i> (2022)
Sulfametoxazol	Oxidação Fenton	100	-	Tang <i>et al.</i> (2018)
Sulfametoxazol	Fenton Heterogêneo	100	-	Xie <i>et al.</i> (2022)
Sulfametoxazol	Ozonização	100	-	Chen e Wang (2021)

Sulfadimetoxina, Sulfametoxazol e Trimetoprima	Ozonização	> 98	-	Gorito <i>et al.</i> (2022)
Sulfametazina	Ozonização	100	-	Chen e Wang (2021)
Sulfametazina	Ozonização	100	-	Liu <i>et al.</i> (2021)
Sulfametoxazol	Fenton Óptico- Biorreator de Membrana	100	-	Karaolia <i>et al.</i> (2017)
Sulfadiazina	Ultrafiltração- Fotocatálise	91.4	-	Zhou <i>et al.</i> (2020)
Sulfadiazina	Oxidação Fenton- Filtração por Membrana	100	-	Sun <i>et al.</i> (2020)

Fonte: Elaboração própria.

Os processos apresentados nas Tabelas 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 e 4.6 têm vantagens e desvantagens distintas, como pode ser visto na Tabela 4.7 (Huang *et al.*, 2022):

Tabela 4.7 – Vantagens e desvantagens dos processos de tratamento

	Vantagens	Desvantagens
Processos biológicos	Processos simples e de baixo custo, que toleram altas cargas de efluente.	Levam bastante tempo para degradar os antibióticos e podem levar à produção de organismos resistentes.
Processos físicos	Operação simples.	Não degradam os antibióticos, que necessitam de tratamento posterior.
Processos químicos	Completa remoção dos poluentes em um tempo reduzido e sem a geração de lodo (com exceção da oxidação Fenton).	Processos de alto custo, pouco seletivos, e geram diversos poluentes secundários.

Fonte: Adaptado de Huang *et al.* (2022).

Para muitos antibióticos, tratamentos isolados não são eficazes, e existem na literatura diversos relatos de tratamentos que combinam processos biológicos, físicos e químicos para atingir eficiências de remoção elevadas. A utilização de processos combinados pode superar as deficiências dos métodos isolados e complementar as vantagens das tecnologias utilizadas (Huang *et al.*, 2022).

Também é importante considerar a toxicidade desses poluentes para o meio ambiente. Alguns antibióticos são particularmente problemáticos, devido à sua ocorrência em águas doces e toxicidade. Enquanto alguns antibióticos não são encontrados com frequência no meio ambiente, outros como ciprofloxacina e ofloxacina podem ser encontrados em concentrações elevadas (Tabela 4.1), e estão entre os antibióticos mais potentes em baixas concentrações (Bengtsson-Palme and Larsson, 2016). De forma similar, eritromicina, norfloxacina, oxitetraciclina, estreptomicina e tilosina são classificados como “muito tóxicos” para organismos aquáticos (Petrie et al., 2014) e foram detectados em concentrações acima de 1 µg/L em águas doces (Tabela 4.1).

Além disso, macrolídeos, fluorquinolonas e tetraciclina afetam a síntese de proteínas cloroplásticas e mitocondriais em plantas (Yang et al., 2013). Fluorquinolonas inibem a síntese de DNA em eucariotos, replicação de plastídios, e têm impacto negativo na fotossíntese e morfologia celular. Tetraciclina podem causar efeitos fitotóxicos que incluem a inibição do crescimento celular e aberrações cromossômicas. Beta-lactâmicos têm efeitos menos tóxicos, mas em plantas inferiores, eles podem afetar as divisões dos plastídios (Gothwal & Shashidhar, 2015).

Esses poluentes ainda são encontrados no ambiente, demonstrando que os processos empregados nas estações de tratamento de esgoto convencionais não são eficazes na remoção dessas substâncias. Além disso, também é possível notar pela pesquisa feita que a maioria dos estudos envolvendo a degradação dos antibióticos foi feito em laboratório, com condições relativamente homogêneas, e poucos estudos foram empregados utilizando efluentes que continham uma mistura de antibióticos em sua composição, além de outros químicos e compostos orgânicos, o que não retrata adequadamente as condições dos efluentes reais. É necessário que mais pesquisas sejam realizadas utilizando efluentes reais para que se possa avaliar a eficiência dos métodos empregados.

Comentado [Jc21]: ESSA PARTE RESPONDE AO 3º OBJETIVO. E ESTÁ MUITO TÍMIDO, PODERIA FAZER UMA TABELA COM OS EFEITOS DE TOXICIDADE PARA CADA CLASSE, ANTES DE FALAR DO TRATAMENTO

Comentado [tk22R21]:

Comentado [Jc23]: discussão

5 CONCLUSÕES E SUGESTÕES

As seguintes conclusões são elencadas a partir do presente trabalho:

- Apesar de existirem diversos tratamentos relatados na literatura capazes de fazer a remoção dos antibióticos dos corpos hídricos, alguns deles ainda apresentam algumas limitações que impedem seu uso em larga escala. Logo se faz necessário o uso de processos combinados, de modo a ultrapassar as limitações de cada processo.
- Antibióticos da classe das sulfonamidas, tetraciclinas e fluorquinolonas ainda podem ser frequentemente encontrados em diversos locais mundialmente, representando um sério risco à saúde pública.
- As classes mais utilizadas de antibióticos ao redor do mundo, como os β -lactâmicos, já possuem métodos bem estabelecidos de degradação, como os processos oxidativos avançados e separação por membrana, enquanto que as classes mais recentes, como as sulfonamidas, necessitam de maiores estudos sobre o tema.
- Tratamentos convencionais, tais como o lodo ativado, de modo geral, não são um modo adequado de eliminar esses contaminantes, sendo necessário utilizar tratamentos terciários para tratar esses efluentes.

Além disso, é importante ressaltar que há relatos de diversos outros tratamentos, como sistemas eletroquímicos microbianos e sistemas com microalgas, aplicados com o propósito de remover antibióticos de efluentes líquidos, com variados graus de sucesso, e que o sistema escolhido pelos projetistas deve depender não somente da classe do antibiótico, mas também de outros fatores como custo, localidade da planta, legislação local, entre outros.

Fica de sugestão para os próximos trabalhos acerca do tema realizar mais estudos utilizando efluentes reais ao invés de sintéticos, de modo a identificar se os tratamentos utilizados serão eficientes com esses efluentes. Além disso, é necessário realizar mais estudos sobre a degradação das sulfonamidas, que ainda são encontradas em concentrações elevadas ao redor do mundo.

6 REFERÊNCIAS

ABBASI, Zahra; AHMADI, Mehdi. **Occurrence and Removal of Macrolides in Municipal Wastewater Treatment Plants: A Review**. Journal of Environmental Health and Sustainable Development, [s. l.], v. 6, 2021. DOI <https://doi.org/10.18502/jehsd.v6i4.8149>. Disponível em: <https://publish.kne-publishing.com/index.php/JEHS/article/view/8149>. Acesso em: 24 dez. 2023.

ABOU-ELELA, S. I.; EL-KHATEEB, M. A. **Performance Evaluation of Activated Sludge Process for Treating Pharmaceutical Wastewater Contaminated With β -Lactam Antibiotics**. Journal of Industrial Pollution Control, [s. l.], v. 341, 2015. Disponível em: <https://www.icontrolpollution.com/articles/performance-evaluation-of-activated-sludge-process-for-treating-pharmaceutical-wastewater-contaminated-with-lactam-antibiotics.php?aid=65344>. Acesso em: 17 dez. 2023.

ADEDEJI, W.A. **The Treasure Called Antibiotics**. Annals of Ibadan Postgraduate Medicine, [s. l.], p. 56-57, 2016. PMID: 28337088; PMCID: PMC5354621. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/315774419_THE_TREASURE_CALLED_ANTIBIOTICS. Acesso em: 23 set. 2023.

AGUNBIADE, Foluso O.; MOODLEY, Brenda. **Occurrence and distribution pattern of acidic pharmaceuticals in surface water, wastewater, and sediment of the Msunduzi River, Kwazulu-Natal, South Africa**. Environmental Toxicology and Chemistry, [s. l.], v. 35, p. 36-46, 2015. DOI <https://doi.org/10.1002/etc.3144>. Disponível em: <https://setac.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/etc.3144>. Acesso em: 24 maio 2024.

ALALM, Mohamed Gar; TAWFIK, Ahmed; OOKAWARA, Shinichi. **Degradation of four pharmaceuticals by solar photo-Fenton process: Kinetics and costs estimation**. Journal of Environmental Chemical Engineering, [s. l.], v. 3, p. 46-51, 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jece.2014.12.009>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213343714002772>. Acesso em: 2 maio 2024.

AL-ASHEH, Sameer; BAGHERI, Marzieh; AIDAN, Ahmed. **Membrane bioreactor for wastewater treatment: A review**. Case Studies in Chemical and Environmental Engineering, [s. l.], v. 4, ed. 3, 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cscee.2021.100109>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666016421000311>. Acesso em: 3 jul. 2024.

ARCHUNDIA, D. et al. **Antibiotic pollution in the Katari subcatchment of the Titicaca Lake: Major transformation products and occurrence of resistance genes**. Science of The Total Environment, [s. l.], v. 576, p. 671-682, 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.10.129>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004896971632318X?via%3Dihub>. Acesso em: 5 jun. 2024.

AUS DER BEEK, Tim et al. **Pharmaceuticals in the environment—Global occurrences and perspectives**. Environmental Toxicology and Chemistry, [s. l.], v. 35, p. 823-835, 2016. DOI <https://doi.org/10.1002/etc.3339>. Disponível em: <https://setac.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/etc.3339>. Acesso em: 3 jun. 2024.

AZANU, David et al. **Occurrence and risk assessment of antibiotics in water and lettuce in Ghana.** *Science of The Total Environment*, [s. l.], p. 293-305, 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.287>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969717333454?via%3Dihub>. Acesso em: 22 maio 2024.

BARAN, Wojciech et al. **Effects of the presence of sulfonamides in the environment and their influence on human health.** *Journal of Hazardous Materials*, [s. l.], v. 196, 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.08.082>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304389411011010>. Acesso em: 30 dez. 2023.

BENGTSSON-PALME, Johan; LARSSON, D.G. Joakim. **Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation.** *Environment International*, [s. l.], v. 86, p. 140-149, 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.015>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412015300817?via%3Dihub>. Acesso em: 8 jun. 2024.

BIELEN, Ana et al. **Negative environmental impacts of antibiotic-contaminated effluents from pharmaceutical industries.** *Water Research*, [s. l.], v. 126, p. 79-87, 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.09.019>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004313541730773X?via%3Dihub>. Acesso em: 31 maio 2024.

CARVALHO, Isabel T; SANTOS, Lúcia. **Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario.** *Environment International*, [s. l.], v. 94, p. 736-757, 2016. DOI [10.1016/j.envint.2016.06.025](https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.06.025). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27425630/>. Acesso em: 3 abr. 2024.

CASTIGLIONI, Sara et al. **Novel homologs of the multiple resistance regulator marA in antibiotic-contaminated environments.** *Water Research*, [s. l.], v. 42, p. 4271-4280, 2008. DOI <https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.07.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0043135408002790?via%3Dihub>. Acesso em: 26 maio 2024.

CHA, J. M.; YANG, S.; CARLSON, K.H. **Trace determination of β -lactam antibiotics in surface water and urban wastewater using liquid chromatography combined with electrospray tandem mass spectrometry.** *Journal of Chromatography A*, [s. l.], v. 1115, p. 46-57, 2006. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.02.086>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967306004602?via%3Dihub>. Acesso em: 24 maio 2024.

CHATURVEDI, Preeti et al. **Prevalence and hazardous impact of pharmaceutical and personal care products and antibiotics in environment: A review on emerging contaminants.** *Environmental Research*, [s. l.], v. 194, 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110664>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935120315619>. Acesso em: 7 out. 2023.

CHEN, Fei et al. **Efficient construction of bismuth vanadate-based Z-scheme photocatalyst for simultaneous Cr(VI) reduction and ciprofloxacin oxidation under visible light: Kinetics, degradation pathways and mechanism.** Chemical Engineering Journal, [s. l.], v. 348, p. 157-170, 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.04.170>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1385894718307435>. Acesso em: 15 maio 2024.

CHIN, Kah Wei et al. **An overview of antibiotic and antibiotic resistance.** Environmental Advances, [s. l.], v. 11, 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.envadv.2022.100331>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666765722001661>. Acesso em: 31 out. 2023.

CHOPRA, Ian; ROBERTS, Marilyn. **Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance.** Microbiology and Molecular Biology Reviews, [s. l.], 2001. DOI 10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC99026/>. Acesso em: 26 dez. 2023.

CHRISTIAN, Thorsten et al. **Determination of Antibiotic Residues in Manure, Soil, and Surface Waters.** Clean Soil Air Water, [s. l.], v. 31, p. 36-44, 2003. DOI <https://doi.org/10.1002/aheh.200390014>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aheh.200390014>. Acesso em: 31 maio 2024.

COSTANZO, Simon D.; MURBY, John; BATES, John. **Ecosystem response to antibiotics entering the aquatic environment.** Marine Pollution Bulletin, [s. l.], v. 51, p. 218-223, 2005. DOI <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2004.10.038>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025326X04003881?via%3Dihub>. Acesso em: 25 maio 2024.

CRINI, Grégorio; LICHTFOUSE, Eric. **Wastewater treatment: an overview.** Green Adsorbents for Pollutant Removal, [s. l.], 2018. DOI https://doi.org/10.1007/978-3-319-92111-2_1. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-92111-2_1. Acesso em: 3 nov. 2023.

DANNER, Marie-Claire et al. **Antibiotic pollution in surface fresh waters: Occurrence and effects.** Science of the Total Environment, [s. l.], v. 664, p. 793-804, 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.406>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004896971930453X?via%3Dihub>. Acesso em: 29 mar. 2024.

DAVIES, Mackenzie L.; MASTEN, Susan J. **Princípios de Engenharia Ambiental.** 3. ed. [S. l.]: AMGH, 2016. 876 p. ISBN 978-85-8055-591-2.

DÍAZ-CRUZ, M. Silvia; GARCÍA-GALÁN, M. Jesús; BARCELÓ, Damià. **Highly sensitive simultaneous determination of sulfonamide antibiotics and one metabolite in environmental waters by liquid chromatography–quadrupole linear ion trap–mass spectrometry.** Journal of Chromatography A, [s. l.], v. 1193, p. 50-59, 2008. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.03.029>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967308005001?via%3Dihub>. Acesso em: 3 jun. 2024.

DINH, Quoc Tuc et al. **Measurement of trace levels of antibiotics in river water using on-line enrichment and triple-quadrupole LC–MS/MS**. *Talanta*, [s. l.], v. 85, p. 1238-1245, 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.05.013>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003991401100422X?via%3Dihub>. Acesso em: 22 maio 2024.

DINOS, George P. **The macrolide antibiotic renaissance**. *British Journal of Pharmacology*, [s. l.], 2017. DOI [10.1111/bph.13936](https://doi.org/10.1111/bph.13936). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28664582/>. Acesso em: 24 dez. 2023.

DU, Hao et al. **Synthesis of BiVO₄/WO₃ composite film for highly efficient visible light induced photoelectrocatalytic oxidation of norfloxacin**. *Journal of Alloys and Compounds*, [s. l.], v. 787, p. 284-294, 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2019.01.390>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0925838819304293>. Acesso em: 15 maio 2024.

DUTTA, Joydeep; MALA, Aijaz Ahmad. **Removal of Antibiotic from the Water Environment by the Adsorption Technologies: A Review**. *Water Science and Technology*, [s. l.], v. 82, p. 401-426, 2020. DOI [10.2166/wst.2020.335](https://doi.org/10.2166/wst.2020.335). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32960788/>. Acesso em: 23 abr. 2024.

DUTTA, Kasturi et al. **Removal of pharmaceuticals and organic matter from municipal wastewater using two-stage anaerobic fluidized membrane bioreactor**. *Bioresource Technology*, [s. l.], v. 165, p. 42-49, 2014. DOI <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2014.03.054>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960852414003599>. Acesso em: 12 abr. 2024.

EGEA-CORBACHO, Agata et al. **Removal of emerging contaminants from wastewater using nanofiltration for its subsequent reuse: Full-scale pilot plant**. *Journal of Cleaner Production*, [s. l.], v. 214, 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.12.297>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959652618340289>. Acesso em: 17 dez. 2023.

ENICK, O.V.; MOORE, M.M. **Assessing the assessments: Pharmaceuticals in the environment**. *Environmental Impact Assessment Review*, [s. l.], v. 27, p. 707-729, 2007. DOI <https://doi.org/10.1016/j.eiar.2007.01.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195925507000029>. Acesso em: 18 out. 2023.

FARINELLI, Giulio et al. **Natural iron ligands promote a metal-based oxidation mechanism for the Fenton reaction in water environments**. *Journal of Hazardous Materials*, [s. l.], v. 393, 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122413>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304389420304015>. Acesso em: 2 maio 2024.

FEITOSA-FELIZZOLA, J.; CHIRON, S. **Occurrence and distribution of selected antibiotics in a small Mediterranean stream (Arc River, Southern France)**. *Journal of*

Hydrology, [s. l.], v. 364, p. 50-57, 2009. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jhydrol.2008.10.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022169408005106?via%3Dihub>. Acesso em: 25 maio 2024.

FRANÇO SO, Mariane Santos; STRACHMAN, Eduardo. **A indústria farmacêutica no Brasil e na Índia: um estudo comparativo**. Revista de Economia, [s. l.], ano 37, v. 39, n. 1, p. 91-112, jan./abr. 2013. DOI <http://dx.doi.org/10.5380/re.v39i1>. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/124781/ISSN0556-5782-2013-39-01-91-112.pdf?sequence=1>. Acesso em: 17 set. 2023.

GADIPELLY, Chandrakanth et al. **Pharmaceutical Industry Wastewater: Review of the Technologies for Water Treatment and Reuse**. Industrial & Engineering Chemistry Research, [s. l.], 2014. DOI <https://doi.org/10.1021/ie501210j>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ie501210j>. Acesso em: 18 out. 2023.

GARCÍA-GALÁN, María Jesús et al. **Ecotoxicity evaluation and removal of sulfonamides and their acetylated metabolites during conventional wastewater treatment**. Science of the Total Environment, [s. l.], v. 437, 2012. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.08.038>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969712011229>. Acesso em: 30 dez. 2023.

GELPI, Adriane et al. **Magic bullet: Paul Ehrlich, Salvarsan and the birth of venereology**. Sexually Transmitted Infections, [s. l.], 2015. DOI <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2014-051779>. Disponível em: <https://sti.bmj.com/content/91/1/68.2.short>. Acesso em: 1 out. 2023.

GINEBREDA, Antoni et al. **Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers: Relationships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in the Llobregat River (NE Spain)**. Environment International, [s. l.], v. 36, p. 153-162, 2010. DOI <https://doi.org/10.1016/j.envint.2009.10.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412009002098?via%3Dihub>. Acesso em: 7 jun. 2024.

GORITO, Ana M. et al. **Antibiotics removal from aquaculture effluents by ozonation: chemical and toxicity descriptors**. Water Research, [s. l.], v. 218, 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.watres.2022.118497>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0043135422004511>. Acesso em: 9 maio 2024.

GOTHWAL, Ritu; SHASHIDHAR, Thhatikkonda. **Antibiotic Pollution in the Environment: A Review**. Clean Soil Air Water, [s. l.], v. 43, p. 479-489, 2014. DOI <https://doi.org/10.1002/clen.201300989>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clen.201300989>. Acesso em: 9 jun. 2024.

GOU, Yejing et al. **Degradation of fluoroquinolones in homogeneous and heterogeneous photo-Fenton processes: A review**. Chemosphere, [s. l.], v. 270, 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.129481>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653520336791>. Acesso em: 28 dez. 2023.

GRACIA-LOR, Emma; SANCHO, Juan V.; HERNÁNDEZ, Félix. **Multi-class determination of around 50 pharmaceuticals, including 26 antibiotics, in environmental and wastewater samples by ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry.** *Journal of Chromatography A*, [s. l.], v. 1218, p. 2264-2275, 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.02.026>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002196731100241X?via%3Dihub>. Acesso em: 25 maio 2024.

GUO, Ruixin; CHEN, Jianqiu. **Application of alga-activated sludge combined system (AASCS) as a novel treatment to remove cephalosporins.** *Chemical Engineering Journal*, [s. l.], v. 260, 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.09.053>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S138589471401239X>. Acesso em: 23 dez. 2023.

HANNA, Nada et al. **Presence of antibiotic residues in various environmental compartments of Shandong province in eastern China: Its potential for resistance development and ecological and human risk.** *Environment International*, [s. l.], v. 114, p. 131-142, 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.02.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412017313260?via%3Dihub>. Acesso em: 6 jun. 2024.

HEBERER, Thomas et al. **Behaviour and redox sensitivity of antimicrobial residues during bank filtration.** *Chemosphere*, [s. l.], v. 73, p. 451-460, 2008. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.06.056>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653508008370?via%3Dihub>. Acesso em: 6 jun. 2024.

HIRSCH, Roman et al. **Occurrence of antibiotics in the aquatic environment.** *Science of The Total Environment*, [s. l.], v. 225, p. 109-118, 1999. DOI [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(98\)00337-4](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(98)00337-4). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969798003374?via%3Dihub>. Acesso em: 31 maio 2024.

HOSLETT, John et al. **The removal of tetracycline from water using biochar produced from agricultural discarded material.** *Science of The Total Environment*, [s. l.], 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141755>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969720352840>. Acesso em: 26 dez. 2023.

HU, Xi et al. **Mechanisms underlying the photocatalytic degradation pathway of ciprofloxacin with heterogeneous TiO₂.** *Chemical Engineering Journal*, [s. l.], v. 380, 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.122366>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1385894719317693>. Acesso em: 15 maio 2024.

HUANG, Yuanxing et al. **Ozonation catalysed by ferrosilicon for the degradation of ibuprofen in water.** *Environmental Pollution*, [s. l.], v. 268, 2021. DOI [10.1016/j.envpol.2020.115722](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115722). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010547/>. Acesso em: 13 maio 2024.

HUANG, Saikai et al. **The Effect Review of Various Biological, Physical and Chemical Methods on the Removal of Antibiotics.** Water, [s. l.], 2022. DOI 10.3390/w14193138. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/364250849_The_effect_review_of_various_biological_physical_and_chemical_methods_on_the_removal_of_antibiotics. Acesso em: 18 abr. 2024.

HUTCHINGS, Matthew I. et al. **Antibiotics: past, present and future.** Current Opinion in Microbiology, [s. l.], v. 51, p. 72-80, out. 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527419300190>. Acesso em: 30 set. 2023.

IGHALO, Joshua O. et al. **A review of methods for the removal of penicillins from water.** Journal of Water Process Engineering, [s. l.], v. 39, 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2020.101886>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2214714420307637>. Acesso em: 17 dez. 2023.

JEONG, Chang Yoon et al. **Effect of biochar amendment on tylosin adsorption-desorption and transport in two different soils.** Journal of Environmental Quality, [s. l.], 2012. DOI <https://doi.org/10.2134/jeq2011.0166>. Disponível em: <https://access.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2134/jeq2011.0166>. Acesso em: 26 dez. 2023.

JIA, Ai et al. **Occurrence and fate of quinolone and fluoroquinolone antibiotics in a municipal sewage treatment plant.** Water Research, [s. l.], v. 46, 2012. DOI <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.10.055>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0043135411006634>. Acesso em: 28 dez. 2023.

JIANG, Lei et al. **Occurrence, distribution and seasonal variation of antibiotics in the Huangpu River, Shanghai, China.** Chemosphere, [s. l.], v. 82, p. 822-828, 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.11.028>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653510013214?via%3Dihub>. Acesso em: 25 maio 2024.

KANSAL, Sushil Kumar et al. **Photocatalytic degradation of the antibiotic levofloxacin using highly crystalline TiO₂ nanoparticles.** New Journal of Chemistry, [s. l.], v. 38, p. 3220-3226, 2014. DOI <https://doi.org/10.1039/C3NJ01619F>. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2014/nj/c3nj01619f#:~:text=The%20detailed%20studies%20revealed%20that,min%20under%20UV%20light%20illumination>. Acesso em: 14 maio 2024.

KARRI, Rama Rao; SAHU, Jaya Narayan; CHIMMIRI, Venkateswarlu. **Critical review of abatement of ammonia from wastewater.** Journal of Molecular Liquids, [s. l.], v. 261, p. 21-31, 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.03.120>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167732217361147>. Acesso em: 26 abr. 2024.

KASPRZYK-HORDERN, Barbara; DINSDALE, Richard M.; GUWY, Alan J. **Multiresidue methods for the analysis of pharmaceuticals, personal care products and illicit drugs in surface water and wastewater by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry.** *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, [s. l.], v. 391, p. 1293–1308, 2008. DOI <https://doi.org/10.1007/s00216-008-1854-x>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-008-1854-x>. Acesso em: 22 maio 2024.

KATZ, Leonard; BALTZ, Richard H. **Natural product discovery: past, present, and future.** *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, [s. l.], v. 43, p. 155-176, mar. 2016. DOI <https://doi.org/10.1007/s10295-015-1723-5>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jimb/article/43/2-3/155/5995722>. Acesso em: 2 out. 2023.

KESSLER, Rebecca. **Pharmaceutical Factories as a Source of Drugs in Water.** *Environmental Health Perspectives*, [s. l.], 2010. DOI 10.1289/ehp.118-a383. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2944108/>. Acesso em: 13 out. 2023.

KHALIDI-IDRISSI, A. et al. **Recent advances in the biological treatment of wastewater rich in emerging pollutants produced by pharmaceutical industrial discharges.** *International Journal of Environmental Science and Technology*, [s. l.], v. 20, mar. 2023. DOI <https://doi.org/10.1007/s13762-023-04867-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13762-023-04867-z>. Acesso em: 4 out. 2023.

KLEYWEGT, Sonya et al. **Pharmaceuticals, hormones and bisphenol A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada — Occurrence and treatment efficiency.** *Science of The Total Environment*, [s. l.], v. 409, p. 1481-1488, 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.01.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969711000477?via%3Dihub>. Acesso em: 29 maio 2024.

KOLPIN, Dana W. et al. **Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999–2000: A National Reconnaissance.** *Environmental Science & Technology*, [s. l.], v. 36, p. 1202–1211, 2002. DOI <https://doi.org/10.1021/es011055j>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/es011055j>. Acesso em: 25 maio 2024.

KOVALAKOVA, Pavla et al. **Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment: A review.** *Chemosphere*, [s. l.], v. 251, jul. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126351>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653520305440>. Acesso em: 4 out. 2023.

K'OREJE, Kenneth Otieno et al. **Occurrence and treatment of contaminants of emerging concern in the African aquatic environment: Literature review and a look ahead.** *Journal of Environmental Management*, [s. l.], v. 254, 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.109752>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301479719314707>. Acesso em: 3 abr. 2024.

K'OREJE, Kenneth Otieno et al. **From multi-residue screening to target analysis of pharmaceuticals in water: Development of a new approach based on magnetic sector mass spectrometry and application in the Nairobi River basin, Kenya.** *Science of The Total Environment*, [s. l.], v. 437, p. 153-164, 2012. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.07.052>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969712009977?via%3Dihub>. Acesso em: 25 maio 2024.

KROON, Frederieke J. et al. **Sources, presence and potential effects of contaminants of emerging concern in the marine environments of the Great Barrier Reef and Torres Strait, Australia.** *Science of The Total Environment*, [s. l.], v. 719, 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135140>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969719351320>. Acesso em: 7 out. 2023.

KRZEMINSKI, Pawel et al. **Membrane bioreactors – A review on recent developments in energy reduction, fouling control, novel configurations, LCA and market prospects.** *Journal of Membrane Science*, [s. l.], v. 527, p. 207-227, 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2016.12.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0376738816315745>. Acesso em: 10 abr. 2024.

KUMMERER, K. **Significance of antibiotics in the environment.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, [s. l.], v. 52, p. 5-7, jul. 2003. DOI <https://doi.org/10.1093/jac/dkg293>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/52/1/5/929958>. Acesso em: 24 set. 2023.

LARSSON, D. G. Joakim. **Antibiotics in the environment.** *Upsala Journal of Medical Sciences*, [s. l.], v. 119, p. 108-112, 2014. DOI <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.896438>. Disponível em: <https://ujms.net/index.php/ujms/article/view/5977>. Acesso em: 4 out. 2023.

LE, Tuan Xuan; MUNEKAGE, Yukihiro. **Residues of selected antibiotics in water and mud from shrimp ponds in mangrove areas in Viet Nam.** *Marine Pollution Bulletin*, [s. l.], v. 49, p. 922-929, 2004. DOI <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2004.06.016>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025326X04002371?via%3Dihub>. Acesso em: 10 jun. 2024.

LI, Danping et al. **Effect of wavelengths on photocatalytic oxidation mechanism of sulfadiazine and sulfamethoxazole in the presence of TiO₂.** *Journal of Environmental Chemical Engineering*, [s. l.], v. 9, 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.106243>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213343721012203>. Acesso em: 15 maio 2024.

LINDSEY, Michele E. et al. **Analysis of Trace Levels of Sulfonamide and Tetracycline Antimicrobials in Groundwater and Surface Water Using Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography/Mass Spectrometry.** *Analytical Chemistry*, [s. l.], v. 73, p. 4640-4646, 2001. DOI <https://doi.org/10.1021/ac010514w>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ac010514w>. Acesso em: 5 jun. 2024.

LIU, Huanhuan et al. **Influence of Fenton's reagent doses on the degradation and mineralization of H-acid.** *Journal of Hazardous Materials*, [s. l.], v. 263, p. 593-599, 2013.

DOI <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.10.021>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304389413007498>. Acesso em: 2 maio 2024.

LIU, Jin-Lin; WONG, Ming-Hung. **Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs): A review on environmental contamination in China**. *Environment International*, [s. l.], v. 59, p. 208-224, 2013. DOI <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.06.012>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016041201300130X>. Acesso em: 3 abr. 2024.

LIU, Rui et al. **Treatment of digested piggery wastewater with a membrane bioreactor**. *Environmental Engineering and Management Journal*, [s. l.], v. 15, p. 2181-2188, 2016. DOI [10.30638/eemj.2016.236](https://doi.org/10.30638/eemj.2016.236). Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/320930981_Treatment_of_digested_piggery_waste_water_with_a_membrane_bioreactor. Acesso em: 13 abr. 2024.

LOCATELLI, Marco Antonio F.; SODRÉ, Fernando F.; JARDIM, Wilson F. **Determination of Antibiotics in Brazilian Surface Waters Using Liquid Chromatography–Electrospray Tandem Mass Spectrometry**. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, [s. l.], v. 60, p. 385–393, 2011. DOI <https://doi.org/10.1007/s00244-010-9550-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00244-010-9550-1>. Acesso em: 24 maio 2024.

LOPERA, Agata Egea-Corbacho et al. **Removal of emerging contaminants from wastewater using reverse osmosis for its subsequent reuse: Pilot plant**. *Journal of Water Process Engineering*, [s. l.], v. 29, 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2019.100800>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2214714418308390>. Acesso em: 16 dez. 2023.

LÓPEZ-SERNA, Rebeca; PETROVIĆ, Mira; BARCELÓ, Damià. **Development of a fast instrumental method for the analysis of pharmaceuticals in environmental and wastewaters based on ultra high performance liquid chromatography (UHPLC)–tandem mass spectrometry (MS/MS)**. *Chemosphere*, [s. l.], v. 85, p. 1390-1399, 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.07.071>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653511009428?via%3DiHub>. Acesso em: 25 maio 2024.

MADIKIZELA, Lawrence Mzukisi; TAVENGWA, Nikita Tawanda; CHIMUKA, Luke. **Status of pharmaceuticals in African water bodies: Occurrence, removal and analytical methods**. *Journal of Environmental Management*, [s. l.], v. 193, p. 211-220, 7 jul. 2024. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2017.02.022>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301479717301305?via%3DiHub>. Acesso em: 24 maio 2024.

MALERBA, Franco; ORSENIGO, Luigi. **The evolution of the pharmaceutical industry**. *Business History*, [s. l.], 2015. DOI <https://doi.org/10.1080/00076791.2014.975119>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00076791.2014.975119>. Acesso em: 23 set. 2023.

MALVESTITI, Jacqueline A. et al. **Catalytic ozonation by metal ions for municipal wastewater disinfection and simultaneous micropollutants removal**. *Applied Catalysis B*:

Environmental, [s. l.], v. 259, 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2019.118104>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0926337319308513>. Acesso em: 9 maio 2024.

MANAGAKI, Thomas Satoshi et al. **Distribution of Macrolides, Sulfonamides, and Trimethoprim in Tropical Waters: Ubiquitous Occurrence of Veterinary Antibiotics in the Mekong Delta.** Environmental Science & Technology, [s. l.], v. 41, p. 8004–8010, 2007. DOI <https://doi.org/10.1021/es0709021>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/es0709021>. Acesso em: 8 jun. 2024.

MASHILE, Phodiso Prudence et al. **Occurrence and adsorptive removal of sulfonamides and β -blockers in African and Asian water matrices: A comprehensive review.** Environmental Advances, [s. l.], v. 13, 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.envadv.2023.100435>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666765723000935>. Acesso em: 30 dez. 2023.

MATONGO, Solomon et al. **Pharmaceutical residues in water and sediment of Msunduzi River, KwaZulu-Natal, South Africa.** Chemosphere, [s. l.], v. 134, p. 133-140, 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.03.093>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653515003434?via%3Dihub>. Acesso em: 29 maio 2024.

MIKULIC, Matej. **Pharmaceutical Market Worldwide Revenue 2001-2022.** In: STATISTA. Pharmaceutical Products & Market. [S. l.], ago. 2023. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/263102/pharmaceutical-market-worldwide-revenue-since-2001/>. Acesso em: 24 set. 2023.

MILAKOVIC, Milena et al. **Pollution from azithromycin-manufacturing promotes macrolide-resistance gene propagation and induces spatial and seasonal bacterial community shifts in receiving river sediments.** Environment International, [s. l.], v. 123, p. 501-511, fev. 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.050>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412018322803>. Acesso em: 23 set. 2023.

MIRZAEI, Roya et al. **Occurrence and fate of most prescribed antibiotics in different water environments of Tehran, Iran.** Science of The Total Environment, [s. l.], v. 619-620, p. 446-459, 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.07.272>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969717319939?via%3Dihub>. Acesso em: 24 maio 2024.

MITCHELL, Shannon M. et al. **Evaluation of 27 different biochars for potential sequestration of antibiotic residues in food animal production environments.** Journal of Environmental Chemical Engineering, [s. l.], 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jece.2014.11.012>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213343714002486>. Acesso em: 21 dez. 2023.

MORDOR INTELLIGENCE. **Antibiotics Market Size Source**. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/antibiotics-market/market-size>. Acesso em: 27 out. 2023.

MURATA, Ayako et al. **Nationwide monitoring of selected antibiotics: Distribution and sources of sulfonamides, trimethoprim, and macrolides in Japanese rivers**. *Science of The Total Environment*, [s. l.], v. 409, p. 5305-5312, 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.09.014>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004896971101014X?via%3Dihub>. Acesso em: 5 jun. 2024.

NATHAN, Carl. **Antibiotics at the crossroads**. *Nature*, [s. l.], v. 431, p. 899-902, 2004. DOI 10.1038/431899a. Disponível em: <https://microbiology.weill.cornell.edu/antibiotics-crossroads>. Acesso em: 6 out. 2023.

NEWMAN, David J.; CRAGG, Gordon M. **Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014**. *Journal of Natural Products*, [s. l.], fev. 2016. DOI <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b01055>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jnatprod.5b01055>. Acesso em: 1 out. 2023.

OBEROI, Akashdeep Singh et al. **Insights into the Fate and Removal of Antibiotics in Engineered Biological Treatment Systems: A Critical Review**. *Environmental Science & Technology*, [s. l.], v. 53, p. 7234–7264, 2019. DOI <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b01131>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.est.9b01131>. Acesso em: 13 abr. 2024.

O'NEILL, Jim. **Review on Antimicrobial Resistance**. [S. l.], 2016. Disponível em: <https://amr-review.org/>. Acesso em: 30 set. 2023.

PAILLER, J.-Y. et al. **Solid phase extraction coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of sulfonamides, tetracyclines, analgesics and hormones in surface water and wastewater in Luxembourg**. *Science of The Total Environment*, [s. l.], v. 407, p. 4736-4743, 2009. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.04.042>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969709003829?via%3Dihub>. Acesso em: 3 jun. 2024.

PARK, Sujung; CHOI, Kyungho. **Hazard assessment of commonly used agricultural antibiotics on aquatic ecosystems**. *Ecotoxicology*, [s. l.], v. 17, p. 526–538, 2008. DOI <https://doi.org/10.1007/s10646-008-0209-x>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10646-008-0209-x>. Acesso em: 7 jun. 2024.

PETRIE, Bruce et al. **A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring**. *Water Research*, [s. l.], v. 72, p. 3-27, 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.08.053>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0043135414006307?via%3Dihub>. Acesso em: 8 jun. 2024.

PRESCOTT, John F. **The resistance tsunami, antimicrobial stewardship, and the golden age of microbiology**. *Veterinary Microbiology*, [s. l.], v. 171, p. 273-278, jul. 2014. DOI <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.02.035>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378113514001254>. Acesso em: 30 set. 2023.

REKHATE, Chhaya V.; SRIVASTAVA, J.K. **Recent advances in ozone-based advanced oxidation processes for treatment of wastewater- A review**. Chemical Engineering Journal Advances, [s. l.], v. 3, 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.100031>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666821120300314>. Acesso em: 9 maio 2024.

RICKMAN, Kimberly A.; MEZYK, Stephen P. **Kinetics and mechanisms of sulfate radical oxidation of β -lactam antibiotics in water**. Chemosphere, [s. l.], v. 81, 2010. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.07.015>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653510007964>. Acesso em: 23 dez. 2023.

RODRIGUEZ-MOZAZ, Sara et al. **Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river**. Water Research, [s. l.], v. 69, p. 234-242, 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.11.021>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004313541400791X?via%3Dihub>. Acesso em: 8 jun. 2024.

ROGERS, Howard R et al. **Sources, behaviour and fate of organic contaminants during sewage treatment and in sewage sludges**. Science of The Total Environment, [s. l.], v. 185, p. 3-26, 1996. DOI [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(96\)05039-5](https://doi.org/10.1016/0048-9697(96)05039-5). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0048969796050395>. Acesso em: 18 abr. 2024.

SABRI, N.A. et al. **Fate of antibiotics and antibiotic resistance genes during conventional and additional treatment technologies in wastewater treatment plants**. Science of the Total Environment, [s. l.], v. 741, nov. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140199>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969720337207>. Acesso em: 23 nov. 2023.

SANI, Omid Nemati et al. **Catalytic ozonation of ciprofloxacin using γ -Al₂O₃ nanoparticles in synthetic and real wastewaters**. Journal of Water Process Engineering, [s. l.], v. 32, 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2019.100894>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2214714418309310>. Acesso em: 13 maio 2024.

SAVIANO, Camila Gonso et al. **Efluentes na indústria farmacêutica: aspectos regulatórios e principais métodos de tratamento**. Research Society and Development, [s. l.], v. 11, n. 14, out. 2022. DOI <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36192>. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/364648691_Efluentes_na_industria_farmacautica_a_spectos_regulatorios_e_principais_metodos_de_tratamento. Acesso em: 23 set. 2023.

SEIFRTOVÁ, M. et al. **Determination of fluoroquinolone antibiotics in hospital and municipal wastewaters in Coimbra by liquid chromatography with a monolithic column and fluorescence detection**. Analytical and Bioanalytical Chemistry, [s. l.], v. 391, p. 799–

805, 2008. DOI <https://doi.org/10.1007/s00216-008-2020-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-008-2020-1>. Acesso em: 15 maio 2024.

SENTA, Ivan et al. **Removal of antimicrobials using advanced wastewater treatment.** Journal of Hazardous Materials, [s. l.], v. 192, 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.05.021>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304389411006595>. Acesso em: 27 dez. 2023.

SIM, Won-Jin et al. **Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures.** Chemosphere, [s. l.], 2011. DOI [10.1016/j.chemosphere.2010.10.026](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.10.026). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21040946/>. Acesso em: 4 out. 2023.

SINDUSFARMA (SP). **Perfil da Indústria Farmacêutica e Aspectos Relevantes do Setor.** [S. l.], 2022. Disponível em: https://sindusfarma.org.br/uploads/files/229d-gerson-almeida/Publicacoes_PPTs/PERFIL_IND_FARMACEUTICA_22_PORT.pdf. Acesso em: 24 set. 2023.

SINDUSFARMA (SP). **Vendas Mercado Farmacêutico.** In: SINDUSFARMA (SP). Indicadores Econômicos. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/mercado/indicadores-economicos>. Acesso em: 24 set. 2023.

SINGH, Chandan; CHAUDHARY, Rubina; GANDHI, Kavita. **Solar photocatalytic oxidation and disinfection of municipal wastewater using advanced oxidation processes based on pH, catalyst dose, and oxidant.** Journal of Renewable and Sustainable Energy, [s. l.], v. 5, 2013. DOI [10.1063/1.4794963](https://doi.org/10.1063/1.4794963). Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/258071361_Solar_photocatalytic_oxidation_and_disinfection_of_municipal_wastewater_using_advanced_oxidation_processes_based_on_pH_catalyst_dose_and_oxidant. Acesso em: 30 abr. 2024.

SONG, Xiaoyan et al. **Comparative experiment on treating digested piggery wastewater with a biofilm MBR and conventional MBR: simultaneous removal of nitrogen and antibiotics.** Frontiers of Environmental Science & Engineering, [s. l.], v. 11, 2017. DOI <https://doi.org/10.1007/s11783-017-0919-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11783-017-0919-5>. Acesso em: 13 abr. 2024.

TAMTAM, Fatima et al. **Occurrence and fate of antibiotics in the Seine River in various hydrological conditions.** Science of The Total Environment, [s. l.], v. 393, p. 84-95, 2008. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.12.009>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969707013095?via%3DIihub>. Acesso em: 6 jun. 2024.

TAN, Xiaofei et al. **Application of Biochar for the Removal of Pollutants from Aqueous Solutions.** Chemosphere, [s. l.], v. 125, p. 70-85, 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.12.058>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653514015008>. Acesso em: 23 abr. 2024.

TAOUFIK, Nawal et al. **Comparative overview of advanced oxidation processes and biological approaches for the removal pharmaceuticals.** Journal of Environmental Management, [s. l.], v. 288, 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.112404>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301479721004667>. Acesso em: 2 maio 2024

TUCKWELL, R. **The impact on receiving waters of pharmaceutical residues and antibiotic resistant faecal bacteria found in urban waste water effluents.** 2015. Tese de doutorado (Doctor of Philosophy) - Middlesex University School of Science and Technology, [S. l.], 2015. Disponível em: <https://repository.mdx.ac.uk/item/86139>. Acesso em: 13 maio 2024.

VALÉRIO, Alexandra et al. **Synergetic effect of photocatalysis and ozonation for enhanced tetracycline degradation using highly macroporous photocatalytic supports.** Chemical Engineering and Processing - Process Intensification, [s. l.], v. 149, 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cep.2020.107838>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S025527011931339X>. Acesso em: 27 dez. 2023.

VAN BOECKEL, Thomas P et al. **Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data.** The Lancet Infectious Diseases, [s. l.], v. 14, p. 742-750, 2014. DOI [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70780-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473309914707807>. Acesso em: 4 abr. 2024.

WAKSMAN, Selman A. et al. **Production of Antibiotic Substances by Actinomycetes.** Antimicrobial Therapeutics Reviews, [s. l.], p. 112-124, dez. 2010. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05861.x>. Disponível em: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2010.05861.x>. Acesso em: 1 out. 2023.

WANG, Huijiao et al. **Oxidation of emerging biocides and antibiotics in wastewater by ozonation and the electro-peroxone process.** Chemosphere, [s. l.], v. 235, p. 575-585, 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.06.205>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653519314468>. Acesso em: 9 maio 2024.

WANG, Yonggang et al. **Removal of Pharmaceutical and Personal Care Products (PPCPs) from Municipal Waste Water with Integrated Membrane Systems, MBR-RO/NF.** International Journal of Environmental Research and Public Health, [s. l.], 2018. DOI 10.3390/ijerph15020269. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29401723/>. Acesso em: 24 dez. 2023.

WANG, Ling et al. **Global trends in the research and development of medical/pharmaceutical wastewater treatment over the half-century.** Chemosphere, [s. l.], v. 331, ago. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.138775>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653523010421>. Acesso em: 23 set. 2023.

WANG, Lu et al. **An insight into the removal of fluoroquinolones in activated sludge process: Sorption and biodegradation characteristics.** Journal of Environmental Sciences, [s. l.], v. 56, p. 263-271, 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jes.2016.10.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1001074216309093>. Acesso em: 19 abr. 2024.

WATKINSON, A.J. et al. **The occurrence of antibiotics in an urban watershed: From wastewater to drinking water.** Science of The Total Environment, [s. l.], v. 407, p. 2711-2723, 2009. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.11.059>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969708012527?via%3Dihub>. Acesso em: 22 maio 2024.

WU, Minghong et al. **Distribution, fate, and risk assessment of antibiotics in five wastewater treatment plants in Shanghai, China.** Environmental Science and Pollution Research, [s. l.], v. 23, p. 18055-18063, 2016. DOI <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6946-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-016-6946-0>. Acesso em: 17 abr. 2024.

XU, Guoli et al. **Facile synthesis of magnetically retrievable Fe₃O₄/BiVO₄/CdS heterojunction composite for enhanced photocatalytic degradation of tetracycline under visible light.** Separation and Purification Technology, [s. l.], v. 275, 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2021.119157>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383586621008674>. Acesso em: 15 maio 2024.

YANG, Ji-Feng et al. **Spatial and seasonal distribution of selected antibiotics in surface waters of the Pearl Rivers, China.** Journal of Environmental Science and Health, [s. l.], v. 46, p. 272–280, 2011. DOI <https://doi.org/10.1080/03601234.2011.540540>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03601234.2011.540540>. Acesso em: 6 jun. 2024.

YANG, Wanwan et al. **Toxicity studies of tetracycline on *Microcystis aeruginosa* and *Selenastrum capricornutum*.** Environmental Toxicology and Pharmacology, [s. l.], v. 35, p. 320-324, 2013. DOI <https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.01.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1382668913000082>. Acesso em: 9 jun. 2024.

YAO, Hong et al. **Adsorption of Fluoroquinolone Antibiotics by Wastewater Sludge Biochar: Role of the Sludge Source.** Water, Air, & Soil Pollution, [s. l.], v. 224, 2013. DOI <https://doi.org/10.1007/s11270-012-1370-7>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11270-012-1370-7>. Acesso em: 26 dez. 2023.

YAO, Linlin et al. **Occurrence and risk assessment of antibiotics in surface water and groundwater from different depths of aquifers: A case study at Jiangnan Plain, central China.** Ecotoxicology and Environmental Safety, [s. l.], v. 135, p. 236-242, 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.10.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651316304080?via%3Dihub>. Acesso em: 29 maio 2024.

YAO, Weikun et al. **Comparison of methylisoborneol and geosmin abatement in surface water by conventional ozonation and an electro-peroxone process.** Water Research, [s. l.], v. 108, p. 373-382, 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.11.014>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0043135416308594>. Acesso em: 13 maio 2024.

YE, Shengjun et al. **Photocatalytic performance of multi-walled carbon nanotube/BiVO₄ synthesized by electro-spinning process and its degradation mechanisms on oxytetracycline.** Chemical Engineering Journal, [s. l.], v. 373, p. 880-890, 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.05.109>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1385894719311337>. Acesso em: 15 maio 2024.

ZAINAB, Syeda Maria et al. **First insight into the occurrence, spatial distribution, sources, and risks assessment of antibiotics in groundwater from major urban-rural settings of Pakistan.** Science of the Total Environment, [s. l.], v. 791, p. 793-804, 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148298>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969721033696>. Acesso em: 18 mar. 2024.

ZHANG, Meng-hui et al. **A review on Fenton process for organic wastewater treatment based on optimization perspective.** Science of The Total Environment, [s. l.], v. 670, p. 110-121, 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.180>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969719311684>. Acesso em: 2 maio 2024.

ZHAO, Qi et al. **Insights into removal of sulfonamides in anaerobic activated sludge system: Mechanisms, degradation pathways and stress responses.** Journal of Hazardous Materials, [s. l.], v. 423, 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127248>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304389421022160>. Acesso em: 19 abr. 2024.

ZHENG, Hao et al. **Sorption of antibiotic sulfamethoxazole varies with biochars produced at different temperatures.** Environmental Pollution, [s. l.], v. 181, 2013. DOI [10.1016/j.envpol.2013.05.056](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.05.056). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23811180/>. Acesso em: 25 abr. 2024.

ZHENG, Shimei et al. **Current Progress in Natural Degradation and Enhanced Removal Techniques of Antibiotics in the Environment: A Review.** International Journal of Environmental Research and Public Health, [s. l.], 2022. DOI [10.3390/ijerph191710919](https://doi.org/10.3390/ijerph191710919). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36078629/>. Acesso em: 18 abr. 2024.

ZHOU, Xuefei et al. **Degradation mechanism and kinetic modeling for UV/peroxydisulfate treatment of penicillin antibiotics.** Chemical Engineering Journal, [s. l.], v. 341, 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.01.137>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1385894718301591>. Acesso em: 17 dez. 2023.