



INSTITUTO FEDERAL CATARINENSE
CAMPUS ARAQUARI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA E AMBIENTE

MAÍNE ALVES PEREIRA

**AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DE MÉTODOS FÍSICO-
QUÍMICOS E MICROBIOLÓGICOS PARA DEGRADAÇÃO DE
ANTIBIÓTICOS**

Araquari –SC

Maio/2022

MAÍNE ALVES PEREIRA

**AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DE MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS E
MICROBIOLÓGICOS PARA DEGRADAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS**

Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional em Tecnologia e Ambiente do Instituto Federal Catarinense, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências (área de concentração: Ciências Ambientais).

Orientador: Claudemir Marcos Radetski, Dr.

Co-Orientador: Edésio L. Simionatto, Dr.

Araquari-SC

Maio/2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática do ICMC/USP, cedido ao IFC e
adaptado pela CTI - Araquari e pelas bibliotecas do Campus de Araquari e Concórdia.

P225a Pereira, Maíne
AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DE MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS
E MICROBIOLÓGICOS PARA DEGRADAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS /
Maíne Pereira; orientador Claudemir Radetski;
coorientador Edésio Simionatto. -- Araquari, 2022.
54 p.

Dissertação (mestrado) - Instituto Federal
Catarinense, campus Araquari, , Araquari, 2022.

Inclui referências.

1. Biodegradação de antibióticos. 2. Co-compostagem
antibióticos. 3. Degradação química antibióticos. I.
Radetski, Claudemir , II. Simionatto, Edésio. III.
Instituto Federal Catarinense. . IV. Título.

MAÍNE ALVES PEREIRA

AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DE MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS E MICROBIOLÓGICOS PARA DEGRADAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, Curso de Pós-Graduação em Tecnologia e Ambiente, Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, Instituto Federal Catarinense.

Data da Defesa: 09/05/2022

Banca examinadora:

Prof. Dr. Claudemir M. Radetski (Orientador)

Doutor em Toxicologia Ambiental pela Universidade de Metz (França)

Instituição de vínculo: Instituto Federal Catarinense (IFC) *campus* Araquari

Prof^a Dr^a Cristiane Vanessa Tagliari Corrêa

Doutora em Engenharia Química pela Universidade Estadual de Campinas (SP)

Instituição de vínculo: Instituto Federal Catarinense (IFC) *campus* Araquari

Prof. Dr. Renan C. Testolin

Doutor em Ciência e Tecnologia Ambiental pela Universidade do Vale do Itajaí (SC)

Instituição de vínculo: Universidade do Vale do Itajaí (SC)



Emitido em 09/05/2022

DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS - CAMPUS ARAQUARI Nº 11/2022 - CCPGTA (11.01.02.31)
(Nº do Documento: 11)

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 23/08/2022 11:26)

CLAUDEMIR MARCOS RADETSKI

ASSINANTE EXTERNO

CPF: 586.249.379-49

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://sig.ifc.edu.br/documentos/> informando seu número: **11**, ano: **2022**, tipo: **DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS - CAMPUS ARAQUARI**, data de emissão: **22/08/2022** e o código de verificação: **b172b65db2**

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por permitir concluir essa etapa e me apresentar pessoas maravilhosas nessa caminhada.

A minha mãe, pelo exemplo de persistência, e de encorajamento sempre que me dedico a novos desafios.

Ao meu parceiro de vida, Leandro, pelo apoio de sempre, por ser meu porto seguro.

Ao professor Claudemir, pela dedicação, disponibilidade e escuta ativa em todos os momentos do trabalho. Pelo acolhimento, e pela persistência, mesmo nos meus momentos de fragilidade.

Aos meus filhos, Luís Henrique e Vinícius, por entenderem minha ausência e por serem a motivação para o meu desenvolvimento pessoal.

À Secretaria Municipal de Saúde de Araquari, por me possibilitar assistir às aulas.

Ao Instituto Federal Catarinense, por permitir que profissionais acessem um ensino de alto nível.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”.

Arthur Schopenhauer

Resumo

PEREIRA, Maíne Alves. **Avaliação da eficiência de métodos físico-químicos e microbiológicos para degradação de antibióticos**. 2022. 52f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Curso de Pós-Graduação em Tecnologia e Ambiente, Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, Instituto Federal Catarinense, Araquari, SC, 2022.

Muitos medicamentos não podem ser degradados durante o tratamento biológico convencional e alguns deles (incluindo metabólitos) não são adsorvidos pelo lodo do esgoto, ficando biodisponíveis, tanto nos efluentes tratados e liberados no ambiente, quanto nos lodos aplicados em solos. A seleção de microrganismos resistentes a antibióticos e a disseminação de genes de resistência no ambiente promovidos por esses resíduos de antibióticos podem impactar a estrutura e a função da microbiologia ambiental, além de trazer preocupações à saúde pública. Assim, este trabalho teve por objetivo avaliar a eficiência de dois métodos físico-químicos (ultrassom-US e ozonização-O₃) na degradação de três antibióticos (Metronidazol-MET, Amoxicilina-AMO e Ciprofloxacino-CIP) em efluentes sintéticos submetidos a 3 pHs diferentes (3, 7 e 10) e também avaliar se a co-compostagem clássica destes compostos junto com resíduos vegetais domésticos poderia ser eficiente para tratar lodos contaminados com estes medicamentos. Os resultados mostraram que há uma influência do pH e do tempo de tratamento nos métodos físico-químicos de degradação, principalmente no caso da ozonização, pois no caso de se usar o US na degradação dos antibióticos testados, este método não mostrou ser eficiente nem mesmo com mudanças de pH no meio reacional nas condições testadas. A eficiência máxima do US foi de 6,0%, (CIP) 12,6% (MET) e 2,8% (AMO) para o pH = 7 após 30 min de tratamento. Já para o tratamento com ozônio, a ordem geral de eficiência de degradação em relação aos valores pH foi de pH 10 > pH 7 > pH 3. Após 30 min de tratamento obteve-se as seguintes porcentagens de degradação em função dos pHs: 88,1% (pH = 10), 79,5% (pH = 7,0) e 70,4% (pH = 3,0). Para o caso do MET em pH 7, após 20 min obteve-se uma degradação total (100 %), o que também foi obtido nos outros pHs depois de 30 min de tratamento. No caso da AMO, após 30 min de tratamento obteve-se as seguintes porcentagens de degradação em função dos pHs: 87,6% (pH = 10), 79,5% (pH = 7,0) e 70,5% (pH = 3,0). Com relação à co-compostagem, AMO foi degradado em menos de 15 dias e MET em menos de 60 dias, CIP residual estava presente mesmo após 60 dias. Com base na análise das concentrações de antibióticos, nos primeiros 5 dias do processo de co-compostagem, 85% do AMO, 50,2% do CIP e 59,9% do MET foram degradados, enquanto 99,5% do AMO foi biodegradado após 15 dias, 98,7% do CIP foi degradado após 60 dias, e 99,6% do MET foi degradado após 30 dias. A esterilização do compostos final por autoclave comprova que essa técnica pode ser utilizada para evitar a disseminação ambiental de microrganismos que tiveram contato com antibióticos. Este estudo contribui para a prevenção de impactos ambientais causados por antibióticos.

Palavras-chave: Antibióticos; sonólise; ozonização; biodegradação; efluentes hospitalares

Abstract

PEREIRA, Maíne Alves. **Efficiency evaluation of physicochemical and microbiological methods for antibiotic degradation.** 2022. 52p. Dissertation (Master degree in Science) - Curso de Pós-Graduação em Tecnologia e Ambiente, Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, Instituto Federal Catarinense, Araquari, SC, 2022.

Many drugs cannot be degraded during conventional biological treatment and some of them (including metabolites) are not adsorbed by sewage sludge, becoming bioavailable both in treated effluents released into the environment and in sludge disposed in soils. The selection of antibiotic-resistant microorganisms and the spread of resistance genes in the environment promoted by these antibiotic residues can impact the structure and function of environmental microbiology, in addition to raising public health concerns. Thus, this work aimed to evaluate the efficiency of two physicochemical methods (ultrasound -US and ozonation -O3) in the degradation of three antibiotics (Metronidazole-MET, Amoxicillin-AMO and Ciprofloxacin-CIP) in synthetic effluents submitted to 3 pHs (3, 7 and 10) and also to assess whether the classical co-composting of these compounds together with domestic plant residues could be efficient to treat sludge contaminated with these drugs. The results showed that there is an influence of pH and treatment time on the physicochemical methods of degradation, especially in the case of ozonation, because in the case of using US in the degradation of the tested antibiotics, this method did not prove to be efficient, not even with pH changes in the reaction medium under the conditions tested. The maximum efficiency of US was 6.0%, (CIP) 12.6% (MET) and 2.8% (AMO) for pH = 7 after 30 min of treatment. As for the ozone treatment, the general order of degradation efficiency in relation to pH values was pH 10 > pH 7 > pH 3. After 30 min of treatment, the following percentages of degradation of CIP were obtained as a function of pH: 88, 1% (pH = 10), 79.5% (pH = 7.0) and 70.4% (pH = 3.0). In the case of MET at pH 7, after 20 min a total degradation (100%) was obtained, which was also obtained in the other pHs after 30 min of treatment. In the case of AMO, after 30 min of treatment, the following percentages of degradation were obtained as a function of pH: 87.6% (pH = 10), 79.5% (pH = 7.0) and 70.5% (pH = 3.0). Regarding co-composting, AMO was degraded in less than 15 days and MET in less than 60 days, residual CIP was present even after 60 days. Based on the analysis of antibiotic concentrations, in the first 5 days of the co-composting process, 85% of the AMO, 50.2% of the CIP and 59.9% of the MET were degraded, while 99.5% of the AMO was biodegraded. after 15 days, 98.7% of the CIP was degraded after 60 days, and 99.6% of the MET was degraded after 30 days. The sterilization of the final compost by autoclave proves that this technique can be used to avoid the environmental dissemination of residual microorganisms that had contact with antibiotics. This study contributes to the prevention of environmental impacts caused by antibiotics.

Keywords: Antibiotics; sonolysis; ozonation; biodegradation; hospital effluents

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Principais rotas de entrada de antibióticos no meio ambiente (FRADE et al., 2014).....	14
Figura 2 - Consumo global de antibióticos por país de 2000–2015. (A) Taxa nacional de consumo de antibióticos entre 2000 e 2015 em DDDs por 1.000 habitantes/dia. (B) Taxa de consumo de antibióticos por país para 2015 em DDDs por 1.000 habitantes/dia (KLIEN et al., 2018).....	17
Figura 3 - Processos de tratamento único para remoção de antibióticos em diferentes tipos de matrizes.	20
Figura 4 - Estruturas moleculares do (a) Metronidazol, (b) Amoxicilina e (c) Ciprofloxacino.....	25
Figura 5 - Absorbância de diacetato de fluoresceína hidrolisado por microrganismos presentes nos sistemas de co-compostagem com e sem antibióticos (1 – AMO; 2 – CIP; 3 – MET; 4 – Controle).....	33
Figura 6 - Concentração de amoxicilina ao longo da evolução do processo biodegradativo.....	34
Figura 7 - Concentração de ciprofloxacino ao longo da evolução do processo biodegradativo.....	34
Figura 8 - Concentração de metronidazol ao longo da evolução do processo biodegradativo.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados das curvas de calibração de AMO, MET e CIP para Espectrofotometria UV-Vis ($y = mx + b$) em diferentes faixas de pH.....	26
Tabela 2 - Evolução das concentrações de MET tratadas por US e O3 em diferentes pHs e tempos de tratamento. Os dados estão apresentados são a média e o desvio padrão relativo (técnica de referência: espectrofotometria UV-Vis).....	29
Tabela 3 - Evolução das concentrações de AMO tratadas por US e O3 em diferentes pHs e tempos de tratamento. Os dados estão apresentados são a média e o desvio padrão relativo (técnica de referência: espectrofotometria UV-Vis).....	30
Tabela 4 - Evolução das concentrações de CIP tratadas por US e O3 em diferentes pHs e tempos de tratamento. Os dados estão apresentados são a média e o desvio padrão relativo (técnica de referência: espectrofotometria UV-Vis).....	31
Tabela 5 - Parâmetros físico-químicos básicos do composto ao longo da evolução do processo biodegradativo nos controles.	32

Lista de Abreviaturas e Siglas

AMO – Amoxicilina

C – Carbono

CIP – Ciprofloxacina

DDD – Dose Diárias Definidas

DBO – Demanda Bioquímica de Oxigênio

DQO – Demanda Química de Oxigênio

ETE - Estação de Tratamento de Esgoto

FDA – Diacetato de Fluoresceína

H₂S – Sulfeto de Hidrogênio

IFC - Instituto Federal Catarinense

K_{oc} - Coeficiente de partição normalizado pelo carbono orgânico

MET – Metronidazol

N – Nitrogênio

NH₃ – Amônia

O₃ – Ozônio

OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico

P – Fósforo

pH – Potencial Hidrogeniônico

SC- Santa Catarina

SO₂ – Dióxido de Enxofre

UV – Ultravioleta

UV-Vis – Ultravioleta-Visível

US - Ultrassom

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	10
SUMÁRIO	12
Capítulo 1 -CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA E ESTADO DA ARTE	13
1.1 Resíduos farmacêuticos e poluentes emergentes	15
1.2 Tecnologias de Tratamentos dos Antibióticos.....	20
Capítulo 2 - OBJETIVOS	24
2.1 Geral.....	24
2.2 Específicos.....	24
Capítulo 3 – MATERIAIS E MÉTODOS	25
3.1 Soluções de antibióticos e curvas de calibração.....	25
3.2 Degradação físico-química.....	26
3.3 Experiências de co-compostagem	26
3.4 Evolução da biodegradação de antibióticos e análise UV-Vis.	28
3.5 Análise estatística	28
Capítulo 4 – RESULTADOS	29
4.1 Degradação físico-química.....	29
4.2 Biodegradação por co-compostagem.....	32
Capítulo 5 – DISCUSSÕES.....	36
5.1 Degradação físico-química.....	36
5.2 Biodegradação por co-compostagem	37
Capítulo 6 – CONCLUSÕES.....	42
7 REFERÊNCIAS.....	44

CAPÍTULO 1 - CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA E ESTADO DA ARTE

Atualmente, a preocupação com a contaminação ambiental tornou-se mais intensa devido ao alto padrão de vida que acarreta na grande produção de resíduos que podem contaminar o meio-ambiente (RASHEED et al., 2019). Podemos citar como exemplos o descarte nos resíduos urbanos e industriais de metais pesados tóxicos, uso de materiais não biodegradáveis, aplicação de fitossanitários, uso de fertilizantes e lodos de materiais perigosos, os quais apresentam sérias ameaças ao meio ambiente (GAVRILESCU, 2010; BILAL et al., 2017a; RASHEED et al., 2019).

Neste contexto, os contaminantes emergentes ou micro-poluentes estão cada vez mais presentes no meio ambiente, sendo que recentemente foram identificados em concentrações significativas nas águas potáveis (GOMES et al., 2018). Essas substâncias abrangem uma variedade de compostos sintéticos amplamente utilizados e indispensáveis à sociedade moderna (RASHEED et al., 2019), incluindo cosméticos, pesticidas, produtos farmacêuticos, hormônios esteroidais e produtos de cuidados pessoais (LUO et al., 2014). A estimativa da produção mundial desses contaminantes aumentou de 1 milhão para 500 milhões de toneladas/ano (THOMAIDIS et al., 2012).

Uma grande classe de produtos químicos que tem recebido (comparativamente) pouca atenção compreende os produtos farmacêuticos presentes nos efluentes dos estabelecimentos de saúde (e.g., antibióticos, drogas psicotrópicas, desinfetantes e drogas citostáticas) (BILA & DEZOTTI, 2003; KUMMERER, 2003). Os ingredientes bioativos são primeiramente submetidos ao metabolismo pelo usuário do produto e posteriormente, os metabólitos excretados e os compostos não alterados podem então sofrer transformações adicionais no ambiente, originando outras moléculas com potencial poluidor (DAUGHTON & TERNES, 1999).

A Figura 1 mostra as principais rotas de entrada de antibióticos no meio ambiente (FRADE et al., 2014), deixando claro a existência de várias fontes de liberação destas moléculas para o mesmo, o que acarreta a contaminação dos vários compartimentos ambientais onde habitam diferentes espécies que compõem a estrutura biológica dos ecossistemas naturais.

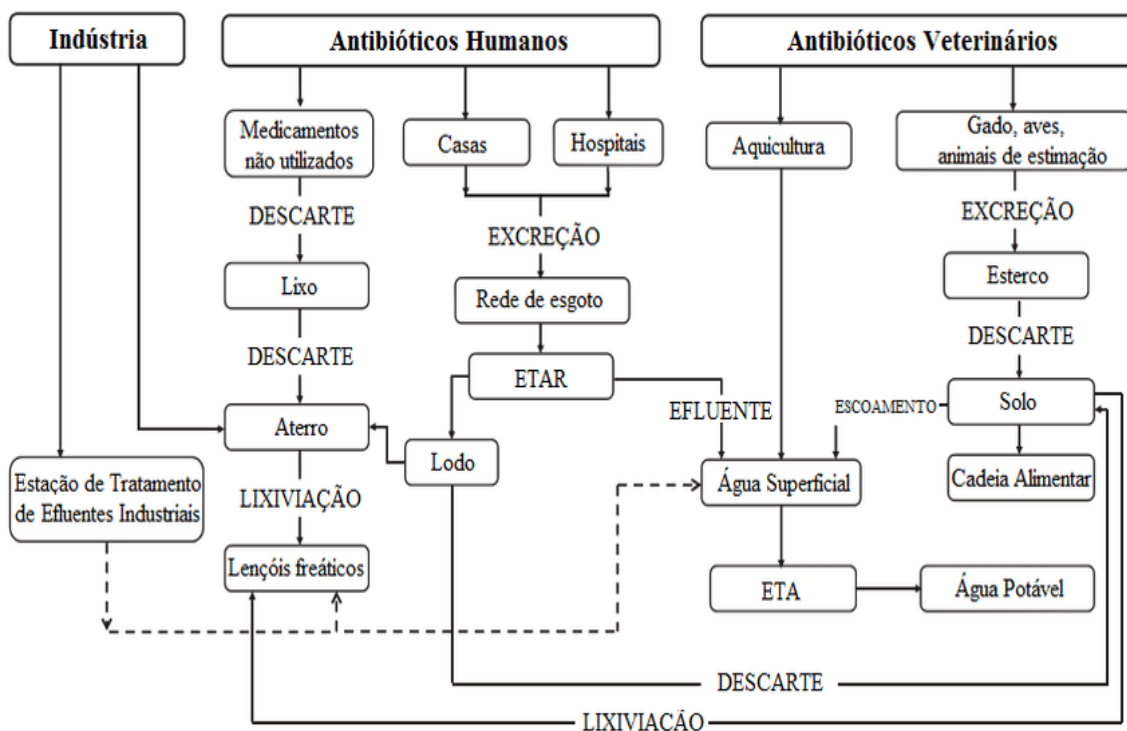


Figura 1 - Principais rotas de entrada de antibióticos no meio ambiente (FRADE et al., 2014).

A razão pela qual essas substâncias devem receber atenção como micropoluentes ambientais é que elas são desenvolvidas com a intenção de desempenhar um efeito biológico em um organismo-alvo, ou seja, também podem apresentar a mesma resposta em entidades não-alvo após exposição aguda e até mesmo em pequenas concentrações desses compostos (WILKINSON et al., 2016).

Além dos produtos farmacêuticos direcionados aos humanos, temos a mesma problemática com os medicamentos de uso veterinário (BOXALL, 2010). No Brasil, pouquíssimos são os estabelecimentos de saúde que destinam seus efluentes a um sistema de tratamento e quando o fazem, o destino é uma estação de tratamento de efluentes sanitários, prática esta ilegal e parcialmente eficiente, pois alguns trabalhos já demonstraram a capacidade de resistência de algumas substâncias frente ao tratamento biodegradativo (RICHARDSON & BOWRON, 1985), além de apresentarem a capacidade de bioconcentrar nos organismos vivos, provocando efeitos nefastos nos ecossistemas aquáticos e terrestres (HALLING-SORENSEN et al., 1998).

Assim, Ingerslev & Halling-Sorensen (2000) constataram que 12 sulfonamidas não eram prontamente biodegradadas em lodo ativado. Kummerer et al. (1997) investigaram o tratamento de águas residuais hospitalares e farmacêuticas em

diversas estações de tratamento de águas residuais na Alemanha e chegaram ao resultado de que muitos compostos farmacêuticos não foram degradados durante o tratamento biológico convencional e algumas não são adsorvidas pelo lodo do esgoto, ficando biodisponíveis, tanto nos efluentes tratados e liberados no ambiente, quanto nos lodos aplicados em solos. Estes exemplos mostram a importância de estudos e pesquisas de novos processos tecnicamente adequados de tratamento desses efluentes hospitalares.

Diante do descaso no tratamento dos resíduos de estabelecimentos de saúde, o Ministério da Saúde promoveu um curso de capacitação à distância intitulado “Saúde Ambiental e Gestão de Resíduos de Serviços de Saúde” onde estiveram matriculados cerca de 19.000 alunos em todo o Brasil. Este curso visou capacitar os responsáveis pelos resíduos dos estabelecimentos de saúde, pois o Ministério da Saúde brevemente exigirá que todos os estabelecimentos de saúde possuam Licenciamento Ambiental, exigindo inclusive a Licença de Operação, fornecida pelo órgão ambiental estadual. Entretanto, no caso dos medicamentos descartados ou dos efluentes, os estabelecimentos de saúde têm muito poucas alternativas de tratamento aplicáveis de forma eficiente e tecnicamente simples de ser operado.

Desta forma, o presente projeto vai ao encontro de soluções para a degradação dos medicamentos e mesmo, tratamento dos efluentes, testando metodologias de tratamento simples e avaliando fatores como viabilidade técnica, custos e eficiência química-microbiológica. Dentre as metodologias mais promissoras na degradação de medicamentos e/ou produtos veterinários citadas na literatura estão a oxidação química (ZWIENER & FRIMMEL, 2000), ultrassom (SERNA-GALVIS et al., 2019) e biodegradação microbiológica (BERKNER & THIERBACH, 2014), as quais podem ser simplificadas para aplicações em locais de limitadas condições técnicas de eliminação destes produtos.

1.2 Resíduos farmacêuticos e poluentes emergentes

Entende-se como poluentes emergentes aquelas substâncias para as quais não existem atualmente regulamentações, que exigem monitoramento ou divulgação

pública de sua presença nos diferentes compartimentos ambientais (WELLS et al., 2010; EGBUNA et al., 2021). Neste contexto, os resíduos farmacêuticos são de considerável interesse devido a sua relativa estabilidade, ou seja, de difícil biodegradação e incompleta assimilação durante o uso por animais e humanos, sendo assim considerados poluentes emergentes (EGBUNA et al., 2021).

Devido a esta característica de estabilidade química, essas substâncias e seus derivados são difíceis de serem metabolizados completamente, sendo excretados pelas fezes e urina, fornecendo conectividade das fontes aos receptores, ou seja, dos locais de descarte de águas residuárias (YAN et al., 2017). Estima-se que mais de 3.000 substâncias foram usadas como ingredientes na produção de compostos farmacêuticos, incluindo fármacos como analgésicos, antibióticos, antidiabéticos, betabloqueadores, antidepressivos, meios de contraste de raios X, anticoncepcionais e reguladores de lipídios (LAMBERT & SKELLY, 2016; EGBUNA et al., 2021).

Desta forma, os antibióticos são um subconjunto de agentes antimicrobianos, definidos como moléculas orgânicas que inibem ou matam microrganismos por meio de interações específicas com alvos (DAVIES & DAVIES, 2010; FENG et al., 2021). Além dos antibióticos, o aparecimento e o enriquecimento de bactérias resistentes, bem como genes de resistência a estes fármacos, mostram-se como uma preocupação generalizada não apenas em ambientes clínicos, mas também em compartimentos ambientais (BERENDONK et al., 2015).

Segundo Klein et al. (2018), o consumo global de antibióticos no período entre 2000 e 2015 aumentou em 65% (21,1 para 34,8 bilhões de doses diárias definidas - DDDs), onde a taxa de consumo teve uma elevação de 39% (11,3 para 15,7 DDDs por 1.000 habitantes por dia). Conforme a Figura 2, esse acréscimo no consumo global foi impulsionada principalmente pelo aumento na taxa de uso em países de baixa e média renda. Em 2000, os países de alta renda, encabeçados pela França, Nova Zelândia, Espanha, Hong Kong e Estados Unidos, obtiveram as maiores taxas de consumo de antibióticos. Já em 2015, quatro dos seis países com as taxas de consumo mais altas eram países de baixa renda (Turquia, Tunísia, Argélia e Romênia).

Klein et al. (2018) ainda ressaltam que, enquanto as taxas de consumo desses medicamentos das três classes mais consumidas, i.e., cefalosporinas (20% do total de

DDD), quinolonas (12% do total de DDDs) e macrolídeos (12% do total de DDDs) aumentaram em geral, nos países mais desenvolvidos a taxa de consumo diminuiu. Desta forma, nos países de baixa e média renda, a taxa de consumo de antibióticos aumentou 399, 125 e 119% para cefalosporinas, quinolonas e macrolídeos, respectivamente, enquanto nos países de alta renda a taxa de consumo de antibióticos desses três medicamentos diminuiu em 18, 1 e 25%, respectivamente.

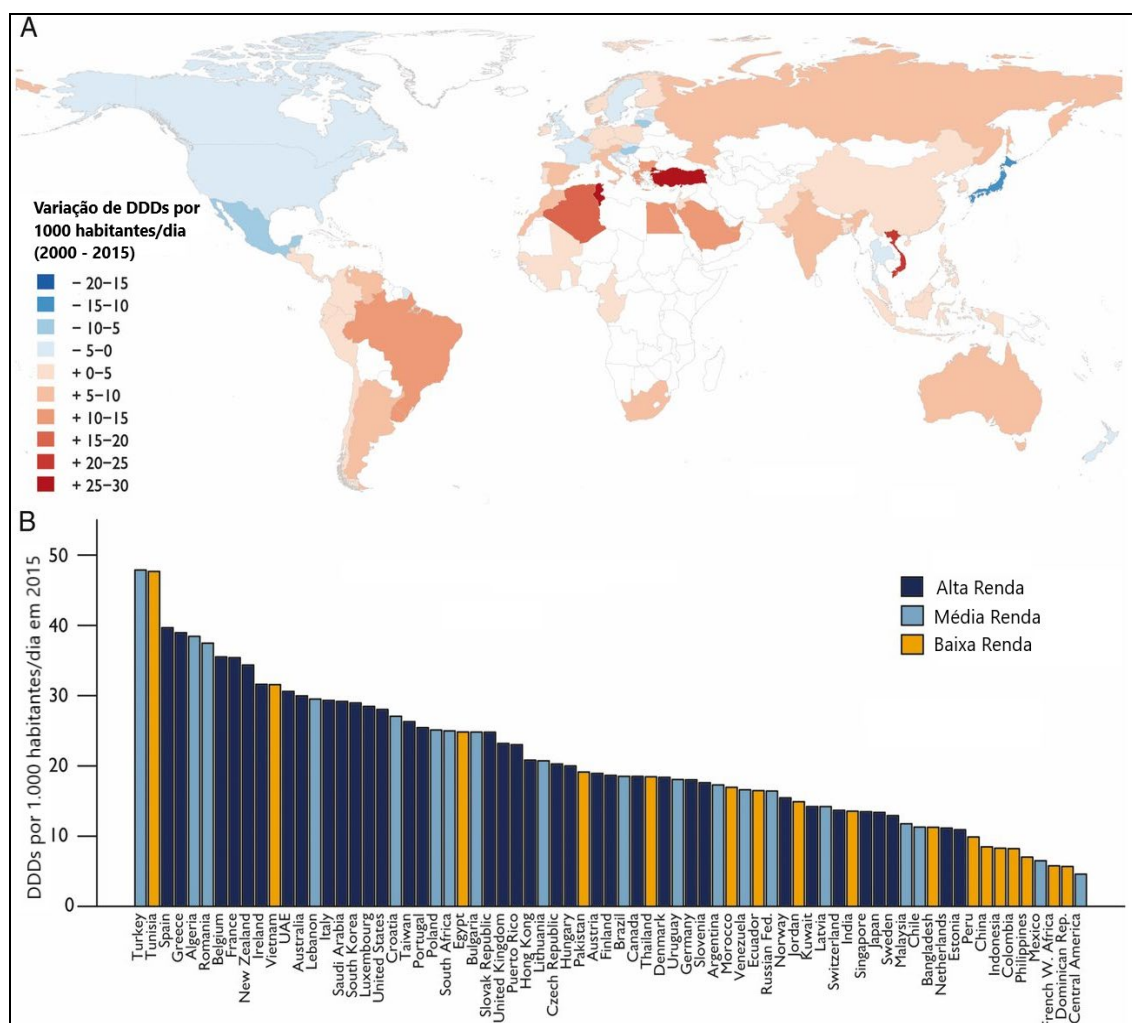


Figura 2 - Consumo global de antibióticos por país de 2000–2015. (A) Taxa nacional de consumo de antibióticos entre 2000 e 2015 em DDDs por 1.000 habitantes/dia. (B) Taxa de consumo de antibióticos por país para 2015 em DDDs por 1.000 habitantes/dia (KLEIN et al., 2018).

Dentre os diversos tipos de antibióticos presentes em diferentes lodos nas diferentes atividades relacionadas à saúde humana e animal, três dos mais prescritos foram utilizados neste trabalho.

O metronidazol (MET), um agente anti-infeccioso e antiprotozoário, podendo ser liberado no meio ambiente como resultado da excreção e descarte de medicamentos de origem ou metabolizados (incluindo uso veterinário) (RICHARDSON & BOWRON, 1985; KUMMERER et al., 2000). Esta molécula não contém grupos cromóforos e, portanto, não se espera que seja suscetível à fotólise direta pela luz solar. Apresenta nas meias-vidas de 9,7 a 26,9 dias, tendo importante biodegradação em solos, apesar de não ter sido observada biodegradação em água, provavelmente devido à falta de grupos funcionais que podem ser hidrolisados (INGERSLEV & HALLING-SORENSEN, 2001; ALEXY et al., 2004).

A ciprofloxacina (CIP) também é um agente anti-infeccioso, um inibidor da topoisomerase IV e um fármaco antibacteriano. Assim como a MET, a CIP não contém grupos funcionais que possam ser hidrolisados sob condições ambientais (LYMAN et al., 1990). De acordo com Hileman (2001), o CIP é uma das drogas indicadas pelo reconhecimento nacional de produtos farmacêuticos e outros resíduos orgânicos contaminantes em águas subterrâneas do US Geological Survey Toxic Substances Hydrology Program. Em relação à biodegradação deste composto, não foi observada degradação no teste de garrafa fechada da OCDE durante um período de incubação de 40 dias (AL-AHMAD et al., 1999).

A amoxicilina (AMO) apresenta atividade de amplo espectro contra diferentes cepas bacterianas e é utilizada como promotora de crescimento na pecuária. Esta substância pertence a um grupo de compostos que são excretados inalterados na urina e nas fezes, sendo suscetíveis à fotólise direta pela luz solar. Sob condições ambientais, o AMO é rapidamente degradada por fatores bióticos e abióticos, mas no teste de garrafa fechada da OCDE, esse composto não foi biodegradado (LANGIN et al., 2009). No entanto, a AMO foi completamente hidrolisada em testes de degradação devido à presença de grupos funcionais suscetíveis a esse processo em condições ambientais (LYMAN et al., 1990; LANGIN et al., 2009). Boxall et al. (2004) classificaram o composto AMO como uma molécula de alta prioridade para monitorar em estudos ambientais devido ao uso expandido e (eco)toxicidade de seus metabólitos.

As amostras contaminadas por antibióticos não se limitam aos efluentes, pois nas estações de tratamento de efluentes hospitalares, esgotos domésticos e efluentes agrícolas, o lodo gerado também está contaminado por antibióticos, os quais

geralmente são tratados por métodos físico-químicos e/ou microbiológicos (AHMED et al., 2017; AHMAD et al., 2021).

Tendo em vista as quantidades produzidas em todo o mundo de lodos contaminados com antibióticos, há uma clara necessidade de melhorar a eficiência do processo de biodegradação de lodo em termos de taxa e velocidade de biodegradação de antibióticos. O uso do processo de co-compostagem é uma opção econômica atrativa que possibilita a transformação química de antibióticos e metabólitos biodegradáveis, uma vez que uma sucessão de diferentes microorganismos podem interagir com esses contaminantes (CHANDNA et al., 2013; LIU et al., 2017; CHEN et al., 2021).

Com relação à justificativa para a realização deste projeto, deve ser salientado que a resistência bacteriana às drogas específicas apresentava uma frequência baixa no início do uso da antibioticoterapia e o emprego crescente dessas substâncias, tanto em seres humanos quanto em animais, contribuiu proporcionalmente com o aumento do desenvolvimento de resistência a esses agentes antimicrobianos. A necessidade de destruição de medicamentos descartados (e.g., antibióticos) está relacionada com a resistência bacteriana a essas substâncias, que pode ser desenvolvida após seu contato com as bactérias do ambiente, podendo conter tanto patogênicas quanto não patogênicas, ou ampliar os espectros, pois exercem um papel selecionador de resistência.

Este trabalho procura propor tratamentos adequados e simples para degradar medicamentos ou produtos veterinários descartados. Em suma, a realização do presente projeto se justifica na medida em que os resultados obtidos podem servir como parâmetros para os estabelecimentos de saúde escolherem o modo de destruição de medicamentos descartados de forma simples e eficiente, com o menor custo possível e protegendo o ambiente, conforme filosofia das resoluções/normas do Conselho Nacional do Meio Ambiente (e.g., 283/2001 e 357/2005) e da ANVISA (e.g., 33/2003).

1.3 Tecnologias de Tratamentos dos Antibióticos

As tecnologias relacionadas ao tratamento de matrizes contaminadas evoluíram ao longo do tempo à medida que métodos inovadores foram desenvolvidos. As principais tecnologias de tratamento podem ser divididas em três categorias: métodos de mudança de fase, métodos avançados de oxidação e métodos de tratamento biológico (KHAN et al., 2022).

A Figura 3 apresenta alguns dos processos de tratamento para a eliminação de poluentes emergentes (e.g., antibióticos) para diferentes matrizes, sendo agrupados em seis classes, apresentando diferentes técnicas de remoção/eliminação.

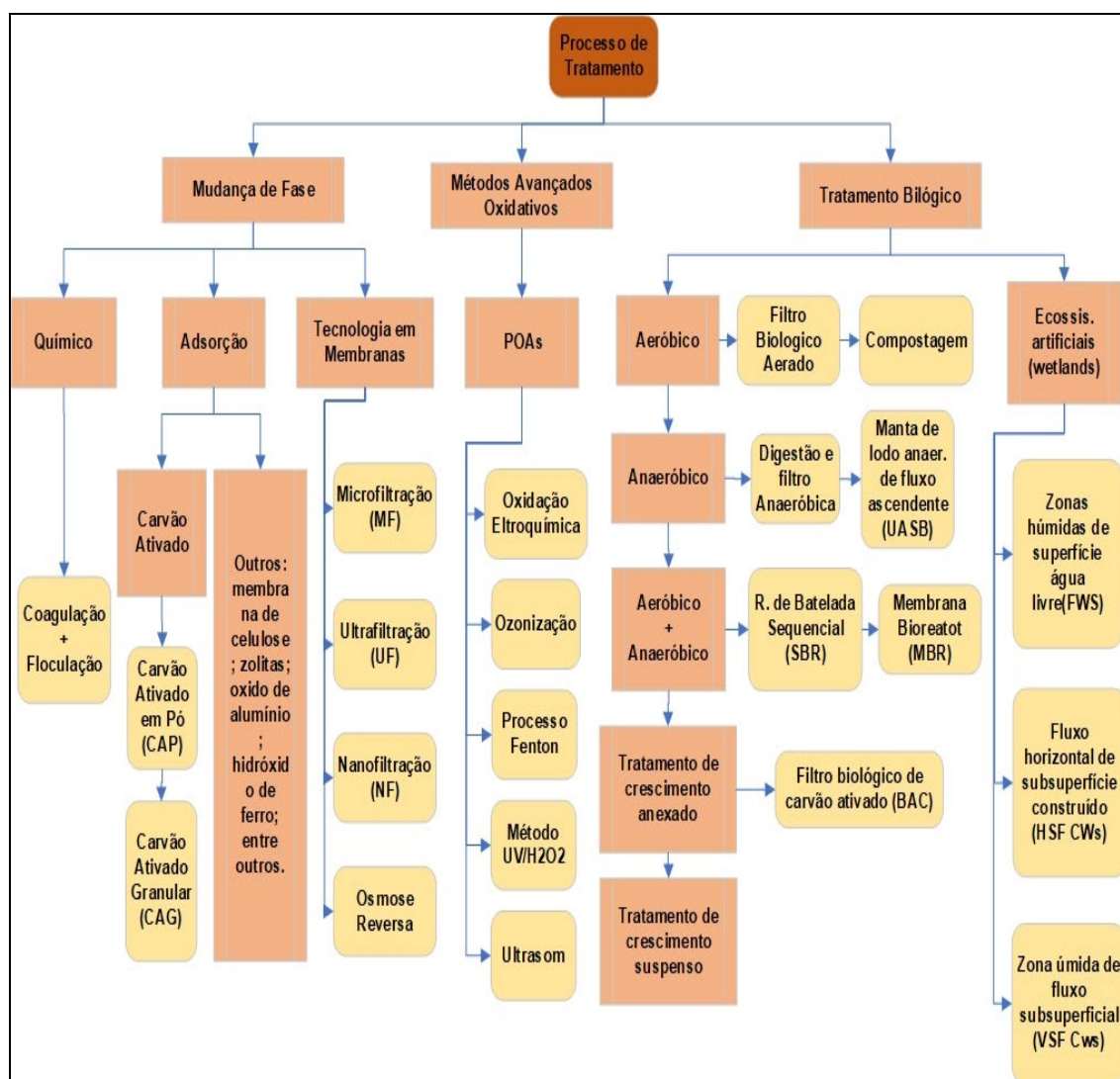


Figura 3 - Processos de tratamentos para remoção de antibióticos em diferentes tipos de matrizes (KHAN et al., 2022).

Dentro dos métodos de mudança de fase, em primeiro lugar está o método de coagulação-floculação, sendo este o mais proeminente e aplicado em diferentes etapas do tratamento (ILURDOZ et al., 2022). O segundo grupo de métodos é baseado na adsorção, sendo este um processo de tratamento avançado promissor que pode remover muitos dos produtos farmacológicos que geralmente são detectados em águas residuais com destaque como agente adsorvente o carvão ativado (WESTERHOFF et al., 2005). Todavia, está bem estabelecido que esses tratamentos clássicos de águas residuais não são eficientes para degradar completamente os antibióticos e seus metabólitos (SOMENSI et al., 2015; CHANGANI et al., 2020).

Dados da literatura mostram que a maior parte da remoção de antibióticos (e metabólitos) ocorre não por degradação química, mas por adsorção dessas moléculas aos sólidos em suspensão, que são sedimentados durante o processo de tratamento (LINDBERG et al., 2005; WATKINSON et al., 2008; LI & ZHANG, 2010; LICUL-KUCERA et al., 2019). Segundo Ahmed et al. (2017), a eficiência de remoção dos contaminantes emergentes por sistemas de sedimentação e floculação são relatados como inferiores a 10%.

Em seguida, estão as tecnologias de membranas, onde os poluentes são interceptados à medida que o efluente passa por pequenos poros nas membranas, podendo ser divididos em microfiltração, ultrafiltração, nanofiltração e osmose reversa. Um ponto a ser levantado dessas tecnologias é aplicação rara em escala real para remover produtos farmacêuticos (incluindo antibióticos) de diferentes tipos de águas (DREWES et al., 2005; WESTERHOFF et al., 2005; WATKINSON et al., 2007; RADJENOVIĆ et al., 2008; ILURDOZ et al., 2022).

No quarto grupo estão os processos oxidativos avançados (POA), que incluem oxidação eletroquímica que produz oxidantes fortes para degradação de contaminantes por meio de reações usando eletrodo (HUANG et al., 2021). Posteriormente, o processo Fenton (reação entre H_2O_2 e Fe^{2+}), Foto-Fenton (catalisador e fonte de energia) e raios ultravioletas (UV e H_2O_2) para produção de radicais livres (e.g., $\cdot OH$) e consequentemente, a oxidação e degradação de contaminantes (ROZAS et al., 2010; ILURDOZ et al., 2022). Um pouco diferente dos procedimentos anteriores, tem-se a ozonização, que apresenta dois mecanismos de

degradação: a oxidação direta do ozônio e a oxidação indireta através da geração de radicais livres (KASPRZYK-HORDERN et al., 2003).

A última tecnologia dos POA que se destaca por não apresentar as muitas inconveniências é o ultrassom. Esta técnica tem sido amplamente empregada para a remoção de produtos farmacêuticos em efluentes hospitalares e em efluentes da indústria farmacêutica (NADDEO et al., 2013; SECONDES et al., 2017; SERNA-GALVIS et al., 2019; ALFONSO-MUNIOZGUREN et al., 2021). A degradação está relacionada principalmente ao fenômeno da cavitação acústica, que nada mais é o crescimento e colapso adiabático potente das bolhas. Após o colapso, elevadas temperaturas e pressões são geradas dentro da bolha que dissociam as moléculas de água para gerar radicais livres (e.g., $\cdot\text{OH}$) que podem degradar os compostos orgânicos (LEE, 2016; ALFONSO-MUNIOZGUREN et al., 2021).

Por fim, estão os tratamentos biológicos, sendo estes classificados como métodos aeróbicos, anaeróbicos e combinados. Nesses sistemas, a purificação das matrizes contaminadas é alcançada por meio da filtração, adsorção, co-precipitação, troca iônica, adsorção de plantas e decomposição microbiana (VYMAZAL, 2005; ILURDOZ et al., 2022). As tecnologias de tratamento biológico são as mais amplamente adotadas para a remoção contaminantes emergentes em todo o mundo (ROUT et al., 2021).

Neste contexto, a compostagem é uma alternativa eficaz para reduzir e reciclar resíduos sólidos e de fácil aplicação em relação as demais técnicas de tratamento biológicos. O produto final deste processo pode ser utilizado como adubo orgânico ou correção do solo para alcançar a unificação dos benefícios empresariais e sociais (GUO et al., 2019). O princípio desta técnica baseia-se em um processo aeróbico que conta com a ação de microrganismos para degradar moléculas orgânicas, resultando na termogênese e produção de compostos orgânicos e inorgânicos de valor fertilizante.

Existe uma variedade de sistemas para a compostagem, incluindo valas enterradas, tambores rotativos, tanques circulares, caixas abertas, silos, leiras e pilhas abertas. Muitos desses sistemas foram desenvolvidos para a estabilização de resíduos de lodo de esgoto, contando mais com a atividade microbiana aeróbica do que com a anaeróbica, pois esta última, leva à formação de H_2S e SO_2 (MILLER et al., 1991). Além

disso, a compostagem aeróbica apresenta um maior grau de decomposição para a maioria dos compostos. Desta forma, a maioria dos sistemas utiliza agentes de volume (como lascas de casca, palha e beterraba picada, serragem, entre outros), o que aumenta a porosidade e, portanto, a oxigenação do meio em tratamento e diminui os níveis de umidade, pois estas matérias absorvem a água (SEMPLE et al., 2001).

A aplicação de lodo agrícola é o principal processo de valorização empregado mundialmente após o tratamento de estabilização do lodo. Assim, a compostagem deve ser capaz de reduzir a quantidade de contaminantes químicos e microbiológicos (ARTHURSON, 2008; PECCIA & WESTERHOFF, 2015; CHIOCHETTA et al., 2016). No caso de contaminação por antibióticos, a eficiência de biodegradação do lodo deve ser bem avaliada, pois esses compostos são utilizados justamente para evitar a proliferação de microrganismos.

Todavia, a falta de gestão eficiente no tratamento de lodo contaminado leva ao fato bem conhecido que ele pode ser o veículo de dispersão de contaminantes como os antibióticos e também, veículo de dispersão de microrganismos resistentes, os quais irão contaminar as águas subterrâneas e superficiais, solos e plantas (LILLENBERG et al., 2010a; MOTA et al., 2018; RORAT et al., 2019).

CAPÍTULO 2 - OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a eficiência de métodos químicos e microbiológicos para degradar fármacos da família dos antibióticos.

2.2 Específicos

- Verificar a estabilidade química dos antibióticos em função do pH;
- Analisar a eficiência do método químico de ozonização para degradar fármacos da família dos antibióticos em diferentes pHs;
- Determinar a eficiência do método físico-químico do ultrassom para degradação de fármacos da família dos antibióticos em diferentes pHs;
- Determinar a eficiência do método de co-compostagem para degradar fármacos da família dos antibióticos;

CAPÍTULO 3 – MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Soluções de antibióticos e curvas de calibração

A forma comercial dos antibióticos (MET 250 mg por comprimido, CIP e AMO 500 mg por comprimido) foi utilizada para preparar uma solução de 1000 mg.L⁻¹ de cada composto. As estruturas moleculares desses antibióticos são mostradas na Figura 4. As soluções foram armazenadas em frasco opaco e vedado, e sua estabilidade foi monitorada durante o período de pesquisa por espectrometria UV-Vis (Gold Spectrumlab 53, BEL Photonics, Brasil).

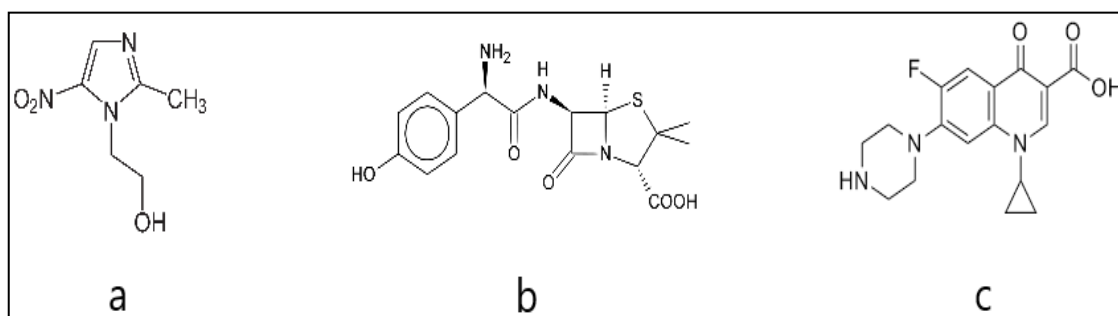


Figura 3 - Estruturas moleculares do (a) Metronidazol, (b) Amoxicilina e (c) Ciprofloxacino.

Com relação às curvas de calibração usadas para quantificar os antibióticos na espectrofotometria UV-Vis, a Tabela 1 mostra os dados das equações das retas. Para tanto, as concentrações de AMO, MET e CIP foram calculadas por meio dos comprimentos de onda máximos com elaboração de curva de calibração de 1 – 12 mg.L⁻¹ para cada faixa de pH e assim, obteve-se as equações de regressão linear.

Tabela 1 - Resultados das curvas de calibração de AMO, MET e CIP para Espectrofotometria UV-Vis ($y = mx + b$) em diferentes faixas de pH.

Solução	pH	Inclinação (m)	Intercepto (b)	R ²	$\lambda_{\text{máx}}$ Experimental (nm)
AMO	3	0,0263	-0,0037	0,9954	228
	7	0,0262	-0,0049	0,9934	228
	10	0,0224	0,0030	0,9930	228
MET	3	0,0515	0,0005	0,9992	320
	7	0,0519	0,0029	0,9996	320
	10	0,0525	-0,0031	0,9998	320
CIP	3	0,0519	-0,0023	0,9904	320
	7	0,0506	0,0078	0,9982	320
	10	0,0525	-0,0020	0,9996	320

3.2 Degradação físico-química

As soluções de AMO ou, CIP ou MET (50 mL) foram submetidas a dois tratamentos de degradação físico-químico diferentes (US e O₃) em três faixas de pH cada (pH 3, 7 e 10). O ozônio (0,01 g.L⁻¹) gerado foi borbulhado com uma pedra porosa de vidro de borossilicato no reator. A sonólise foi feita com um gerador de ultrassom (US, 20 kHz, Soni-Tech) acoplado a um transdutor com ponteira de titânio operando a uma amplitude fixa de 50 % com pausas de 1 min em banho de gelo. Durante todos os experimentos, o pH foi monitorado com um pHmetro (PG1800, Gehaka) previamente calibrado acoplado a um eletrodo de vidro, com investigações realizadas na faixa ácida, neutra e básica (pH 3, 7 e 10). Alíquotas para análise foram coletadas nos tempos 0, 10, 20 e 30 min para todos os tratamentos.

3.3 Experiências de co-compostagem

A co-compostagem de 90 dias foi realizada em bandejas e tampas de polietileno com capacidade de 10 L, com espaço suficiente para mistura manual da mistura. Os biorreatores foram perfurados lateralmente em três alturas (10, 20 e 30 cm) para

difundir os gases. Para obter a mistura inicial do composto, foram utilizados 5 Kg (base de peso úmido) de resíduo doméstico. Os resíduos domésticos (casca de batata, cenoura, alface, brócolis) foram triturados em liquidificador industrial e 1 Kg desta pasta (base peso seco) foi misturado com inóculos (200 g de lodo de esgoto, base peso seco) mais 1 Kg de material de enchimento (base de peso seco) que era aparas de madeira de pinho. A essa mistura foi adicionado 1000 mL de uma solução com antibiótico na concentração de 1000 mg.L^{-1} (adicionou-se água aos controles). Após, a mistura manual foi realizada. Três réplicas de biorreatores foram feitas para cada tratamento dos 3 antibióticos e controle (um total de 12 biorreatores). A umidade ($\approx 50\%$) foi controlada a cada 2 dias por meio da pesagem dos biorreatores, e o revolvimento do composto foi realizado a cada 2 dias nas primeiras duas semanas e depois semanalmente até 3 meses de co-compostagem.

As análises físico-químicas dos compostos (por exemplo, demanda química e bioquímica de oxigênio - DQO e DBO) foram realizadas utilizando as metodologias prescritas pela EMBRAPA (2009) e APHA, AWWA, WPCF (2005). A demanda química e bioquímica de oxigênio foi medida em 50 g.L^{-1} de solução de compostagem após o esmagamento da amostra em um almofariz. O pH foi determinado em água usando uma relação lodo:água de 1:10. Os teores totais de C e N foram determinados por combustão a seco usando um analisador elementar LECO CN2000.

A atividade microbiológica no sistema de co-compostagem foi avaliada pelo método do diacetato de fluoresceína (FDA) proposto por Schnürer e Rosswall (1982), com pequenas modificações. As amostras de composto (5 g) foram colocadas em tubos de centrífuga de policarbonato de 100 mL e foram adicionados 20 mL de tampão fosfato 30 mM (ajustado para pH 7,5). Os tubos foram agitados suavemente durante 30 min., após os quais foram adicionados 100 mL de uma solução FDA 2 mg L^{-1} em acetona. Um período adicional de 6 h de agitação foi então aplicado antes de terminar a reação através da adição de 20 mL de acetona. Os tubos de ensaio foram então centrifugados a 500 g durante 15 min seguido de filtração do sobrenadante (Whatman 0,45 μm). O filtrado foi analisado para FDA por medição da absorbância a 490 nm usando um espectrofotômetro Turner. A análise da atividade enzimática hidrolítica foi realizada em triplicata para cada amostra de composto.

Como medida de precaução para evitar a disseminação ambiental de bactérias multirresistentes, ao final dos experimentos o composto foi esterilizado em autoclave.

3.4 Evolução da biodegradação de antibióticos e análise UV-Vis.

No início do processo de compostagem (T0) e a cada 5 dias (T1 – T3), seguido de amostragem aos 30, 60 e 90 dias (T4 – T6), amostras de composto (≈ 5 g) foram retiradas para extração de antibiótico solubilizado em água para posterior análise espectrofotométrica UV-Vis . As amostras foram centrifugadas a 1000 g por 15 minutos e o sobrenadante foi usado para realizar a análise no Espectrofotômetro UV-Vis Instrutherm 1000. Os comprimentos de onda máximo usados nas análises foram 228 nm para AMO e 320 nm para CIP e MET.

3.5 Análise estatística

O software TOXSTAT 3.0 (Universidade de Wyoming, Laramie, Wyoming) foi usado para realizar a análise estatística. Os resultados são apresentados como média e desvio padrão (DP). A comparação entre os grupos foi feita por ANOVA aplicando-se o teste de Tukey ($P \leq 0,05$), após verificação da normalidade (teste de Shapiro-Wilk) e homogeneidade de variância (teste de Hartley) dos dados. Letras diferentes acima das colunas da figura denotam diferença significativa entre as amostras.

CAPÍTULO 4 – RESULTADOS

4.1 Degradação físico-química

Antes de avaliar o efeito degradativo dos métodos físico-químicos, ajustou-se o pH das soluções contendo os antibióticos para 3, 7 e 10 e acompanhou-se no UV-Vis o comportamento dos mesmos para verificar se havia hidrólise dos mesmos, o que não ocorreu nos primeiros 60 minutos de contato. Assim, passou-se a tratar as soluções dos diferentes antibióticos pelos diferentes métodos degradativos que estavam sendo estudados.

As Tabelas 2 a 4 mostram a evolução da concentração dos antibióticos testados em função dos tratamentos aplicados nas diferentes condições de pH.

Tabela 2 - Evolução das concentrações de MET tratadas por US e O₃ em diferentes pHs e tempos de tratamento. Os dados estão apresentados são a média e o desvio padrão relativo (técnica de referência: espectrofotometria UV-Vis).

pH	Método de Tratamento	Tempo (min)							
		0		10		20		30	
		[MET] (mg.L ⁻¹)	DP _R	[MET] (mg.L ⁻¹)	DP _R	[MET] (mg.L ⁻¹)	DP _R	[MET] (mg.L ⁻¹)	DP _R
3	US	10,32	0,01	9,71	0,01	9,53	0,04	9,39	0,02
7		10,32	0,01	8,91	0,02	8,81	0,06	8,74	0,01
10		10,32	0,01	9,61	0,01	9,24	0,08	9,03	0,03
3	O ₃	10,32	0,01	3,42	0,02	0,92	0,27	0,00	0,59
7		10,32	0,02	1,30	0,01	0,00	0,47	0,00	0,81
10		10,32	0,02	2,22	0,02	0,44	0,23	0,00	0,46

Para o tratamento do MET com US, a ordem de eficiência de degradação em relação aos valores pH foi de pH 7 > pH 10 > pH 3. Em 10 min, pH 3 e pH 10 não apresentaram diferença significativa com relação à eficiência de degradação, enquanto para o pH 7, após 30 min se obteve a maior eficiência de degradação (12,6 %).

No caso do tratamento do MET por ozônio, a ordem de eficiência de degradação em relação aos valores pH foi de pH 7 > pH 10 > pH 3. No pH 7, após 20

min se obteve uma degradação total (100 %) da molécula de MET, o que também foi obtido nos outros pHs depois de 30 min de tratamento.

O tempo de tratamento e a potência usada no US determina a eficiência de degradação e esta ainda pode estar relacionada ao pH do meio, uma vez que em pH ácido, a degradação do MET foi cerca de 40 % mais eficiente do que a degradação de MET em pH 10. A condição testada de US foi pouco eficaz para degradar o MET, atingindo a maior eficiência de degradação de 26,91 % após 30 min de tratamento em pH 3.

Tabela 3 - Evolução das concentrações de AMO tratadas por US e O₃ em diferentes pHs e tempos de tratamento. Os dados estão apresentados são a média e o desvio padrão relativo (técnica de referência: espectrofotometria UV-Vis).

pH	Método de Tratamento	Tempo (min)							
		0		10		20		30	
		[AMO] (mg.L ⁻¹)	DP _R	[AMO] (mg.L ⁻¹)	DP _R	[AMO] (mg.L ⁻¹)	DP _R	[AMO] (mg.L ⁻¹)	DP _R
3	US	9,89	0,23	9,71	0,41	9,68	0,27	9,61	0,18
7		9,89	0,32	9,75	0,22	9,71	0,24	9,67	0,40
10		9,89	0,27	9,82	0,35	9,77	0,13	9,72	0,28
3	O ₃	9,89	0,17	7,01	0,13	4,65	0,16	2,92	0,21
7		9,89	0,22	8,54	0,20	3,77	0,09	2,03	0,32
10		9,89	0,35	6,42	0,17	3,79	0,25	1,23	0,27

Para o tratamento do AMO com US, não teve uma ordem de eficiência de degradação em relação aos valores pH e o máximo de degradação obtido foi de 2,8% em pH = 3, não sendo significativo com referência ao valor inicial. Portanto, o método do US foi ineficiente para degradar o AMO nas condições testadas.

Já no caso do tratamento do AMO por ozônio, a ordem de eficiência de degradação em relação aos valores pH foi de pH 10 > pH 7 > pH 3. Após 30 min de tratamento obteve-se as seguintes porcentagens de degradação em função dos pHs: 87,6% para o pH = 10, 79,5% para o pH = 7,0 e 70,5% para o pH = 3,0.

Tabela 4 - Evolução das concentrações de CIP tratadas por US e O₃ em diferentes pHs e tempos de tratamento. Os dados estão apresentados são a média e o desvio padrão relativo (técnica de referência: espectrofotometria UV-Vis).

pH	Método de Tratamento	Tempo (min)							
		0		10		20		30	
		[CIP] (mg.L ⁻¹)	DP _R	[CIP] (mg.L ⁻¹)	DP _R	[CIP] (mg.L ⁻¹)	DP _R	[CIP] (mg.L ⁻¹)	DP _R
3	US	10,25	0,34	10,11	0,32	9,98	0,26	9,78	0,31
7		10,25	0,09	10,07	0,29	9,93	0,36	9,63	0,25
10		10,25	0,32	10,02	0,14	9,71	0,20	9,35	0,28
3	O ₃	10,25	0,23	7,61	0,19	4,61	0,41	3,03	0,29
7		10,25	0,35	8,49	0,27	3,78	0,37	2,10	0,17
10		10,25	0,42	6,42	0,32	3,55	0,50	1,22	0,33

Para o tratamento do CIP com US, a ordem de eficiência de degradação em relação aos valores pH foi de pH 10 > pH 7 > pH 3 e o máximo de degradação obtido foi de 8,8% em pH = 10, sendo significativo com referência ao valor inicial. Para o pH = 7, a eficiência máxima foi de 6,0% e para o pH = 3, o máximo de degradação foi de 4,6%. Portanto, o método do US foi fracamente eficiente em pH = 10 para degradar o CIP nas condições testadas, enquanto nos pHs = 7 e 3, o US foi ineficiente na degradação do CIP nas condições testadas.

Já para o tratamento do CIP por ozônio, a ordem de eficiência de degradação em relação aos valores pH foi de pH 10 > pH 7 > pH 3. Após 30 min de tratamento obteve-se as seguintes porcentagens de degradação em função dos pHs: 88,1% para o pH = 10, 79,5% para o pH = 7,0 e 70,4% para o pH = 3,0. No caso da ozonização, foram obtidos bons resultados com as condições testadas e percebe-se claramente a influência do pH na eficiência do tratamento.

4.2 Biodegradação por co-compostagem

Nesta parte da avaliação da eficiência da biodegradação de antibióticos, apenas os resultados de biodegradação mais importantes serão mostrados, uma vez que o processo de compostagem foi normal, de acordo com os parâmetros medidos (Tabela 5). De fato, o processo de co-compostagem termina após 90 dias. A partir da Tabela 5, verifica-se que a maioria das transformações físico-químicas ocorre nos primeiros 10 dias, e após 30 dias do processo de compostagem, os parâmetros são bastante estáveis, com pequenas variações. Assim, após 60 dias de co-compostagem observou-se uma redução de 91,2% para os valores de DQO e 91,6% para DBO, bem como reduções significativas para os compostos orgânicos de P e N. A relação DBO/DQO começa em 0,76 (ou seja, alta biodegradabilidade) e após 60 dias foi reduzida para 0,43 (ou seja, baixa biodegradabilidade), o que é uma indicação do progresso da humificação. Aqui, pode ser importante notar que os valores de DQO e DBO estão relacionados com a matéria orgânica “solúvel” obtida após o preparo da amostra para análise.

Tabela 5 - Parâmetros físico-químicos básicos do composto ao longo da evolução do processo biodegradativo nos controles.

Parâmetro	Tempo de biodegradação (dias)					
	0	5	10	15	30	60
pH ^a (a.u.)	6.9	7.6	7.9	7.8	7.9	7.8
DQO ^b (mg L ⁻¹)	1214	781	535	433	310	179
DBO ^b (mg L ⁻¹)	921	624	422	307	184	77
N _{NH3} (mg L ⁻¹)	48.4	32.2	26.1	20.9	17.5	15.0
P _{orgânico} (mg L ⁻¹)	12.5	9.3	6.1	4.7	4.0	3.8

^aMedido em 50 g L-1 de solução de compostagem (a.u.= unidade arbitrária).

^bDemanda química e bioquímica de oxigênio, medida em 50 g L-1 solução de composto

O impacto do antibiótico adicionado na atividade microbológica do sistema biodegradável foi avaliado a cada 2 dias por meio do método do diacetato de fluoresceína nos primeiros 10 dias do processo de co-compostagem (Figura 5).

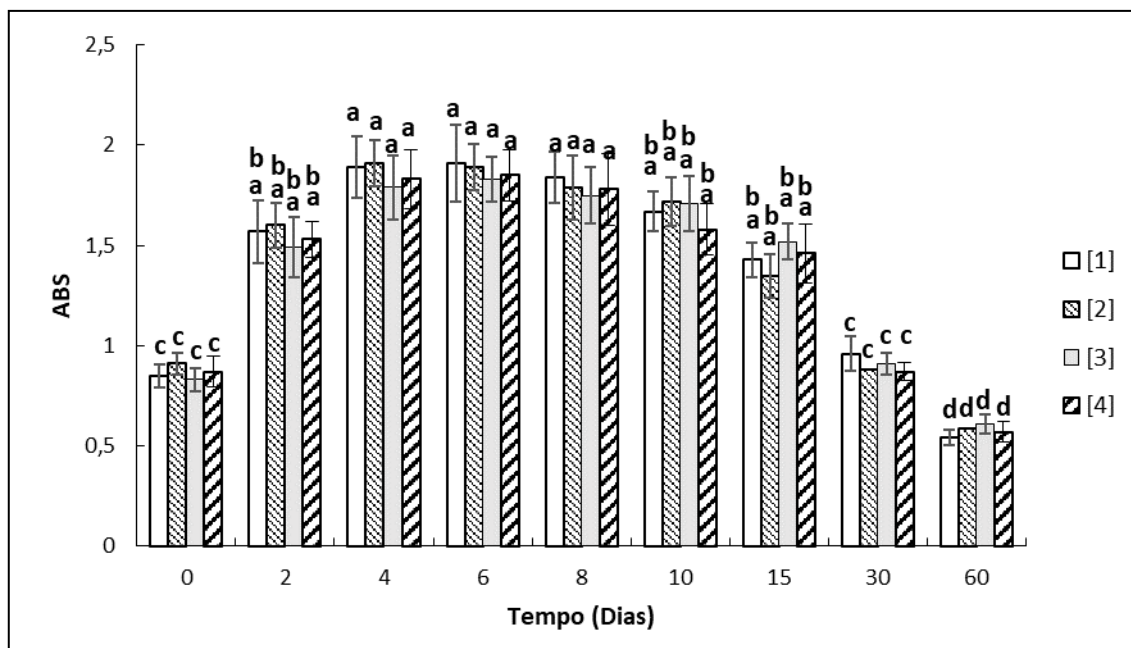


Figura 4 - Absorbância de diacetato de fluoresceína hidrolisado por microrganismos presentes nos sistemas de co-compostagem com e sem antibióticos (1 – AMO; 2 – CIP; 3 – MET; 4 – Controle).

Os resultados da hidrólise do FDA mostraram que a atividade microbiológica não foi afetada pela presença do antibiótico, uma vez que não foram observadas diferenças estatísticas entre os biorreatores controle e antibióticos. No entanto, os três antibióticos e o controle mostraram diferenças significativas na atividade microbiológica em diferentes tempos de co-compostagem. Assim, o mesmo perfil foi observado para os três antibióticos e controle: aumento nos primeiros 4 dias, uma fase de estabilidade entre os dias 4 e 10, após isso, uma diminuição na atividade microbiológica foi observada entre os dias 10 e 60. Grosso modo, se considerarmos que o período de humificação é predominante após 30 dias do processo de co-compostagem, a atividade microbiológica diminui à medida que a matéria orgânica é degradada (vide resultados na Tabela 5).

Os resultados das concentrações de antibiótico ao longo da evolução do processo biodegradável estão representados nas Figuras 6 a 8.

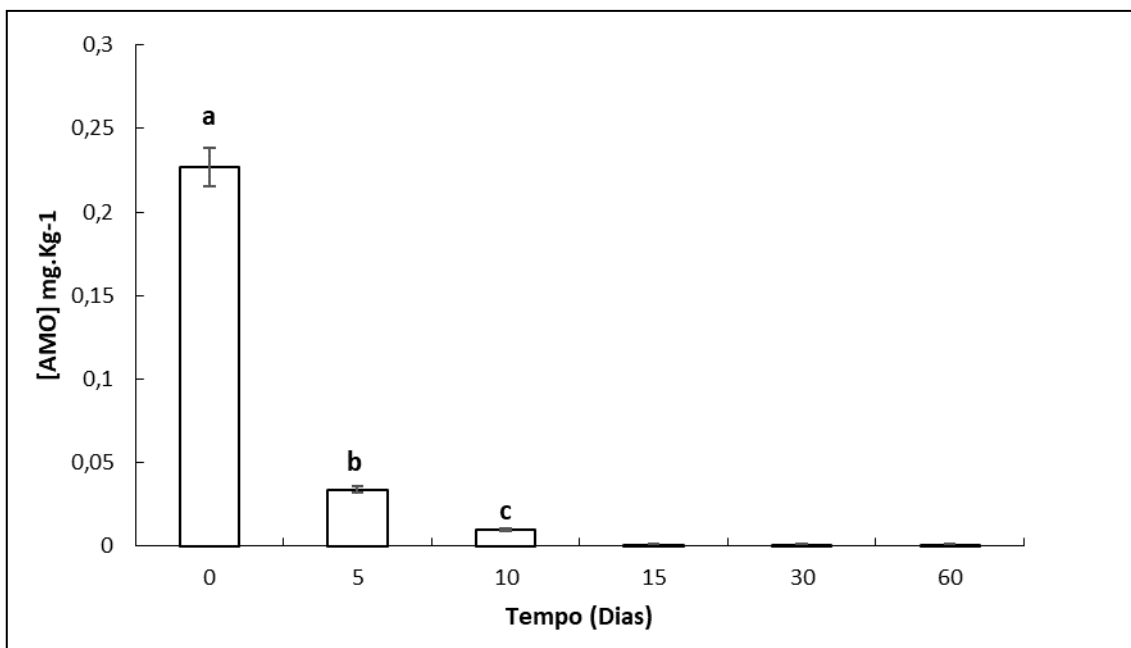


Figura 5 - Concentração de amoxicilina ao longo da evolução do processo biodegradativo.

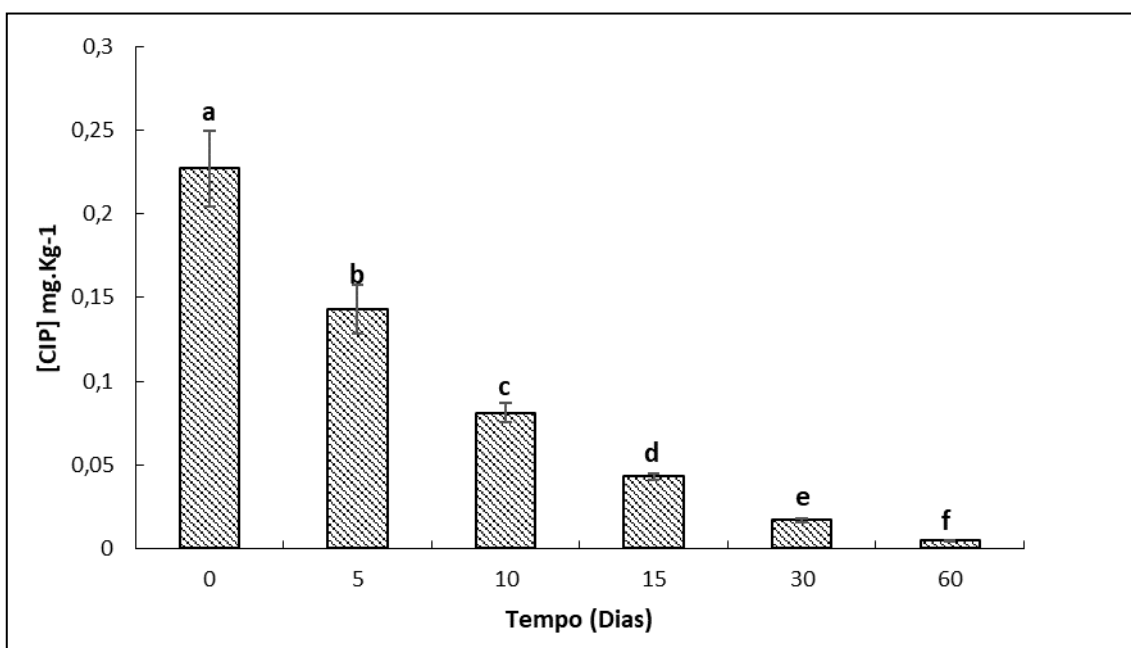


Figura 6 - Concentração de ciprofloxacino ao longo da evolução do processo biodegradativo.

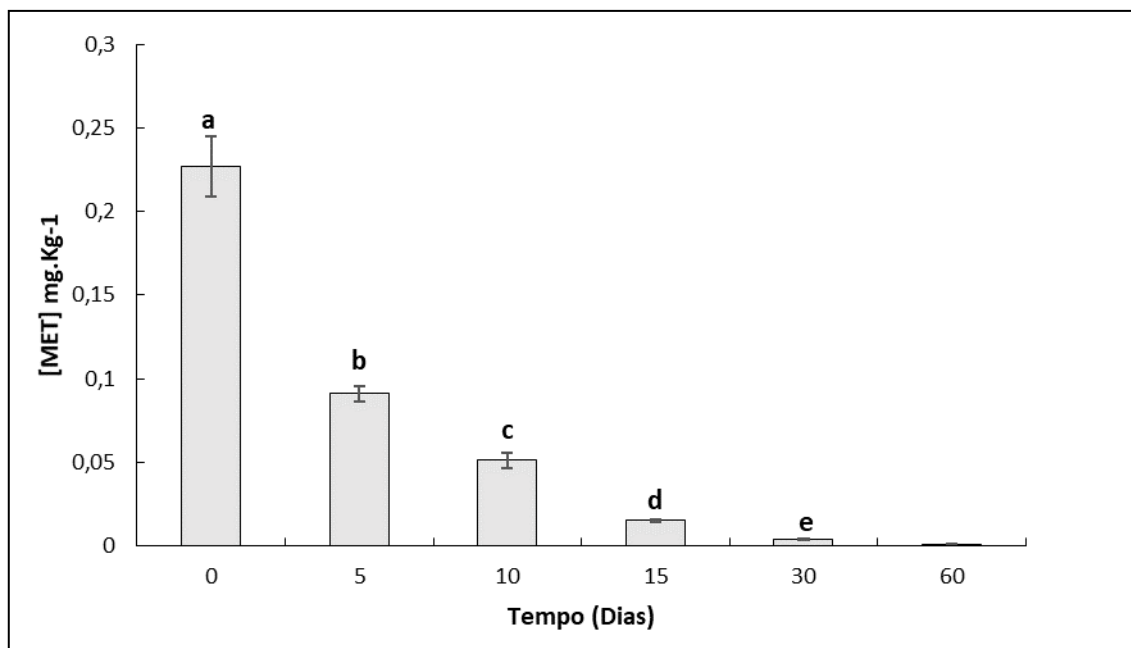


Figura 7 - Concentração de metronidazol ao longo da evolução do processo biodegradativo.

Dados das Figuras 6 a 8 mostram que os três antibióticos testados são biodegradados, mas com taxas de biodegradação diferentes. Assim, enquanto AMO foi degradado em menos de 15 dias e MET em menos de 60 dias, CIP residual estava presente mesmo após 60 dias. Com base na análise das concentrações de antibióticos, nos primeiros 5 dias do processo de co-compostagem, 85% do AMO, 50,2% do CIP e 59,9% do MET foram degradados, enquanto 99,5% do AMO foi biodegradado após 15 dias, 98,7% do CIP foi degradado após 60 dias, e 99,6% do MET foi degradado após 30 dias. Aqui, deve ser enfatizado que alguma concentração residual de antibiótico pode ser encontrada no composto devido ao processo de adsorção entre os constituintes do composto e os antibióticos, o que dificultará a biodisponibilidade do antibiótico para o consórcio de bactérias degradativas. Nesse sentido, CIP de degradação mais lenta apresenta um K_{oc} entre $1.127-61.000 \text{ L.Kg}^{-1}$, enquanto para AMO de biodegradação mais rápida esse valor é de $865,5 \text{ L.Kg}^{-1}$ (Cycoñ et al., 2019).

A esterilização do composto final por autoclave ($145 \text{ }^{\circ}\text{C}$; 30 min) é uma opção viável para evitar a dispersão de microrganismos geneticamente modificados no ambiente, uma vez que a atividade de microrganismos após esta operação era inexistente de acordo com o teste de hidrólise do FDA realizado com os compostos produzidos neste estudo.

CAPÍTULO 5 – DISCUSSÕES

5.1 Degradação físico-química

Com relação aos resultados das hidrólises, os antibióticos testados não têm grupos funcionais que se hidrolisam facilmente em condições ambientais (LYMAN et al., 1990). Portanto, esperava-se que estas moléculas fossem estáveis em condições normais, conforme foi observado.

Observando os resultados das Tabelas 2 a 4, percebe-se que há uma influência do pH e do tempo de tratamento nos métodos físico-químicos de degradação, principalmente no caso da ozonização, pois no caso de se usar o US na degradação dos antibióticos testados, este método não mostrou ser eficiente nem mesmo com mudanças de pH no meio reacional. A eficiência dos processos de degradação por US depende da potência gerada que acarretará maiores temperaturas das bolhas de vapor de água que estão implicadas no processo de cavitação (a qual depende da amplitude da onda sonora e da sua frequência), o qual é o processo que gera radicais livres. Assim, as fracas eficiências de degradação dos antibióticos observadas nos diferentes pHs podem ser explicadas pela potência insuficiente na vibração do US, ou em termos técnicos, devido à dissipação térmica que ocorre nesse método de degradação, fazendo com que a energia útil para gerar os radicais seja muito pouca. Contudo, para aumentar essa potência, o custo energético seria muito maior, o que acarretaria desvantagem para este método degradativo (MAHAMUNI & ADEWUYI, 2010; GUO et al., 2019).

Com relação à ozonização, em pH básico o O₃ apresentou mais 100 % de degradação de MET após 30 min de tratamento, enquanto Asl et al. (2015) alcançaram uma taxa de mineralização de cerca de 68 % em pH 10 mas usando uma concentração mais baixa de ozônio. Nos casos dos antibióticos AMO e CIP, em pH básico as degradações após 30 min de tratamento foram de 87,6% e 88,1%, respectivamente.

Em pH neutro, o MET foi degradado em 100% após 30 min de ozonização, mas os antibióticos AMO e CIP degradaram menos, atingindo ambos os valores máximos de 79,5% de degradação. Em pH ácido, o MET foi degradado em 100% após 30 min de

ozonização, enquanto os antibióticos AMO e CIP degradaram menos, atingindo valores máximos de 70,5% e 70,4% de degradação, respectivamente.

No caso da ozonização, o pH do meio de reação influencia significativamente a decomposição ou não do ozônio, levando a diferentes mecanismos de ação do O₃ ou dos seus derivados. Assim em pH alcalino, o O₃ decompõe-se facilmente, mas em condições ácidas, não há decomposição do ozônio (WEAVERS & HOFFMANN, 1998). Assim, em pH ácido temos que a espécie reativa é o O₃ molecular, enquanto que em pH alcalino, temos a geração de radicais livres, principalmente o radical hidroxila (HO•) (GARCIA-COSTA et al., 2021). As reações envolvendo os radicais hidroxilas (HO•), os quais agem de forma não seletiva, frequentemente, leva à oxidação completa (ou mineralização) de compostos orgânicos (GLAZE et al., 1987).

Os valores obtidos neste estudo demonstram que a ozonização deve ocorrer ao menos durante 30 min ou mais, uma vez que um perfil de degradação constante não é obtido entre 20 e 30 min, dependendo do antibiótico. Este tempo pode ser maior ou menor, dependendo das condições do tratamento e para o presente estudo, não foi levado em consideração os possíveis produtos da degradação dos antibióticos, os quais podem ser mais perigosos que os antibióticos em si (DE BEL et al., 2009). Haveria a necessidade de se efetuar análises químicas mais aprofundadas, ou alternativamente, realizar ensaios ecotoxicológicos para se avaliar a periculosidade dos produtos originados na degradação dos antibióticos testados neste estudo.

5.2 Biodegradação por co-compostagem

Resíduos de antibióticos disseminados no ambiente é uma questão emergente, uma vez que a seleção de microrganismos resistentes a antibióticos e a disseminação de genes de resistência no ambiente promovidos por esses compostos podem impactar a estrutura e a função da microbiologia ambiental, além de trazer preocupações à saúde pública (VON WINTERSDORFF et al., 2016; MOLAEI ET AL., 2017; CYCONÍ et al., 2019). As concentrações de antibióticos usadas neste estudo (ou seja, 0,227 mg.Kg⁻¹) são muito inferiores às usadas para tratamentos terapêuticos, mas em

termos de seleção de pressão microbiológica, foi relatado que bactérias resistentes podem ser selecionadas em concentrações de antibióticos em níveis subletais. concentrações (GULLBERG et al., 2011; BENGTTSSON-PALME E LARSSON, 2016).

Atualmente, o principal destino do lodo contaminado com resíduos de antibióticos é o uso agrícola. Portanto, seria mais prudente tratar esses lodos antes de aplicá-los no solo para degradar os antibióticos e destruir as bactérias. Assim, inicialmente, foi avaliado o impacto da presença de antibióticos no processo de co-compostagem e os resultados da hidrólise do FDA mostraram que a atividade microbiológica no sistema biodegradável não foi afetada pela presença de antibióticos, provavelmente devido à baixa concentração desses compostos no composto e também devido ao excesso de nutrientes que promove o crescimento bacteriano, que deve ter efeito prevalente em relação ao efeito do antibiótico biocida.

Assim, parece que a co-compostagem pode ser uma forma interessante de degradar antibióticos residuais presentes em amostras ambientais, como foi verificado no caso de antibióticos (GAUTHIER et al., 2010; YANG et al., 2020), corantes têxteis recalcitrantes (TESTOLIN et al., 2021), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (NAS et al., 2020) e resíduos orgânicos (AHMAD et al., 2007). A eficiência deste processo biodegradável advém dos diferentes microrganismos presentes no inóculo que podem interagir com antibióticos e crescer em meio rico em nutrientes.

Segundo YANG et al. (2020), foi observado vinte e quatro gêneros bacterianos (*Achromobacter* , *Acidovorax* , *Acinetobacter* , *Alcaligenes* , *Bacillus* , *Burkholderia* , *Castellaniella* , *Comamonas* , *Corynebacterium* , *Cupriavidus* , *Dechloromonas* , *Geobacter* , *Gordonia* , *Klebsiella* , *Mycobacterium* , *Novosphingobium* , *Pandoraea* , *Pseudomonas* , *Rhodococcus* , *Sphingomonas* , *Thauera* , *Treponema* , *Vibrio* e *Xanthobacter*) associados à degradação aeróbica e anaeróbica dos antibióticos sulfametoxazol, amoxicilina e tetraciclina no lodo. Assim, no processo biodegradativo é possível encontrar enzimas exógenas e endógenas como celulases, β -glicosidases, ureases, fosfatases, arilsulfatases, peroxidases, catalases, lipases, frutases, desidrogenases e outras (MONDINI et al., 2004; INSAM & BERTOLDI, 2007; HAMMESFAHR et al., 2011; NIU & HE, 2014).

As Figuras 6 a 8 mostraram que o AMO é rapidamente biodegradado, com mais de 99% deste composto sendo degradado antes de 15 dias de co-compostagem, enquanto a molécula CIP menos biodegradável apresentou 81% de biodegradação. Assim, verifica-se que a maioria dos processos degradativos ocorre durante a fase termofílica do processo de compostagem, provavelmente devido à riqueza de microorganismos e às variações das condições físico-químicas que ocorrem nesta fase biodegradável. Os 3 antibióticos testados pertencem a 3 classes de antibióticos diferentes: AMO é um β -lactâmico, CIP é uma fluoroquinolona e MET é um nitroimidazol, seguindo diferentes vias de degradação.

Um estudo mais detalhado do mecanismo de degradação desses compostos pode ser encontrado nos trabalhos de Chadha et al. (2007) e Gozlan et al. (2013). Em relação aos dados de biodegradação ambiental dos antibióticos estudados, Braschi et al. (2013) descobriram que AMO era facilmente degradável, com meia-vida de 0,43-0,57 dias, enquanto que a remoção de foi de 99,9, 96,73 e 93,48% nas concentrações de 20, 50 e 100 mg/kg de metronidazol e 89,47, 88,81 e 86,46% para ciprofloxacino, respectivamente. Ao final do processo, a eficiência de remoção de metronidazol e ciprofloxacina foi de 99,99% (JONIDI-JAFARI et al., 2020).

Já em uma biodegradação simulada em lamas solo-esterco com 50 g de solo por litro de MET, a meia-vida de degradação para a degradação primária foi de 3,1 a 26,9 dias (INGERSLEV & HALLING-SORENSEN, 2001). Essa variabilidade de biodegradação pode estar relacionada à afinidade do antibiótico por vários componentes orgânicos e não orgânicos do solo, que podem formar resíduos estáveis (LILLENBERG et al., 2010b; WEGST-UHRICH et al., 2014; CYCON et al., 2019; GROS et al., 2021).

A exposição bacteriana a antibióticos residuais pode induzir mutações, recombinação genética e processos de transferência horizontal de genes (ANDERSSON & HUGHES, 2014) e por esses motivos, o composto final deve ser esterilizado, o que pode ser obtido por vários métodos (por exemplo, autoclavagem, radiação e aquecimento elétrico) (WANG & WANG, 2007; TAKHTEHFOULADI et al., 2013; YIN et al., 2018). Um aspecto importante da correção do lodo no solo agrícola é que o

biossólido aplicado não deveria conter antibióticos residuais ou microrganismos geneticamente modificados.

Por fim, em termos de gerenciamento ambiental dos efluentes hospitalares, fica claro que os métodos físico-químicos devem ser usados para o tratamento da parte líquida dos efluentes. Assim, depois que o material em suspensão for eliminado por coagulação-floculação, o ozônio pode ser usado para rapidamente tratar os efluentes o qual, após ser otimizado em termos de aplicação, deverá destruir a maior parte dos antibióticos residuais e as bactérias presentes nos efluentes. Nesse caso, convém associar a ozonização com o ultrassom, pois o estudo de Somensi et al., (2015) mostrou que a ozonização sozinha não foi capaz de destruir o material genético presente nos plasmídeos das bactérias, o que pode levar à disseminação de informações genéticas que podem transmitir genes de resistência a outras bactérias quando este efluente tratado for liberado no meio ambiente. A associação da ozonização com o ultrassom também deve ser otimizada, mas a combinação dos métodos certamente terá maior potencial de destruição deste material genético bacteriano.

Contudo, o tratamento de coagulação-floculação que elimina o material em suspensão do efluente vai gerar quantidades significativas de lodo hospitalar, o qual contém resíduos de medicamentos (incluindo os antibióticos) e bactérias (assim como outros microrganismos). O gerenciamento ideal destes lodos poderia ser a co-compostagem, pois isto diluiria o lodo quando ele é acrescentado no material a ser compostado, diminuindo assim sua toxicidade, permitindo que as bactérias e outros organismos possam efetuar a compostagem de forma normal. Este tipo de tratamento por co-compostagem certamente é menos oneroso que a destinação em aterros sanitários que envolvem custos de armazenamento a longo prazo, o que não é o caso da co-compostagem que é um processo temporário e que no final, rende um composto que pode ser aplicado em várias situações, como exemplo, jardinagem e recuperação de solos degradados. A auto-clavagem do lodo antes de ser utilizado garantiria uma desinfecção do lodo, caso ele ainda contenha bactérias que estavam presente no lodo hospitalar.

Assim, o presente trabalho traz subsídios para que o gerenciamento dos efluentes hospitalares possa ser conduzido na perspectiva apresentada acima, mas como este assunto é complexo, mais estudos devem ser conduzidos para se otimizar todo o processo de tratamento dos efluentes hospitalares, buscando minimizar os riscos de contaminação ambiental que possa trazer problemas de saúde pública ou perturbar os organismos vivos que compõem os ecossistemas.

CAPÍTULO 6 – CONCLUSÕES

O tratamento físico-químico com US é praticamente insensível ao pH, mas sua eficiência é dependente da intensidade da cavitação, que por sua vez depende da amplitude da onda sonora e da frequência aplicada no meio reacional. A cavitação é que gera os radicais livres que fazem com que o US seja efetivo na degradação das moléculas orgânicas. Como não se verificou eficiência deste método nas condições testadas, uma mudança nas condições demandaria um aporte energético maior, acarretando custos maiores nesse tratamento.

Com relação à ozonização, ficou claro que em pH neutro e, principalmente em pH básico, o O_3 é eficiente na degradação dos antibióticos testados usando concentrações relativamente baixas de ozônio. Isso se deve ao fato de que nesses pHs, a decomposição do O_3 gera radicais hidroxilas, os quais são muito efetivos na oxidação de moléculas orgânicas. Os dados da ozonização permitem concluir que a realização do tratamento em condições de concentrações de O_3 mais altas, o tempo do tratamento pode ser diminuído.

A utilização de um processo de co-compostagem para degradar AMO, CIP e MET pode ser considerada uma abordagem eficaz e amiga do ambiente, uma vez que os três antibióticos foram biodegradados de forma eficiente e com baixo custo. A hidrólise do FDA mostrou que a atividade microbiológica não foi afetada pela presença de antibióticos. A AMO é rapidamente biodegradada, enquanto a molécula de CIP apresenta uma biodegradação mais lenta e a fase crítica de biodegradação ocorre durante a fase termofílica do processo de compostagem, provavelmente devido à riqueza de microrganismos e às variações das condições físico-químicas que ocorrem nesta fase biodegradável. A esterilização por autoclave comprova que essa técnica pode ser utilizada para evitar a disseminação ambiental de microrganismos que tiveram contato com antibióticos.

Os dados gerados neste estudo podem contribuir para trabalhos que visem aproveitar o uso de biossólidos em defensivos agrícolas, levando em consideração as preocupações em relação à prevenção de impactos ambientais. Como perspectiva, a

associação de métodos físico químicos como a ozonização e o ultrassom pode propiciar um tratamento efetivo e rápido dos efluentes hospitalares livres de material em suspensão. O lodo gerado, ao se eliminar o material em suspensão, pode ser tratado pela co-compostagem, levando a um material inerte em termos de resíduos de antibióticos (e provavelmente, em termos de medicamentos de uma forma geral) e também livre de patógenos, pois o composto final é auto-clavado para ser desinfectado.

Assim, em termos de gerenciamento de efluentes hospitalares, mais trabalhos devem ser feitos sobre este tema complexo, pois o objetivo destes trabalhos seria propor uma metodologia com processos de tratamento/gerenciamento dos efluentes hospitalares (incluindo os lodos) para que estes não causem riscos de danos nefastos para a saúde pública e nem para os organismos que compõem os ecossistemas. Também é necessário o aprimoramento do conhecimento sobre a presença de microorganismos resistentes e aos subprodutos gerados pelos processos apresentados de degradação dos antibióticos, bem como a avaliação da toxicidade dessas substâncias residuais provenientes dos métodos de descontaminação e avaliar a implantação de uma estação de tratamento sustentável utilizando os processos citados no presente trabalho.

7 REFERÊNCIAS

AHMAD, R., JILANI, G., ARSHAD, M., ZAHIR, Z.A., KHALID, A. (2007). **Bio-conversion of organic wastes for their recycling in agriculture: an overview of perspectives and prospects.** Annals of Microbiology, 57 (4) 471-479.

AHMAD, N., AHMED, S., VAMBOL, V., VAMBOL, S., (2021). **Treatment of drug residues (emerging contaminants) in hospital effluent by the combination of biological and physiochemical treatment process: a review.** Front. Eng. Built. Environ. 1, 1-13. <https://doi.org/10.1108/FEBE-02-2021-0002>.

AHMED, M.B., ZHOU, J.L., NGO, H.H., GUO, W., THOMAIDIS, N.S., XU, J., (2017). **Progress in the biological and chemical treatment technologies for emerging contaminant removal from wastewater: A critical review.** J. Hazard. Mater. 323, 274-298.

AL-AHMAD, A., DASCHNER, F.D., KÜMMERER, K. 1999. **Biodegradability of Cefotiam, Ciprofloxacin, Meropenem, Penicillin G, and Sulfamethoxazole and Inhibition of Wastewater Bacteria.** Arch Environ Contam Toxicol 37: 158-163

ALEXY R., KÜMPEL T., KÜMMERER K. (2004). **Assessment of degradation of 18 antibiotics in the Closed Bottle Test.** Chemosphere, 57:505-512 <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.06.024>.

ALFONSO-MUNIOZGUREN P., SERNA-GALVIS E. A., BUSSEMAKER M., TORRES-PALMA R. A., LEE J. (2021). **A review on pharmaceuticals removal from waters by single and combined biological, membrane filtration and ultrasound systems.** Ultrasonics Sonochemistry, Volume 76.

ANDERSSON D.I., HUGHES D. (2014). **Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics.** Nat Rev Microbiol. (7) pp.465-78. doi: 10.1038/nrmicro3270.

APHA, AWWA, WPCF (2005) **Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater.** American Public Health Association, American Water Works Association and Water Pollution Control Federation, 21st ed., Section 8220, Washington, DC.

APHA (AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION) (2010). **Standard methods for the examination of water & wastewater**. 20. ed. Washington, D.C: APHA – AWWA - WEF, CRC Press, Boca Raton.

ARTHURSON V. 2008. **Proper Sanitization of Sewage Sludge: a Critical Issue for a Sustainable Society**. Applied and Environmental Microbiology 74, 5267-5275 <https://doi.org/10.1128/AEM.00438-08>

BENGTSSON-PALME, J., LARSSON, D. G. J. (2016). **Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: proposed limits for environmental regulation**. Environ. Int. 86, 140–149. doi: 10.1016/j.envint.2015.10.015.

BERENDONK T. U., MANAIA C.M., MERLIN C., FATTA-KASSINOS D., CYTRYN E., WALSH F., BURGMANN H., SORUM H., NORSTROM M., PONS M. N., KREUZINGER N., HUOVINEN P., STEFANI S., SCHWARTZ T., KISAND V., BAQUERO F., MARTINEZ J. L. (2015) **Tackling antibiotic resistance: the environmental framework**. Nat. Rev. Microbiol., 13, pp. 310-317.

BERKNER, S., THIERBACH, C. (2014). **Biodegradability & transformation of human pharmaceutical active ingredients in environmentally relevant test systems**. Environ. Sci. Pollut. Res. 21, 9461-9467.

BILA, D.M.; DEZOTTI, M. (2003). **Fármacos no meio ambiente**. Quim. Nova 26, 523-530.

BILAL M., ASGHER M., PARRA-SALDIVAR R., HU H., WANG W., ZHANG X., IQBAL H.M.N. (2017a). **Immobilized ligninolytic enzymes: an innovative and environmental responsive technology to tackle dye-based industrial pollutants—a review** Sci. Total Environ., 576, pp. 646-659

BOXALL ABA, SINCLAIR CJ, FENNER K, KOLPIN D, MAUND SJ. (2004). **Peer reviewed: when synthetic chemicals degrade in the environment**. Environmental Science & Technology; 38: 368A–75A.

BOXALL, A. B. A. (2010). **Veterinary Medicines & the Environment**. In: Cunningham, F.; Elliott, J.; Lees, P. (Eds). Comparative & Veterinary Pharmacology, Springer-Verlag, Berlin.

BRASCHI, I., BLASIOLI, S., FELLET, C., LORENZINI, R., GARELLI, A., PORI, M., GIACOMINI, D. (2013). **Persistence and degradation of new β -lactam antibiotics in the soil and water environment**. Chemosphere, 93, 152-159. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.05.016>.

CHADHA, R., AGGARWAL, A., JAIN, D.V.S., KAPOOR, V.K., THAKUR, D., SHARMA, A. (2007). **Degradation kinetics of metronidazole and its mutuais prodrug with ciprofloxacin: a calorimetric analysis** Int. J. Biol. Chem. Sci. 1(3): 197-210,

CHANDNA, P., NAIN, L., SINGH, S., KUHAD, R. C. (2013). **Assessment of bacterial diversity during composting of agricultural byproducts.** BMC Microbiol. 13:99. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-99>

CHANGANI, F., YOUSEFI, M., VAMBOL, S., KHAN, S.U., HUSAIN, A., (2020). **Occurrence, sources and conventional treatment techniques for various antibiotics present in hospital wastewaters: a critical review.** Trends Anal. Chem. 129, 115921 <https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.115921>.

CHEN, Z., LI, Y., YE, C., HE, X., ZHANG, S. (2021). **Fate of antibiotics and antibiotic resistance genes during aerobic co-composting of food waste with sewage sludge.** Science of The Total Environment, 784, 146950. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146950>.

CHEN D. C. L. (2003). **Cinética do tratamento de efluentes com P-clorofenol por oxidação UV/H₂O₂ Ambiente.** Sci., 24 (5), pp. 106 - 109

CHIOCHETTA, C.G., COTELLE, S., MASFARAUD, J.F, TOUMI, H., QUARANTA, G., ADANI, F., RADETSKI, C. M. (2016). **Use of agro-industrial organic sludge amendment to remediate degraded soil: chemical and eco(geno)toxicological differences between fresh and stabilized sludge and establishment of application rates.** Environ Sci Pollut Res 23, 3018–3025. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5310-0>

CLARA, M., STRENN, B., GANS, O., MARTINEZ, E., KREUZINGER, N., KROISS, H., (2005). **Removal of selected pharmaceuticals, fragrances and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants,** Water Res. 39, 4797–4807. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2005.09.015>.

CYCOŃ, M., MROZIK, A., PIOTROWSKA-SEGET, Z. (2019) **Antibiotics in the Soil Environment—Degradation and Their Impact on Microbial Activity and Diversity.** Frontiers in Microbiology 10. 1-45. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.00338>.

DAUGHTON, C. G., TERNES, T., A. (1999). **Pharmaceuticals & personal care products in the environment: Agents of subtle change?** Environ. Health Perspec. 107, 907-938.

DAVIES J., DAVIES D. (2010). **Origins and evolution of antibiotic resistance** Microbiol. Mol. Biol. Rev., 74, pp. 417-433

DE BEL, E., DEWULF, J., DE WITTE, B., VAN LANGENHOVE, H., JANSSEN, C. (2009). **Influence of pH on the sonolysis of ciprofloxacin: Biodegradability, ecotoxicity and antibiotic activity of its degradation products.** Chemosphere, 77, 291-295. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.07.033>.

DREWES J. E., BELLONA C., OEDEKOVEN M., XU P., KIM T. U., AMY G. (2005). **Rejection of wastewater-derived micropollutants in high-pressure membrane applications leading to indirect potable reuse.** Environ. Prog., 24, pp. 400-409.

EGBUNA C, AMADI C N., PATRICK-IWUANYANWU K. C., EZZAT S. M., AWUCHI C. G., UGONWA P. O., ORISAKWE O. E. (2021) **Emerging pollutants in Nigeria: A systematic review**. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, Volume 85, 2021, 103638,

EMBRAPA (1999). **Manual de análises químicas de solos, plantas e fertilizantes**. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, Brasília DF, Brazil.

FENG G., HUANG H., CHEN Y. (2021) **Effects of emerging pollutants on the occurrence and transfer of antibiotic resistance genes: A review**. *Journal of Hazardous Materials*, Volume 420.

FRADE, V. M. F., DIAS, M., TEIXEIRA, A. C. S. C., PALMA, M.S.A., 2014. **Environmental contamination by fluoroquinolones**. *Braz. J. Pharm. Sci.* 50 (1):14. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000100004>.

GARCIA-COSTA, A.L., GOUVEIA, T.I.A., PEREIRA, M.F.R., SILVA, A.M.T., ALVES, A., MADEIRA, L.M., SANTOS, M.S.F., (2021). **Ozonation of cytostatic drugs in aqueous phase**. *Sci. Total Environ.* 795. <https://doi.org/10.1016/j.sci.totenv.2021.148855>

GAUTHIER, H.; YARGEAU, V.; COOPER, D.G. (2010) **Biodegradation of pharmaceuticals by *Rhodococcus rhodochrous* and *Aspergillus niger* by co-metabolism**. *Sci. Total Environ.* 408, 1701–1706.

GAVRILESCU M. (2010). **Environmental biotechnology: achievements, opportunities and challenges** *Dyn. Biochem. Process. Biotechnol. Mol. Biol.*, 4 (1), pp. 1-36.

GLAZE, W.H., KANG, J.W., CHAPIN, D.H., (1987). **The chemistry of water treatment processes involving ozone, hydrogen peroxide and ultraviolet radiation**. *Ozone Sci. Eng.* 9, 335–352. <https://doi.org/10.1080/01919518708552148>

GOLET, E.M., ALDER, A.C., GIGER, W., (2002). **Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the glatt valley watershed, Switzerland**. *Environ. Sci. Technol.* 36 (2002) 3645–3651, [http:// dx.doi.org/10.1021/es0256212](http://dx.doi.org/10.1021/es0256212).

GOLET, E.M., XIFRA, I., SIEGRIST, H., ALDER, A.C., GIGER, W., (2003). **Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil**, *Environ. Sci. Technol.* 37 (2003) 3243–3249, <http://dx.doi.org/10.1021/es0264448>.

GOMES I.B., SIMÕES L.C., SIMÕES M. (2018) **The effects of emerging environmental contaminants on *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from drinking water in planktonic and sessile states**. *Sci. Total Environ.*, 643, pp. 1348-1356.

GOZLAN, I., ROTSTEIN, A., AVISAR, D., (2013) **Amoxicillin degradation products formed under controlled environmental conditions: Identification and determination in the aquatic environment**. *Chemosphere*, 91, 985–992.

GROS, M., CATALÁN, N., MAS-PLA, J., ČELIĆ, M., PETROVIĆ, M., FARRÉ, M.J. (2021). **Groundwater antibiotic pollution and its relationship with dissolved organic**

matter: Identification and environmental implications. Environmental Pollution 289, 117927, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117927>.

GULLBERG, E., CAO, S., BERG, O. G., ILBÄCK, C., SANDEGREN, L., HUGHES, D., ANDERSSON, D. I. (2011). **Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations.** PLoS Pathog. 7:e1002158. doi: 10.1371/journal.ppat.1002158.

GUO X. X., LIU H. T., WU S. B. (2019). **Humic substances developed during organic waste composting: formation mechanisms, structural properties, and agronomic functions.** Sci. Total Environ., 662 (2019), pp. 501-510.

HALLING-SØRENSEN, B., NIELSEN, S. N., LANZKY, P. F., INGERSLEV, F., LUTZHOF, H. C., JØRGENSEN, S. E. (1998). **Occurrence, fate & effects of pharmaceutical substances in the environment – a review.** Chemosphere 36, 357-393.

HAMMESFAHR U., BIERL R., THIELE-BRUHN S. (2011). **Combined effects of the antibiotic sulfadiazine and liquid manure on the soil microbial-community structure and functions.** J. Plant Nutr. Soil Sci., 174, pp. 614-623.

HILEMAN B; TROUBLED WATERS. (2001). EPA, USGS **Try to quantify prevalence, risks of compounds from drugs, personal care products.** C&EN. 2001. 79: 31-33.

HUANG A., YAN M., LIN J., XU L., GONG H., GONG H. (2021). **A review of processes for removing antibiotics from breeding wastewater.** Int. J. Environ. Res. Public Health, 18.

ILURDOZ M. S. DE, SADHWANI J. J., REBOSO J. V. (2022). **Antibiotic removal processes from water & wastewater for the protection of the aquatic environment - a review.** Journal of Water Process Engineering, Volume 45.

INGERSLEV, F., HALLING-SØRENSEN, B., (2001). **Biodegradability of Metronidazole, Olaquinox, and Tylosin and Formation of Tylosin Degradation Products in Aerobic Soil–Manure Slurries.** Ecotoxicology and Environmental Safety, 48, 311-320. <https://doi.org/10.1006/eesa.2000.2026>.

INGERSLEV, F., HALLING-SØRENSEN, B. (2000). **Biodegradability Properties of Sulphonamides in Activated Sludge.** Environ. Toxicol. Chem. 19, 2467-2473.

INSAM, H.; BERTOLDI, M. (2007) **Microbiology of the composting process.** Compost Science and Technology, Waste Management Series, Elsevier Ltd.; p. 25-48.

JONIDI-JAFARI, A., FARZADKIA, M., GHOLAMI, M., MOHAGHEGHI, M., (2020). **The efficiency of removing metronidazole and ciprofloxacin antibiotics as pharmaceutical wastes during the process of composting.** International Journal of Environmental Analytical Chemistry. [http:// dx.doi.org/10.1080/03067319.2020.1781838](http://dx.doi.org/10.1080/03067319.2020.1781838).

KASPRZYK-HORDERN B., ZIÓŁEK M., NAWROCKI J. (2003). **Catalytic ozonation and methods of enhancing molecular ozone reactions in water treatment.** Appl. Catal. B Environ., 46, pp. 639-669.

KHAN S., NAUSHAD M., GOVARTHANAN M., IQBAL J., ALFADUL S. M. (2022). **Emerging contaminants of high concern for the environment: Current trends and future research.** Environmental Research, Volume 207.

KLEIN E.Y., BOECKEL T. P. V., MARTINEZ E. M., PANT S., GANDRA S., LEVIN S. A., GOOSSENS H., LAXMINARAYAN R. (2018). **Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015.** Proc. Nacional Acad. Sci. EUA , 115, pp. E3463 - E3470.

KUMMERER, K., STEGER-HARTMANN, T., MEYER, M. (1997). **Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide & its occurrence in hospital effluents & communal sewage.** Wat. Res. 31, 2705-2710.

KÜMMERER K, AL-AHMAD A, MERSCH-SUNDERMANN V. (2000). **Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test.** Chemosphere, 40(7):701-710. [https://doi.org/10.1016/s0045-6535\(99\)00439-7](https://doi.org/10.1016/s0045-6535(99)00439-7).

KÜMMERER, K. (2003). **Significance of antibiotics in the environment.** J. Antimicrob. Chemotherapy 52, 5-7.

LAMBERT M. R. & SKELLY D. K. (2016). **Diverse sources for endocrine disruption in the wild.** Endocrine Disruptors, 4:1, e1148803, DOI:10.1080/23273747.2016.1148803.

LÄNGIN A, ALEXY R, KÖNIG A, KÜMMERER K. (2009) **Deactivation and transformation products in biodegradability testing of beta-lactams amoxicillin and piperacillin.** Chemosphere75(3):347-54. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.12.032>.

LEE J. (2016). **Importance of Sonication and Solution Conditions on the Acoustic Cavitation Activity.** M. Ashokkumar (Ed.), Handbook of Ultrasonics and Sonochemistry, Spring Science + Business Media, Singapore, pp. 137-175

LI B., ZHANG T. (2010) **Biodegradation and Adsorption of Antibiotics in the Activated Sludge Process.** Environ. Sci. Technol. 44, 9, 3468–3473. <https://doi.org/10.1021/es903490h>

LICUL-KUCERA, V., LADÁNYI, M., HIZSNYIK, G., ZÁRAY, G., MIHUCZ, V.G. (2019). **A filtration optimized on-line SPE–HPLC–MS/MS method for determination of three macrolide antibiotics dissolved and bound to suspended solids in surface water.** Microchemical Journal, 148, 480-492, <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.05.015>.

LILLENBERG M., LITVIN, S. V. L., NEI, M. ROASTO, K. SEPP. (2010a). **Enrofloxacin and Ciprofloxacin Uptake by Plants from Soil.** Agronomy Research 8 (1), 807–814.

LILLENBERG M. S., URCHENKOY., KIPPER K., HERODES K., PIHL V.; R.; LÖHMUS M. I.; KUU A.; KUTTI S.; LITVIN S. V.; NEI L.. (2010b). **Presence of fluoroquinolones and sulfonamides in urban sewage sludge and their degradation as a result of composting.** Int. J. Environ. Sci. Tech., 7 (2), 307-312.

LINDBERG R.H., WENNERBERG P., JOHANSSON M.I., TYSKLIND M., ANDERSSON B.A., (2005) **Screening of human antibiotic substances and determination of weekly mass flows in five sewage treatment plants in Sweden.** Environ. Sci. Technol. 39. 3921–3929, <http://dx.doi.org/10.1021/es048143z>.

LIU, L., WANG, S., GUO, X., ZHAO, T., AND ZHANG, B. (2017). **Succession and diversity of microorganisms and their association with physicochemical properties during green waste thermophilic composting.** Waste Manage. 73, 101–112. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2017.12.026>

LUO Y., GUO W., NGO H. H., NGHIEM L.D., HAI F.I., ZHANG J., WANG X.C. (2014) **A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment** Sci. Total Environ., 473, pp. 619-641.

LYMAN W. J., REEHL W. F., ROSENBLATT D. H. (1990). **Handbook of Chemical Property Estimation Methods.** Environmental Behaviour of Organic Compounds. American Chemical Society, Washington, DC.

MAHAMUNI N. N., ADEWUYI Y. G. (2010). **Advanced oxidation processes (AOPs) involving ultrasound for wastewater treatment: A review with emphasis on cost estimation.** Ultrasonics Sonochemistry, Volume 17, Issue 6, pp. 990-1003,

MILLER F.C., MACAULEY B. J., HARPER E. R. (1991) **Investigation of various gases, pH and redox potential in mushroom composting phase-I stacks.** Australian Journal of Experimental Agriculture, 31, pp. 415-425

MOLAEI A., LAKZIAN A., HAGHNIA G., ASTARAEI A., RASOULI-SADAGHIANI M., CECCHERINI MT., DATTA R. (2017). **Assessment of some cultural experimental methods to study the effects of antibiotics on microbial activities in a soil: An incubation study.** PLOS ONE 12(7):e0180663. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180663>

MONDINI C., FORNASIER., SINICCO T. (2004). **Enzymatic activity as a parameter for the characterization of the composting process.** Soil Biology and Biochemistry, 36, 1587-1594. <https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2004.07.008>.

MOTA, M.F.C., PEGORARO R. F., SANTOS S. R. DOS, MAIA V. M., SAMPAIO R A., KONDO M. K. (2018). **Contamination of soil and pineapple fruits under fertilization with sewage sludge.** Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental 22, 320-325.

NADDEO V., LANDI M., SCANNAPIECO D., BELGIORNO V. (2013). **Sonochemical degradation of twenty-three emerging contaminants in urban wastewater.** Desalin. Water Treat., 51, pp. 6601-6608

NAS, B., ARGUN, M.E., DOLU, T., ATE, S, H., YEL, E., KOYUNCU, S., DINÇ, S., KARA, M. (2020). **Occurrence, loadings and removal of EU-priority polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in wastewater and sludge by advanced biological treatment, stabilization pond and constructed wetland.** J. Environ. Manag., 268, 110580

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. "PubChem Compound Summary for CID 4173, Metronidazole" PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metronidazole>.

NIU, J. L., & HE, J. H. (2014). **Study on the Enzyme Activity Change during the Aerobic Composting Process of Sewage Sludge**. In *Advanced Materials*. Research (Vols. 955–959, pp. 706–710). Trans Tech Publications, Ltd. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/amr.955-959.706>.

PECCIA J, WESTERHOFF P. (2015). **We Should Expect More out of Our Sewage Sludge**. *Environ Sci Technol*. (14). Pp. 8271-6. doi: 10.1021/acs.est.5b01931

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

RADJENOVIĆ J., PETROVIĆ M., VENTURA F., BARCELÓ D. (2008). **Rejection of pharmaceuticals in nanofiltration and reverse osmosis membrane drinking water treatment** *Water Res.*, 42, pp. 3601-3610

RASHEED T, BILAL M., NABEEL F., ADEEL M., IQBAL H. M. N. (2019). **Environmentally-related contaminants of high concern: Potential sources and analytical modalities for detection, quantification, and treatment**. *Environment International*, Volume 122, pp. 52-66.

RICHARDSON, M. L., BOWRON, J. M. (1985). **The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment**. *J. Pharm. Pharmacol.* 37, pp. 1-12.

RICHARDSON ML, BOWRON JM. (1985). **The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment**. *J Pharm Pharmacol.* 37(1):1-12. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1985.tb04922.x>.

RORAT, A., COURTOIS, P., VANDENBULCKE, F., & LEMIERE, S. (2019). **Sanitary and environmental aspects of sewage sludge management**. *Industrial and Municipal Sludge*, 155–180. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815907-1.00008-8>.

ROUT P. R., ZHANG T. C., BHUNIA P., SURAMPALLI R. Y. (2021) **Treatment technologies for emerging contaminants in wastewater treatment plants: A review**. *Science of The Total Environment*, Volume 753, 2021.

ROZAS O., CONTRERAS D., MONDACA M. A., PÉREZ-MOYA M., MANSILLA H. D. (2010). **Experimental design of Fenton and photo-Fenton reactions for the treatment of ampicillin solutions**. *J. Hazard. Mater.*, 177. pp. 1025-1030, 10.1016/J.JHAZMAT.2010.01.023

SCHNÜRER, J., ROSSWALL, T. (1982). **Fluorescein diacetate hydrolysis as a measure of total microbial activity in soil and litter**. *Appl. Environ. Microb.* 6, 1256–1261.

SECONDES M., BOREA L., NADDEO V., BALLESTEROS F. JR, BELGIORNO V., (2017). **Combined Application of Membrane Ultrafiltration, Adsorption, and Ultrasound Irradiation for the Removal of Pharmaceutical Compounds from Real Wastewater.** Proceedings of the 15th International Conference on Environmental Science and Technology (2017): n. pag. Print.

SEMPLE K. T, REID B. J, FERMOR T. R. (2001) **Impact of composting strategies on the treatment of soils contaminated with organic pollutants**, Environmental Pollution, Volume 112, 2, 269-283.

SERNA-GALVIS, E.A.; BOTERO-COY, A.M.; MARTÍNEZ-PACHON, D.; MONCAYO-LASSO, A.; IBANEZ, M.; HERNANDEZ, F.; TORRES-PALMA, R.A. (2019). **Degradation of seventeen contaminants of emerging concern in municipal wastewater effluents by sonochemical advanced oxidation processes.** Wat. Res. 154, pp. 349-360.

SERNA-GALVIS E. A., SILVA-AGREDO J., BOTERO-COY A. M., MONCAYO-LASSO A., HERNÁNDEZ F., TORRES-PALMA R. A. (2019). **Effective elimination of fifteen relevant pharmaceuticals in hospital wastewater from Colombia by combination of a biological system with a sonochemical process.** Sci. Total Environ., 670, pp. 623-632

SOMENSI, C.A., SOUZA, A.L.F., SIMIONATTO, E. L, GASPARETO, P., MILLET, M., RADETSKI, C.M. (2015). **Genetic material present in hospital wastewaters: Evaluation of the efficiency of DNA denaturation by ozonolysis and ozonolysis/sonolysis treatments.** J. Environ. Manag. 162, 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2015.07.039>.

TAKHTEHFOULADI E.S., ELEKTOROWICZ, M. REIMERS R.S., OLESZKIEWICZ J.A. (2013). **Novel BioElectro™ process for sterilization of biosolids.** Proc. Water Environ. Fed., 2, pp. 367-373

TESTOLIN, R. C., FEUZER-MATOS, A. J., COTELLE, S., ADANI, F., JANKE, L., POYER-RADETSKI, G., PEREIRA, A. C., ARIENTE-NETO, R., SOMENSI, C. A., RADETSKI, C. M. (2021). **Using textile industrial sludge, sewage wastewater, and sewage sludge as inoculum to degrade recalcitrant textile dyes in a co-composting process: an assessment of biodegradation efficiency and compost phytotoxicity.** Env. Scie. and Pol. Res., v. 28, pp. 13542-13549.

THOMAIDIS N.S, ASIMAKOPOULOS, A. A. (2012). **Bletsou Emerging contaminants: a tutorial mini-review.** Global NEST J., 14 (1), pp. 72-79

VON WINTERSDORFF C. J. H., PENDERS J., VAN N. J. M., MILLS N.D., MAJUMDER S., VAN A. L. B., SAVELKOUL P. H. M., WOLFFS P. F. G. (2016). **Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer.** Frontiers in Microbiology 7:173. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00173>.

VYMAZAL J. (2005). **Constructed wetlands for wastewater treatment.** Ecol. Eng., 25, pp. 475-477,

WANG J, WANG J. (2007) **Application of radiation technology to sewage sludge processing: A review.** J. Hazard. Mater.143:2-7.

WATKINSON A. J., MURBY E. J., COSTANZO S. D. (2007). **Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment: implications for environmental discharge and wastewater recycling.** Water Res., 41, pp. 4164-4176,

WATKINSON A.J., MURBY E.J., KOLPIN D.W., COSTANZO S.D. (2008) **The occurrence of antibiotics in an urban watershed: from wastewater to drinking water.** Sci. Total Environ. 7, 2711–2723, <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.11.059>.

WEAVERS, L.K., LING, F.H. E HOFFMANN, M.R. (1998). **Aromatic compound degradation in water using a combination of sonolysis and ozonolysis.** Environmental Science & Technology,32, 2727-2733. doi:10.1021/es970675a

WEGST-UHRICH, S.R., NAVARRO, D.A., ZIMMERMAN, L., AGA D.S. (2014). **Assessing antibiotic sorption in soil: a literature review and new case studies on sulfonamides and macrolides.** Chemistry Central Journal 8, 5 (2014). <https://doi.org/10.1186/1752-153X-8-5>

WELLS M. J. M., BELL K. Y., TRAXLER K. A., PELLEGRIN M.-L., MORSE A. (2010). **Emerging Pollutants.** Journal of the Water Environment. Res. 82 (10), pp. 2095 - 2170

WESTERHOFF P. J., P, (2015). **We Should Expect More out of Our Sewage Sludge.** Environ. Sci. Technol, 49, 14, 8271–8276. <https://doi.org/10.1021 /acs.est.5b01931>.

WESTERHOFF P., YOON Y., SNYDER S., WERT E. (2005) **Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes.** Environ. Sci. Technol., 39, pp. 6649-6663.

WILKINSON J. L., HOODA P. S., BARKER J., BARTON S., SWINDEN J. (2016) **Produtos farmacêuticos ecotóxicos, produtos de cuidados pessoais e outros contaminantes emergentes: uma revisão da toxicidade ambiental, mediada por receptor, de desenvolvimento e epigenética com discussão da toxicidade proposta para humanos Crítico.** Rev. Ambiente. Sci. Tecnol. 46 (4), pp. 336 – 381.

YAN S., YAO B., LIAN L., LU X., SNYDER S. A., LI R., SONG W. (2017). **Development of fluorescence surrogates to predict the photochemical transformation of pharmaceuticals in wastewater effluents.** Environ. Sci. Technol., 51 (5), pp. 2738-2747

YANG C. W., LIU C., CHANG B. V. (2020). **Biodegradation of Amoxicillin, Tetracyclines and Sulfonamides in Wastewater Sludge.** Water, 12, 2147; <https://doi:10.3390/w12082147>.

YIN, J. L., FANG, ZW., SUN, C. et al. (2018). **Rapid identification of a stripe rust resistant gene in a space-induced wheat mutant using specific locus amplified fragment (SLAF) sequencing.** Sci Rep 8, 3086. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21489-5>

ZHAO L., JI Y., YAO J., LONG S., LI D., YANG Y. (2017). **Quantifying the fate and risk assessment of different antibiotics during wastewater treatment using a Monte Carlo simulation.** J. Clean. Prod. 168: 626–631. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclepro.2017.09.065>

ZIQIANG Y, HOFFMANN M., JIANG S. (2018). **Sludge disinfection using electrical thermal treatment: The role of ohmic heating.** Sci. Total Environ. 615, 262-271. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.175>.

ZWIENER, C.; FRIMMEL, F.H. (2000). **Oxidative treatment of pharmaceuticals in water.** Wat. Res. 34, 1881-1885.