

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 04/08/2024.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Instituto de Química

Campus Araraquara

MATHEUS GABRIEL GUARDIANO DOS SANTOS

Cinética de degradação de Azitromicina e Claritromicina presentes em efluentes domésticos por processo foto-Fenton em meio homogêneo e heterogêneo

Araraquara

2023

MATHEUS GABRIEL GUARDIANO DOS SANTOS

Cinética de degradação de Azitromicina e Claritromicina presentes em efluentes domésticos por processo foto-Fenton em meio homogêneo e heterogêneo

Dissertação apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Raquel Fernandes Pupo Nogueira

Araraquara

2023

S237c Santos, Matheus Gabriel Guardiano dos
Cinética de degradação de Azitromicina e Claritromicina presentes em efluentes domésticos por processo foto-Fenton em meio homogêneo e heterogêneo / Matheus Gabriel Guardiano dos Santos. -- Araraquara, 2023
113 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Química, Araraquara
Orientadora: Raquel Fernandes Pupo Nogueira

1. Antibióticos. 2. Macrolídeos. 3. Tratamento efluente de águas residuais. 4. Complexos (Química). 5. Cromatografia líquida de alta eficiência. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Química, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araraquara



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

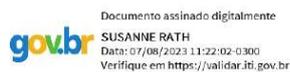
TÍTULO DA
DISSERTAÇÃO:

"Cinética de degradação de Azitromicina e Claritromicina presentes em efluentes domésticos por processo foto-Fenton em meio homogêneo e heterogêneo"

AUTOR: MATHEUS GABRIEL GUARDIANO DOS SANTOS

ORIENTADORA: RAQUEL FERNANDES PUPO NOGUEIRA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Química, pela Comissão Examinadora:



Prof.^a. Dr.^a. SUSANNE RATH (Participação Virtual)
Departamento de Química Analítica / Instituto de Química - UNICAMP - Campinas

Prof.^a Dr.^a CARLA SIRTORI (Participação Virtual)
Departamento de Química Inorgânica / Instituto de Química - UFRGS - Porto Alegre

Prof.^a Dr.^a JULIANA FERREIRA DE BRITO (Participação Virtual)
Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Araraquara, 04 de agosto de 2023

Impacto potencial desta pesquisa

A presente pesquisa apresenta contribuições para entendimento do mecanismo de degradação e recalcitrância de antibióticos macrolídeos frente ao processo Fenton, um processo oxidativo avançado. Desta forma, relaciona-se com o ODS 6 (água potável e saneamento). Além disso, entender os efeitos dos macrolídeos no meio ambiente contribui com os ODS 14 (vida na água) e 7 (energia limpa e acessível), devido aos processos fotoquímicos naturais que ocorrem pela radiação solar.

Potential impact of this research

The present research presents contributions to the understanding of the degradation mechanism and recalcitrance of macrolide antibiotics to the Fenton process, an advanced oxidative process (AOP). In this way, it relates to SDG 6 (clean water and sanitation). In addition, understanding the effects of macrolides on the environment contributes to SDGs 14 (life below water) and 7 (affordable and clean energy), due to the natural photochemical processes that occur through solar radiation.

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Matheus Gabriel Guardiano dos Santos

Nome em citações bibliográficas: SANTOS, M. G. G.; GUARDIANO DOS SANTOS, M. G.; SANTOS, MATHEUS GABRIEL GUARDIANO DOS.

e-mail: matheus.guardiano@unesp.br

FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

03/2021- Em andamento

Mestrado em Química (andamento)

Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP)

Orientadora: Profa. Dra. Raquel Fernandes Pupo Nogueira

Bolsa: FAPESP (Processo nº 2021/06348-5)

10/2022-03/2023

Mestrado Sanduíche em Química

Università degli Studi di Torino (University of Turin, Italy).

Título do Projeto: Azithromycin and Clarithromycin degradation products generated in heterogeneous Fenton process using copper-containing magnetites and titanomagnetites as catalysts

Orientador: Prof. Dr. Davide Vittorio Vione

Bolsa: BEPE FAPESP (Processo nº 2022/07727-2)

03/2021-08/2022

Graduação em Licenciatura em Química

Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI)

Trabalho de Conclusão de Curso: Semeando Cientistas: propostas de oficinas sobre Educação Ambiental e aplicação da metodologia STEM.

Orientadora: Profa. Dra. Milady Renata Apolinário da Silva

03/2017-12/2020

Graduação em Bacharelado em Química

Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI)

Trabalho de Conclusão de Curso: Aplicação do processo foto-Fenton solar para degradação de resíduos laboratoriais de determinação de dureza da água.

Orientadora: Profa. Dra. Milady Renata Apolinário da Silva

ATUAÇÃO PROFISSIONAL

10/2021-02/2022

Estágio docência realizado no IQ-UNESP/Araraquara na disciplina de Química Ambiental ofertada para os cursos de bacharelado em Química/Química Tecnológica sob a supervisão da Profa. Dra. Raquel Fernandes Pupo Nogueira.

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Artigos completos publicados em periódicos

1) SANTOS, MATHEUS GABRIEL GUARDIANO DOS; GIMENES, ROSSANO; SILVA, MILADY RENATA APOLINÁRIO DA. Construção de uma sequência didática sobre química dos solos usando a metodologia STEM: Análise das competências da BNCC e dos elementos da abordagem CTS. **RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT**, v. 10, p. e34110515024, 2021.

2) MORETTI, ANA CAROLINA LEITE; DOS SANTOS, MATHEUS GABRIEL GUARDIANO; SOARES, MELINA ESPANHOL; DE FREITAS, JOÃO VICTOR ROCHA; RIOS, LUCIANO; SILVA, FLAVIO SOARES; GIMENES, ROSSANO; KONDO, MÁRCIA MATIKO; DA SILVA, MILADY RENATA APOLINÁRIO. Degradation of Municipal Solid Waste Landfill Leachate Using Ferrites from Spent Batteries as Heterogeneous Solar Photo-Fenton Catalyst. **International Journal of Environmental Research**, v. 17, p. 33, 2023.

Livros e capítulos

1) SANTOS, M. G. G.; SILVA, M. R. A. QUÍMICA DOS SOLOS. In: Milady Renata Apolinário da Silva; Kévila Kelma Nascimento Silva dos Passos. (Org.). SEMEANDO CIENTISTAS: CIÊNCIA CRIATIVA EM SEQUÊNCIAS DIDÁTICAS BASEADAS NAS HABILIDADES E COMPETÊNCIAS DA BNCC. 1ed. Curitiba: CRV, 2022, v. 01, p. 97-109.

Trabalhos publicados em anais de eventos científicos

1) SANTOS, M. G. G.; SOUSA, F. B. Caracterização eletrônica e termodinâmica de compostos de coordenação de metais de transição. In: II Simpósio de Iniciação Científica UNIFEI, 2019,

Itajubá. **Anais do II Simpósio de Iniciação Científica UNIFEI campus Itajubá**, 2019. v. 2. p. 194-195.

2) SANTOS, M. G. G.; SILVA, I. A. D.; SILVA, M. R. A. O ensino de inglês como forma de empoderamento e de motivação para ingresso em carreiras de ciências e engenharia. In: 9º Congresso Brasileiro de Extensão Universitária, 2021, Belo Horizonte. **Anais do 9º Congresso Brasileiro de Extensão Universitária - Redes para Promover e Defender os Direitos Humanos**, 2021. v. 1. p. 1603-1604.

3) NOGUEIRA, R. F. P.; GUARDIANO DOS SANTOS, M. G. Clarithromycin degradation applying homogeneous and heterogeneous photo-Fenton process. In: 5th Iberoamerican Conference on Advanced Oxidation Technologies, 2022, Cuzco. **Book of Abstracts - V CIPOA**, 2022 v.1. p. 130-131.

Apresentações de trabalho e/ou palestras

1) SANTOS, M. G. G.; DE SOUSA, F. B. Caracterização eletrônica e estudo termodinâmico de compostos de coordenação de Níquel. **XXXII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química - MG**, 2018.

2) SANTOS, M. G. G.; DE SOUSA, F. B. Caracterização eletrônica e termodinâmica de compostos de coordenação de metais de transição. **II Simpósio de Iniciação Científica da UNIFEI campus Itajubá**, 2019.

3) SANTOS, M. G. G.; SILVA, M. R. A. Aplicação do processo foto-Fenton solar para degradação do complexo entre Cálcio e Negro de Eriocromo-T. **XXXIII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química - MG**, 2019.

4) SANTOS, M. G. G.; SILVA, I. A. D.; SILVA, M. R. A. O ensino de inglês como forma de empoderamento e de motivação para ingresso em carreiras de ciências e engenharia. **9º Congresso Brasileiro de Extensão Universitária (9º CBEU)**, 2021.

5) SANTOS, M. G. G.; SILVA, M. R. A. Treatment of laboratory residue for determining water hardness using the solar photo-Fenton process. **4to. Congreso Colombiano de Procesos Avanzados de Oxidación**, 2021.

6) SANTOS, M. G. G. Compartilhamento de vivências e experiências na construção de um material didático para ensinar Química para o Ensino Médio. **Participação em Roda de Conversa com alunos de graduação em Licenciatura em Química da Universidade Federal de Itajubá como convidado**, 2022.

7) NOGUEIRA, R. F. P.; GUARDIANO DOS SANTOS, M. G. Clarithromycin degradation applying homogeneous and heterogeneous photo-Fenton process. **5th Iberoamerican Conference on Advanced Oxidation Technologies**, 2022.

PARTICIPAÇÃO EM BANCAS

1) SANTOS, M. G. G. Avaliador de trabalhos submetidos ao XXXIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp - IQ/Araraquara, 2021. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS

- 1) XXXI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química - MG. 2017 (organização).
- 2) XI Ciência em Cena: encontro de teatro e divulgação científica. A fantástica fábrica da química, 2017.
- 3) Bota pra Fazer, Centro de Empreendedorismo UNIFEI, 2017.
- 4) XXXII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química - MG. 2018.
- 5) XII Ciência em Cena: encontro de teatro e divulgação científica. Alice cientificamente comprovada, 2018.
- 6) XXXIII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química - MG. 2019.
- 7) V Fim de Semana de Gestão e Liderança, 2019 (organização).
- 8) II Simpósio de Iniciação Científica da UNIFEI campus Itajubá, 2019.
- 9) 5ª Edição da Semana da Química UNIFEI, 2020 (organização).
- 10) 9º Congresso Brasileiro de Extensão Universitária, 2021.
- 11) 6ª Edição da Semana da Química UNIFEI, 2021.
- 12) 4to. Congreso Colombiano de Procesos Avanzados de Oxidación, 2021.

PRÊMIOS E MENÇÃO HONROSA

- 1) Menção Honrosa na 6ª OBMEP, Olimpíada Brasileira de Matemática das Escolas Públicas, 2010.
- 2) Medalhista de Prata na OBA (OBA), Olimpíada Brasileira de Astronomia e Astronáutica, 2010.
- 3) Menção Honrosa na 7ª OBMEP, Olimpíada Brasileira de Matemática das Escolas Públicas, 2011.
- 4) Menção Honrosa na 8ª OBMEP, Olimpíada Brasileira de Matemática das Escolas Públicas, 2012.
- 5) Lâurea Acadêmica - Licenciatura em Química, Universidade Federal de Itajubá, 2022.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente aos meus pais, seu José e dona Maria. Vocês são minha maior fonte de inspiração, amor, carinho e apoio durante toda minha vida: Sem vocês chorando minhas conquistas e me ajudando nas minhas crises, nada disso seria possível.

À minha orientadora Profa. Raquel por todo suporte ao longe desses dois anos e meio, por acreditar em mim desde o começo e me acolher tão bem em Araraquara. Não consigo expressar em palavras o tanto que aprendi e mudei nesse tempo, muito menos serei capaz de um dia agradecer por me incentivar viver um dos meus maiores sonhos, um intercâmbio de pesquisa. Obrigado por tanto!

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 2021/06348-5 e 2022/07727-2) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 230504/2021-1) pelo financiamento da minha pesquisa por meio de bolsas de estudos. À CAPES pelo financiamento da ciência no Brasil como um todo.

Aos meus amigos do LAPOA: Thais, Jany, Sayna, Karla e David. Obrigado por todos os cafés, almoços e sorvetes pós almoço juntos. Sentirei falta de vocês no meu dia a dia.

Aos meus amigos de graduação e ensino médio que ainda estão presentes na minha vida após tantos anos. Vocês são o verdadeiro significado de para sempre. Um abraço especial para a Mandinha, a qual compartilha comigo as dores e as alegrias do dia a dia.

A todos os amigos que fiz durante esse tempo em Araraquara, os quais me apoiaram e me ajudaram desde o começo. Sou grato por ter vocês em minha vida. Agradecimento em especial para a Isabella, Julia, Lucinha, Pere, Luiza, Micuwin, Coral, Sete, Deboche, Marina, Lucas e Bombs... Torço muito por vocês.

Ao Prof. Davide Vione e ao Dr. Luca Carena por todo suporte durante meu período na Universidade de Turim. Obrigado por sempre me ajudarem a conseguir o que eu precisava.

Ao GFQM-IQ pelas medidas de difração de raios x.

A todos professores que me ajudaram no decorrer de todas as disciplinas e a todos os técnicos do IQ que me ajudaram com as caracterizações dos meus catalisadores.

Ao Instituto de Química e a Universidade de Turim, minhas casas durante esse período.

Enfim, agradeço a todos que direta ou indiretamente tiveram uma contribuição na minha formação e/ou me apoiaram durante esses anos. Muito obrigado! Sentirei saudades.

RESUMO

A presença de antibióticos em efluentes provenientes de estações de tratamento de esgotos (ETE) após processo convencional tem recebido grande atenção atualmente devido à constatação dos problemas que esses contaminantes podem causar tanto ao ambiente quanto à saúde humana, como a resistência bacteriana. O presente trabalho estudou a cinética de degradação de dois antibióticos macrolídeos, a azitromicina (AZT) e a claritromicina (CLA), por processo Fenton em meio homogêneo e heterogêneo e comparou-a com a degradação do sulfametoxazol (SMX), pertencente à classe das sulfonamidas. Desenvolveu-se e validou-se métodos analíticos para separação e quantificação simultânea dos macrolídeos, isoladamente do método de quantificação do SMX. A formação de complexos de ferro e cobre com os macrolídeos e a influência da complexação no ciclo redox Fe(II)/Fe(III) e Cu(I)/Cu(II) foi avaliada utilizando a espectrofotometria. A degradação dos fármacos foi realizada em água ultrapura e efluente da ETE contendo 1% de acetonitrila devido à baixa solubilidade dos macrolídeos. A concentração dos fármacos foi monitorada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), assim como seus produtos de transformação foram identificados por meio do acoplamento da HPLC com um espectrômetro de massas. Para degradação no processo heterogêneo, foram preparados catalisadores à base de óxido de cobre e ferro. Verificou-se a formação dos complexos de ferro e cobre com os macrolídeos, porém com um efeito redutor dos macrolídeos sobre o Cu(II), gerando complexos de Cu(I) em solução. Embora os complexos de macrolídeos com Fe e Cu influenciem o ciclo redox, apenas os complexos de cobre apresentaram comportamento recalcitrante ao processo foto-Fenton homogêneo. Dentre os catalisadores utilizados no processo heterogêneo, observou-se que o aumento do teor de cobre durante a síntese contribuiu para a maior área específica de CAT1 do que de CAT2, resultando em uma maior atividade de CAT1. A variação do pH afetou a degradação dos macrolídeos, assim como a variação da concentração de H₂O₂ inicial. Melhores resultados de aplicação do processo foto-Fenton heterogêneo foram obtidos usando 0,125 g L⁻¹ de CAT1, 15 mmol L⁻¹ de H₂O₂ em pH 5,4. Nos processos em meio homogêneo e heterogêneo, a constante de degradação de SMX foi superior à dos macrolídeos, indicando uma maior recalcitrância dos macrolídeos. Experimentos realizados em efluente de ETE evidenciaram que a matriz não influenciou a degradação de AZT e CLA, porém afetou a degradação do SMX. A matriz interferiu na degradação do SMX por ela ocorrer por combinação dos mecanismos de adição eletrofílica com abstração do átomo de hidrogênio e transferência eletrônica, enquanto os macrolídeos foram menos afetados pela degradação ocorrer por transferência eletrônica apenas. A identificação de produtos de transformação revelou a formação de produtos hidroxilados para os macrolídeos. Experimentos realizados na presença de sequestrantes de radicais hidroxila evidenciaram a importância do [•]OH na degradação dos macrolídeos, enquanto a degradação do SMX não foi totalmente inibida por não depender apenas do [•]OH, mas sim de outros radicais como o HO₂[•], O₂^{•-} e ¹O₂. Os resultados obtidos contribuem para o entendimento do mecanismo de degradação e recalcitrância dos macrolídeos ao processo Fenton.

Palavras-chave: Antibióticos, Macrolídeos, Tratamento efluente de águas residuais, Complexos (Química), Cromatografia líquida de alta eficiência.

ABSTRACT

The presence of antibiotics in effluents from wastewater treatment plants (WWTP) after a conventional process has received great attention due to problems that these contaminants can cause both to the environment and to human health, such as bacterial resistance. The present work studied the degradation kinetics of two macrolide antibiotics, azithromycin (AZT) and clarithromycin (CLA), by Fenton process in homogeneous and heterogeneous medium and compared it with sulfamethoxazole (SMX) degradation, belonging to sulfonamides class. Analytical methods were developed and validated for simultaneous separation and quantification of macrolides, separately from SMX quantification method. The formation of iron and copper complexes with macrolides and the complexation influence on the Fe(II)/Fe(II) and Cu(I)/Cu(II) redox cycle was evaluated using spectrophotometry. Pharmaceuticals degradation was performed in ultrapure water and WWTP effluent containing 1% acetonitrile due to the low solubility of macrolides. Pharmaceuticals concentrations were monitored by high performance liquid chromatography (HPLC) and their transformation products were identified through the coupling of HPLC with a mass spectrometer. For heterogeneous process degradation, catalysts based on copper and iron oxide were used. The formation of iron and copper complexes with the macrolides was verified with reducing effect of the macrolides on Cu(II), generating Cu(I) complexes in solution. Although the complexes of macrolides with Fe and Cu influenced the redox cycle, only the copper complexes showed a recalcitrant behavior to the homogeneous photo-Fenton process. Among the catalysts used in the heterogeneous process, it was observed that the increase in copper content during the synthesis contributed to the surface area of CAT1 being greater than that of CAT2, resulting in a greater activity of CAT1. Variation in pH affected macrolide degradation, as well initial H₂O₂ concentration. The best results of heterogeneous photo-Fenton process application were obtained using 0.125 g L⁻¹ of CAT1, 15 mmol L⁻¹ of H₂O₂ at pH 5.4. In all processes (homogeneous and heterogeneous media) the degradation constant of SMX was higher than that of macrolides, indicating greater recalcitrance of AZT and CLA. Experiments carried out on the WWTP effluent showed that the matrix did not influence AZT and CLA degradation, however it affected SMX degradation. The matrix interfered with SMX degradation because it occurs by combining the mechanisms of electrophilic addition with abstraction of the hydrogen atom and electronic transfer, while the macrolides were less affected due to the degradation occurring by electronic transfer only. The transformation products identification revealed the formation of hydroxylated products for both macrolides. Experiments carried out in the presence of hydroxyl radical scavengers showed the importance of [•]OH in macrolides degradation. SMX degradation was not completely inhibited because it does not depend only on [•]OH, but also on other radicals such as HO₂[•], O₂^{•-} and ¹O₂. The obtained results contribute to the understanding of the degradation mechanism and the recalcitrance of macrolide antibiotics to the Fenton process.

Keywords: Antibiotics, Macrolides, Wastewater effluent treatment, Complexes (Chemistry), High performance liquid chromatography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1:** Número de publicações das pesquisas realizadas nas bases de dados “Web of Science”, “Science Direct” e “Scopus” no período de 1945 a 2021. Palavras-chave: Fenton AND wastewater AND antibiotic (1); e o refinamento dos resultados anteriores com sulfamethoxazole (2) OR clarithromycin (3) OR azithromycin (4), apresentando os resultados com: **a)** Escala original; **b)** Ampliação da escala para observação de (3) e (4).
.....20
- Figura 2:** Estrutura química do Sulfametoxazol.....24
- Figura 3:** Estrutura química da molécula de **a)** azitromicina; **b)** claritromicina. Diferenças estruturais estão indicadas pelas cores similares.....26
- Figura 4:** Reações envolvidas no método de quantificação de peróxido de hidrogênio residual utilizado durante o Estágio Pesquisa na Itália. E = peroxidase.....39
- Figura 5:** Cromatogramas de CLA nas concentrações de **a)** 10 mg L⁻¹; **b)** 5 mg L⁻¹. Condições: Coluna REZEX ROA Organic Acid; modo isocrático ACN/tampão fosfato monobásico 0,02 mol L⁻¹ pH 7,5 (80:20 v/v); Temperatura de 50 °C; λ = 205 nm e vazão = 1,2 mL min⁻¹.....42
- Figura 6:** Cromatogramas de AZT em diferentes concentrações obtidos após derivatização com FMOC-Cl. Condições: coluna LUNA C₁₈ 250 mm; modo isocrático metanol/tampão fosfato 0,02 mol L⁻¹; pH 7 (70:30 v/v); 50 °C; vazão = 1,0 mL min⁻¹. Preto = AZT 10 mg L⁻¹; Rosa = AZT 1 mg L⁻¹; Azul = AZT 0,3 mg L⁻¹; Marrom = FMOC-Cl. Detecção por fluorescência nos comprimentos de onda de 265 nm (excitação) e 315 nm (emissão), V_{injeção} = 40 µL.....43
- Figura 7:** Cromatogramas de AZT e CLA nas concentrações de 50 mg L⁻¹. Condições: coluna LUNA C₁₈ 150 mm; modo isocrático ACN/tampão fosfato monobásico 0,02 mol L⁻¹ pH 7,5 (80:20 v/v); 50 °C; vazão = 0,5 mL min⁻¹. Detecção em 205 nm e V_{injeção} = 40 µL...44
- Figura 8:** Espectros de absorção na região do UV-Vis de **a)** CLA e **b)** AZT na presença de diferentes concentrações de [Fe²⁺] = 0 a 3 mmol L⁻¹, 25% acetonitrila/75% água destilada, pH = 2,5.....52
- Figura 9:** Dependência da absorbância em 360 nm com a razão molar metal/ligante para o complexo de Ferro (II) com **a)** CLA e **b)** AZT.53
- Figura 10:** Espectros de absorção na região do UV-Vis de **a)** CLA e **b)** AZT na presença de cobre(II) . [Cu(II)] = 0 to 3 mmol L⁻¹, 25% acetonitrila/75% água destilada, pH = 2,5...54

Figura 11: Dependência da absorvância em 250 nm com a razão molar metal/ligante para o complexo de Cobre (II) com a) CLA e b) AZT	55
Figura 12: Estrutura química das moléculas de a) CLA; b) AZT e pontos de coordenação. .	56
Figura 13: Espectros de absorção na região do UV-Vis para os complexos formados entre a) CLA e b) AZT com ferro(III). [Fe(III)] = 0 to 3 mmol L ⁻¹ , 25% acetonitrila/75% água destilada, pH = 2,5.	57
Figura 14: Geração de a) Fe(II) e b) Cu(I) nos primeiros minutos do processo foto-Fenton sob lâmpada de luz negra. [CLA] = [AZT] = 5 mg L ⁻¹ , [Fe(III)] = [FeOx] = [Cu(II)] = 0,2 mmol L ⁻¹ , [H ₂ O ₂] = 2 mmol L ⁻¹ , pH = 2,5.....	58
Figura 15: Difratoogramas de raios-X obtidos para a magnetita sintetizada, CAT1 e CAT2 comparados com o difratoogramas padrão da magnetita comercial e dos óxidos de cobre ou ferro e cobre.	61
Figura 16: Imagens de microscopia eletrônica de varredura para a) MAG-S, b) CAT1, c) CAT2 e d) MAG-C.	63
Figura 17: Estabilidade da azitromicina (laranja) e claritromicina (azul) em diferentes valores de pH. [CLA] = [AZT] = 10 mg L ⁻¹	64
Figura 18: Degradação de a) AZT e b) CLA por processo foto-Fenton heterogêneo e c) consumo de H ₂ O ₂ . [CLA] = [AZT] = 6,6 μmol L ⁻¹ , [CAT1] = 0,125 g L ⁻¹ , [H ₂ O ₂] = 15 mmol L ⁻¹ , [ACN] = 1% (v/v), pH = 6,5.	65
Figura 19: Degradação de a) AZT e b) CLA aplicando o processo foto-Fenton heterogêneo e c) Consumo de H ₂ O ₂ . [CLA] = [AZT] = 6,6 μmol L ⁻¹ , [CAT1] = 0,125 g L ⁻¹ , [H ₂ O ₂] = 15 mmol L ⁻¹ , [ACN] = 1% (v/v), pH = 5,4.	67
Figura 20: Efeito da concentração de H ₂ O ₂ na degradação de a) AZT e b) CLA; c) consumo de H ₂ O ₂ em razão C/C ₀ (símbolos fechados) e em mmol L ⁻¹ (símbolos abertos). [CLA] = [AZT] = 6,6 μmol L ⁻¹ , [CAT1] = 0,125 g L ⁻¹ , [H ₂ O ₂] = 15 mmol L ⁻¹ , [ACN] = 1% (v/v), pH = 5,4.....	69
Figura 21: a) Degradação de AZT, CLA e SMX aplicando o processo foto-Fenton heterogêneo e b) Consumo de H ₂ O ₂ . [CLA] = [AZT] = [SMX] = 6,6 μmol L ⁻¹ , [CAT1] = 0,125 g L ⁻¹ , [H ₂ O ₂] = 15 mmol L ⁻¹ , [ACN] = 1% (v/v) e pH = 5,4.	71
Figura 22: Efeito da concentração de acetonitrila na degradação do SMX aplicando o processo foto-Fenton heterogêneo com CAT1. [SMX] = 6,6 μmol L ⁻¹ , [CAT1] = 0,125 g L ⁻¹ , [H ₂ O ₂] = 15 mmol L ⁻¹ , pH = 5,4.	72

- Figura 23: a-c)** Degradação de AZT e CLA e consumo de H_2O_2 utilizando $0,125 \text{ g L}^{-1}$ de CAT2 e 15 mmol L^{-1} de H_2O_2 ; **d-f)** efeito da concentração de H_2O_2 na degradação de AZT e CLA utilizando $0,125 \text{ g L}^{-1}$ de CAT2; **g-i)** efeito da concentração de CAT2 na degradação de AZT e CLA utilizando 15 mmol L^{-1} de H_2O_2 . $[\text{CLA}] = [\text{AZT}] = 6,6 \mu\text{mol L}^{-1}$; $[\text{ACN}] = 1\%$ (v/v), pH 5.4..... 73
- Figura 24: a)** Degradação de AZT, CLA e SMX aplicando o processo foto-Fenton heterogêneo e **b)** Consumo de H_2O_2 . $[\text{CLA}] = [\text{AZT}] = [\text{SMX}] = 6,6 \mu\text{mol L}^{-1}$, $[\text{CAT2}] = 0,125 \text{ g L}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 15 \text{ mmol L}^{-1}$, $[\text{ACN}] = 1\%$ (v/v) e pH = 5,4. 74
- Figura 25:** Efeito da concentração de acetonitrila na degradação do SMX aplicando o processo foto-Fenton heterogêneo com CAT2. $[\text{SMX}] = 6,6 \mu\text{mol L}^{-1}$, $[\text{CAT2}] = 0,125 \text{ g L}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 15 \text{ mmol L}^{-1}$ e pH = 5,4..... 75
- Figura 26: a)** Degradação de CLA, AZT e SMX pelo processo foto-Fenton homogêneo; **b)** Consumo de H_2O_2 . $[\text{CLA}] = [\text{AZT}] = [\text{SMX}] = 6,6 \mu\text{mol L}^{-1}$, $[\text{Fe(II)}] = 0,2 \text{ mmol L}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 2 \text{ mmol L}^{-1}$, $[\text{ACN}] = 1\%$ (v/v), pH = 2,5..... 76
- Figura 27:** Efeito da concentração de acetonitrila na degradação do SMX aplicando o processo foto-Fenton homogêneo. $[\text{SMX}] = 6,6 \mu\text{mol L}^{-1}$, $[\text{Fe(II)}] = 0,2 \text{ mmol L}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 2 \text{ mmol L}^{-1}$, pH = 2,5. 78
- Figura 28: a)** Degradação de CLA, AZT e SMX pelo processo foto-Fenton homogêneo; **b)** Consumo de H_2O_2 . $[\text{CLA}] = [\text{AZT}] = [\text{SMX}] = 6,6 \mu\text{mol L}^{-1}$, $[\text{Fe(II)}] = 0,2 \text{ mmol L}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 2 \text{ mmol L}^{-1}$, pH = 2,5. $[\% \text{ACN (v/v)}] = 1$ para AZT e CLA e 0 para SMX..... 79
- Figura 29:** Degradação de **a)** AZT; **b)** CLA e **c)** SMX por fotólise em efluente (-■-) e pelo processo foto-Fenton heterogêneo em água (-●-) e efluente doméstico (-▲-); **d)** Consumo de H_2O_2 . $[\text{CLA}] = [\text{AZT}] = [\text{SMX}] = 6,6 \mu\text{mol L}^{-1}$; $[\text{CAT1}] = 0,125 \text{ g L}^{-1}$; $[\text{H}_2\text{O}_2] = 15 \text{ mmol L}^{-1}$; $[\text{ACN}] = 1\%$ (v/v); pH = 8. 80
- Figura 30:** Evolução dos produtos de transformação em **a)** água e **b)** efluente durante aplicação do processo foto-Fenton heterogêneo e comparação com evolução das áreas de AZT e CLA. $[\text{CLA}] = [\text{AZT}] = [\text{SMX}] = 6,6 \mu\text{mol L}^{-1}$, $[\text{CAT1}] = 0,125 \text{ g L}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 15 \text{ mmol L}^{-1}$, $[\text{ACN}] = 1\%$ (v/v), pH = 8, $t_R =$ tempo de retenção. 83
- Figura 31:** Espectro de massas da Azitromicina. 84
- Figura 32:** Cromatogramas obtidos para a AZT antes e após aplicação do processo foto-Fenton homogêneo usando os detectores **a-b)** DAD $\lambda = 230 \text{ nm}$ e **c-d)** ESI/MS (base peak). $[\text{AZT}] = 6,6 \mu\text{mol L}^{-1}$, $[\text{Fe(II)}] = 0,2 \text{ mmol L}^{-1}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 2 \text{ mmol L}^{-1}$, $[\text{ACN}] = 0,5\%$ (v/v), pH = 2,5. Amostragem em 30 min. 85

Figura 33: Proposta de produtos de degradação identificados para a AZT aplicando o processo foto-Fenton homogêneo. [AZT] = 6,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$, [Fe(II)] = 0,2 mmol L^{-1} , [H ₂ O ₂] = 2 mmol L^{-1} , [ACN] = 0,5% (v/v), pH = 2,5.....	87
Figura 34: Proposta de produtos de degradação identificados para a AZT aplicando o processo foto-Fenton heterogêneo. [AZT] = 6,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$, [CAT1] = 0,125 g L^{-1} , [H ₂ O ₂] = 15 mmol L^{-1} , [ACN] = 0,5% (v/v), pH = 5,4.....	88
Figura 35: Espectro de massas da claritromicina.	89
Figura 36: Cromatogramas obtidos para a CLA antes e após aplicação do processo foto-Fenton homogêneo usando os detectores a-b) UV/DAD $\lambda = 230 \text{ nm}$ e c-d) ESI/MS (base peak). [CLA] = 6,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$, [Fe(II)] = 0,2 mmol L^{-1} , [H ₂ O ₂] = 2 mmol L^{-1} , [ACN] = 0,5% (v/v), pH = 2,5. Amostragem em 30 min.	90
Figura 37: Proposta de produtos de degradação identificados para a CLA aplicando o processo foto-Fenton homogêneo. [CLA] = 6,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$, [Fe(II)] = 0,2 mmol L^{-1} , [H ₂ O ₂] = 2 mmol L^{-1} , [ACN] = 0,5% (v/v), pH = 2,5.....	91
Figura 38: Efeito de diferentes sequestrantes de radicais hidroxila na degradação da a) AZT; b) CLA e c) SMX; d) consumo de H ₂ O ₂ . [CLA] = [AZT] = [SMX] = 6,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$; [CAT1] = 0,125 g L^{-1} ; [H ₂ O ₂] = 15 mmol L^{-1} ; [ACN] = 1% (v/v); pH = 8; [sequestrantes] = 100 mmol L^{-1}	92

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Fórmula molecular e propriedades físico-químicas da AZT e CLA.	27
Tabela 2: Reagentes utilizados no Brasil e Itália.....	33
Tabela 3: Condições cromatográficas avaliadas para determinação do método analítico.....	41
Tabela 4: ANOVA para ajuste do modelo de regressão linear para quantificação dos antibióticos. (dados obtidos no Brasil).....	46
Tabela 5: Parâmetros da curva analítica e limites de detecção e quantificação dos fármacos por HPLC/UV em água.	47
Tabela 6: Parâmetros da curva analítica e limites de detecção e quantificação dos fármacos por HPLC/DAD em água na Itália.	48
Tabela 7: ANOVA para ajuste do modelo de regressão linear para quantificação dos antibióticos (dados obtidos na Itália).	49
Tabela 8: Parâmetros de regressão das curvas analíticas (AZT, CLA e SMX inferior) gerados para cada coeficiente de ponderação (W_i) e a soma dos respectivos erros relativos ($\sum\%ER$) para os dados dos ensaios.....	51
Tabela 9: Área superficial específica, porosidade e composição química dos catalisadores sintetizados e da magnetita comercial.....	62
Tabela 10: Parâmetros cinéticos de degradação obtidos dos fármacos aplicando o processo foto-Fenton heterogêneo usando CAT1 em pH 6,5.	66
Tabela 11: Parâmetros cinéticos de degradação obtidos dos fármacos aplicando o processo foto-Fenton heterogêneo usando CAT1 em pH 5,4.	68
Tabela 12: Parâmetros cinéticos de degradação obtidos do SMX aplicando o processo foto-Fenton heterogêneo com CAT2 em pH 5,4 na presença e ausência de ACN no meio.	76
Tabela 13: Parâmetros cinéticos de degradação obtidos para os fármacos aplicando o processo foto-Fenton homogêneo usando Fe(II) como catalisador em pH 2,5.....	77
Tabela 14: Parâmetros cinéticos de degradação obtidos dos fármacos aplicando o processo foto-Fenton heterogêneo (usando CAT1) em efluente da ETE de Araraquara e água (pH ajustado para 8).	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AZT	Azitromicina
CLA	Claritromicina
SMX	Sulfametoxazol
LC-MS/MS	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas
ETE	Estações de tratamento de esgotos
ERI	Eritromicina
ROX	Roxitromicina
log K _{ow}	Coefficiente de partição octanol água
POA	Processos oxidativos avançados
DBO	Demanda bioquímica de oxigênio
UV-Vis	Região do ultravioleta-visível
CAT1	Catalisador 1
CAT2	Catalisador 2
DRX	Difração de raios-X
ED-FRX	Espectrômetro de fluorescência de raios-X de energia dispersiva
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
COT	Carbono orgânico total
CT	Carbono Total
CI	Carbono inorgânico
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
ESI	Ionização por eletrospray
ACN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
FMOC-Cl	Cloroformiato de 9-fluorenilmetila
t _R	Tempo de retenção
ANOVA	Análise de variância
LQ	Limite de quantificação
LD	Limite de detecção
FeOx	Ferrioxalato de potássio
MAG-S	Magnetita sintetizada
MAG-C	Magnetita comercial

Sumário

1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVOS	22
2.1 Objetivos Específicos	22
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
3.1. Antibióticos no Brasil e no mundo	23
3.2. Os antibióticos macrolídeos	25
3.3. O processo Fenton em meio homogêneo e heterogêneo	30
4. PARTE EXPERIMENTAL	33
4.1. Reagentes utilizados	33
4.2. Preparo das soluções padrões, testes de solubilidade e coleta dos efluentes	34
4.3. Caracterização espectrofotométrica dos macrolídeos	35
4.4. Síntese dos catalisadores	36
4.5. Aplicação do processo foto-Fenton homogêneo e heterogêneo	36
4.6. Caracterizações	37
4.6.1. Difração de Raios-X	37
4.6.2. Isotermas de adsorção e dessorção de N ₂	37
4.6.3. Fluorescência de Raios-X (ED-FRX)	37
4.6.4. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	37
4.7. Análises Químicas	38
4.7.1. Carbono Orgânico Total (COT)	38
4.7.2. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)	38
4.7.3. Determinação de H ₂ O ₂ residual, cobre e ferro	38
4.7.4. Determinação dos produtos de degradação utilizando Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a espectrômetro de massas	40
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1. Desenvolvimento e validação dos métodos analíticos utilizados	41
5.1.1. Quantificação de AZT, CLA e SMX no Brasil	41
5.1.2. Quantificação de AZT, CLA e SMX na Itália	47
5.2. Caracterização espectrofotométrica dos complexos de macrolídeos com ferro e cobre	52
5.3. Influência da complexação com macrolídeos nos processos redox de ferro e cobre na presença de H₂O₂	58

5.4. Caracterização dos catalisadores sintetizados	60
5.5. Degradação dos macrolídeos por processo foto-Fenton heterogêneo	63
5.5.1. Utilização de CAT1 como catalisador	64
5.5.2. Utilização de CAT2 como catalisador	72
5.6. Degradação de AZT, CLA e SMX por processo foto-Fenton homogêneo.....	76
5.7. Degradação de AZT, CLA e SMX em efluente doméstico	80
5.8. Produtos de degradação da Azitromicina em água	84
5.9. Produtos de degradação da Claritromicina em água	89
5.10. Radicais envolvidos na degradação.....	91
6. CONCLUSÕES.....	94
7. PERSPECTIVAS.....	96
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	97
ANEXO 1.....	107
ANEXO 2.....	108

1. INTRODUÇÃO

Muita atenção é dada à contaminação do meio ambiente por contaminantes emergentes e seus efeitos, assim como o impacto à saúde humana. Nessa problemática, os antibióticos são contaminantes emergentes muito estudados, tanto quanto à ocorrência como à degradação por diferentes processos, por ocasionarem o desenvolvimento da resistência bacteriana e genes resistentes, gerando um problema de saúde pública grave.

Dentre as diversas classes de antibióticos, uma classe muito utilizada no combate de diversas infecções é a dos macrolídeos, os quais apresentam-se como lactonas cíclicas de 14 a 16 membros no anel ligadas a açúcares, apresentando alta massa molecular e baixa solubilidade em água. Exemplos de antibióticos macrolídeos são a azitromicina (AZT) e a claritromicina (CLA).

Devido à baixa solubilidade em água e alta bioacumulação, os macrolídeos são contaminantes preocupantes do meio ambiente. Entretanto, devido à estrutura química complexa, a baixa absorção na região do UV-Vis e as dificuldades analíticas associadas na análise desses antibióticos, mesmo por técnicas analíticas de cromatografia, estudos sobre o comportamento no ambiente e processos de degradação desses antibióticos são escassos em comparação a outras classes de antibióticos.

Dentre os diferentes processos que podem ser aplicados para remoção dos macrolídeos, como os de oxidação, redução ou adsorção, pouco se estudou sobre a aplicação do processo foto-Fenton (um processo oxidativo avançado) à degradação dessa classe de antibióticos. O processo foto-Fenton apresenta condições operacionais de temperatura e pressão ambiente, apresentando vantagens em comparação a outros processos que requerem materiais ou condições muito específicas. Além disso, o processo foto-Fenton é apresentado na literatura como uma alternativa para a degradação de antibióticos pertencentes a diferentes classes.

Um levantamento realizado na literatura no ano de 2021 (Figura 1) apresenta o número de publicações em três bases de dados diferentes no período de 1945 a 2021. Os artigos que aparecem quando se refinam os resultados por AZT e CLA referem-se a artigos de revisão ou artigos que fazem levantamento de dados sobre a presença de antibióticos em efluentes domésticos, apresentando poucos resultados sobre a utilização do processo Fenton para degradação dessas moléculas. Quando se observa os resultados para o Sulfametoxazol (SMX), um antibiótico muito estudado pertencente à classe das sulfonamidas, o número de publicações é bem mais expressivo devido à sua alta prescrição e estrutura química mais simples.

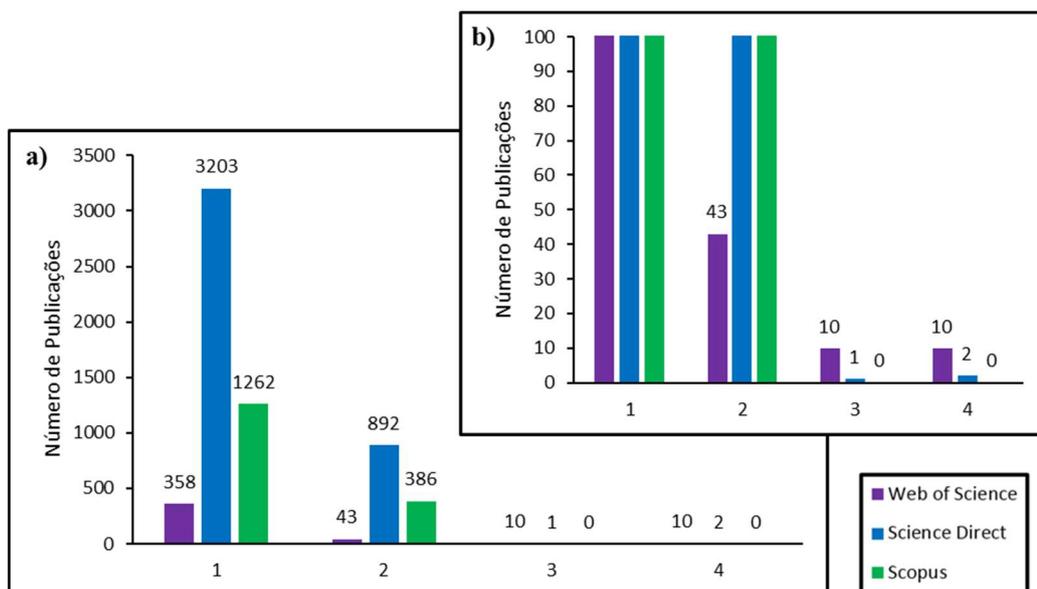


Figura 1: Número de publicações das pesquisas realizadas nas bases de dados “*Web of Science*”, “*Science Direct*” e “*Scopus*” no período de 1945 a 2021. Palavras-chave: Fenton AND *wastewater* AND *antibiotic* (1); e o refinamento dos resultados anteriores com *sulfamethoxazole* (2) OR *clarithromycin* (3) OR *azithromycin* (4), apresentando os resultados com: **a)** Escala original; **b)** Ampliação da escala para observação de (3) e (4).

Nos últimos dois anos, durante a realização da pesquisa, o número de dados sobre a degradação de macrolídeos cresceu em comparação ao levantamento realizado em 2021, porém ainda são necessários muitos estudos para compreender o comportamento desses fármacos e sua recalcitrância a diferentes processos, como o foto-Fenton por exemplo. Além disso, os macrolídeos também receberam atenção especial nos últimos anos devido à prescrição de AZT no combate ao COVID-19.

Nessa conjuntura, o presente trabalho apresenta o desenvolvimento e validação de um método analítico para separação e quantificação de AZT e CLA, assim como a degradação desses fármacos por processo foto-Fenton em meio homogêneo (usando cobre ou ferro como catalisadores) e heterogêneo (usando óxidos de cobre e ferro como catalisadores). Ademais, também foram realizados alguns estudos que fomentam a discussão sobre a degradação desses fármacos, como a complexação da AZT e CLA com ferro e cobre e o efeito da formação de complexos na degradação por processo homogêneo.

Todos os resultados obtidos sobre a degradação dos macrolídeos foram comparados com a degradação do SMX, individualmente ou simultaneamente. Essa comparação foi realizada devido ao mecanismo de inibição de atividade bacteriana, estrutura química mais simples, menor massa molar e a alta densidade eletrônica do SMX em comparação aos macrolídeos, os

quais apresentam um diferente mecanismo de inibição, estruturas químicas complexas, altas massas moleculares e baixa densidade eletrônica.

Um estudo realizado na Itália verificou que os antibióticos que mais apresentam riscos para o meio ambiente e foram detectados ao longo do Rio Pó (norte da Itália) são a AZT, CLA e SMX (AL AUKIDY *et al.*, 2012). Esse estudo indica uma relevância na comparação da cinética de degradação desses três fármacos por diferentes processos e em diferentes matrizes, foco central da presente dissertação. Em outro estudo realizado na região da Lombardia (Itália), verificou-se que a maior prescrição de azitromicina para tratamento da COVID-19, assim como outros fármacos, ocasionou em um aumento da ocorrência da AZT nas ETE, principalmente nas que recebiam descarte de efluente hospitalar. Além disso, a AZT e outros fármacos foram apresentados como potenciais riscos para o ambiente, devido à suas toxicidades e possibilidade de indução de resistência bacteriana e viral (CAPPELLI *et al.*, 2022).

6. CONCLUSÕES

Neste trabalho, desenvolveu-se e validou-se dois métodos analíticos para separação e quantificação da AZT e CLA, assim como para quantificação do SMX. Também foi verificado que a AZT forma complexos em equilíbrios múltiplos com o ferro e cobre, enquanto a CLA forma complexos com proporções estequiométricas definidas. Além disso, observou-se o efeito redutor de ambos os macrolídeos sobre o cobre, formando complexos estáveis de Cu(I) em solução mesmo com a adição de Cu(II) ao meio.

Os complexos formados com ferro diminuem a formação de Fe(II) sob irradiação em um mesmo intervalo de tempo, em comparação aos aquacomplexos de ferro em solução. Entretanto, mesmo prejudicando a formação de Fe(II), os complexos de AZT e CLA com ferro ainda são degradáveis aplicando o processo foto-Fenton homogêneo, porém 2,3 vezes mais lento que a degradação do SMX pelo mesmo processo. A presença de ACN no meio, necessária devido à baixa solubilidade dos macrolídeos, prejudicou a degradação.

Por outro lado, o complexo e Cu(I)-AZT gera mais Cu(I) em solução que os aquacomplexos de cobre em solução. Entretanto, foi observada uma recalcitrância dos complexos de cobre e macrolídeos ao processo Fenton-like homogêneo em pH 5,4 e 2,5, destacando que a complexação não é o único fator que afeta a fotodegradação, mesmo sendo importante devido ao seu papel como redutor de cobre.

Dois catalisadores foram sintetizados para aplicação do processo foto-Fenton heterogêneo com composições diferentes de cobre e ferro, os quais são óxidos de ferro e cobre com a presença de óxido de cobre na composição química, apresentando comportamento de óxido misto (32% e 39%, para o CAT1, e 70% e 8%, para o CAT2, de Fe e Cu, respectivamente). Foi observado que o maior teor de cobre na composição (CAT1) aumentou a área superficial e diminuiu o tamanho médio dos poros dos catalisadores em comparação a MAG-S, aumentando na atividade catalítica dos materiais desenvolvidos.

A degradação de AZT e CLA foi influenciada pelo pH da solução e dependente da concentração de H₂O₂ no meio aplicando o processo foto-Fenton heterogêneo usando CAT1 como catalisador, sendo verificado um aumento na taxa de degradação dos macrolídeos em maiores concentrações de peróxido de hidrogênio. Os processos Fenton e foto-Fenton apresentaram a mesma remoção de AZT e CLA após 120 min de aplicação do processo heterogêneo, entretanto com velocidade de degradação 1,5 vezes maior sob irradiação (processo foto-Fenton heterogêneo), verificado pelas constantes de degradação.

O SMX apresentou uma velocidade de degradação 2,5 vezes maior que os macrolídeos usando CAT1 como catalisador no processo foto-Fenton heterogêneo, não sendo verificado um efeito da presença de ACN no meio em sua degradação. A redução da concentração de cobre na síntese do catalisador (CAT2) resultou em uma baixa atividade catalítica de CAT2 em comparação ao CAT1, provavelmente por CAT2 apresentar menor área superficial e tamanho médio de poros. Nesse cenário, destaca-se a alta atividade catalítica de CAT1 para AZT, CLA e SMX em água e em diferentes valores de pH, atingindo remoções próximas ao processo foto-Fenton heterogêneo após 120 min de aplicação do processo. Além disso, a presença de ACN não prejudicou a degradação por processo Fenton heterogêneo quando se utilizou CAT1.

A degradação de AZT e CLA não foi influenciada pela matriz devido ao mecanismo de degradação de transferência eletrônica, enquanto a degradação do SMX foi muito influenciada devido a uma polarizabilidade do meio e diminuição de sua densidade eletrônica, afetando o mecanismo de degradação por adição eletrofílica ao anel aromático presente em sua estrutura química.

Verificou-se a formação de produtos de transformação para ambos os macrolídeos, sendo alguns não relatados na literatura. Além disso, propõe-se que o mecanismo de degradação possa ocorrer por transferência eletrônica e deva iniciar com hidroxilação seguida da posterior perda de um dos açúcares (processo heterogêneo) ou ambos (processo homogêneo), sendo os produtos identificados influenciados pelo pH do meio e pelas condições oxidantes dos processos.

Todos os resultados obtidos contribuíram para entendimento do mecanismo de degradação dos macrolídeos e o seu comportamento em diferentes valores de pH. A comparação com SMX demonstra uma alta taxa de degradação de SMX em água, sendo que em efluente doméstico a degradação dos macrolídeos foi menos influenciada. Além disso, a degradação dos macrolídeos mostrou uma alta dependência com a presença do radical hidroxila no meio, enquanto a do SMX mostrou contribuição de outros radicais para a degradação. A degradação obtida aplicando os processos homogêneo e heterogêneo foi similar para os macrolídeos, porém com a formação de diferentes produtos de transformação que sugerem um diferente mecanismo de degradação, que também pode ser influenciado pelo pH do meio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL AUKIDY, M.; VERLICCHI, P.; JELIC, A.; PETROVIC, M.; BARCELÒ, D. Monitoring release of pharmaceutical compounds: Occurrence and environmental risk assessment of two WWTP effluents and their receiving bodies in the Po Valley, Italy. **Science of The Total Environment**, v. 438, p. 15–25, nov. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.08.061>>.

ALMEIDA, A. M.; CASTEL-BRANCO, M. M.; FALCÃO, A. C. Linear regression for calibration lines revisited: Weighting schemes for bioanalytical methods. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 774, n. 2, p. 215–222, 2002.

APHA. American Public Health Association. **Standard methods for the examination of water and wastewater**. 21.ed. Washington, D.C.: American Public Health Association, 2017.

ARSAND, J. B.; HOFF, R. B.; JANK, L.; BUSSAMARA, R.; DALLEGRAVE, A.; BENTO, F. M.; KMETZSCH, L.; FALÇÃO, D. A.; DO CARMO RUARO PERALBA, M.; DE ARAUJO GOMES, A.; PIZZOLATO, T. M. Presence of antibiotic resistance genes and its association with antibiotic occurrence in Dilúvio River in southern Brazil. **Science of the Total Environment**, v. 738, p. 139781, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139781>>.

AYALA-DURÁN, S. C.; HAMMER, P.; NOGUEIRA, R. F. P. Surface composition and catalytic activity of an iron mining residue for simultaneous degradation of sulfonamide antibiotics. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, n. 2, p. 1710–1720, 2020.

BAHRAMI, G.; MIRZAEI, S.; KIANI, A. High performance liquid chromatographic determination of azithromycin in serum using fluorescence detection and its application in human pharmacokinetic studies. **Journal of Chromatography B**, v. 820, n. 2, p. 277–281, 25 jun. 2005. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1570023205002047>>.

BAHRAMI, G.; MOHAMMADI, B. Determination of clarithromycin in human serum by high-performance liquid chromatography after pre-column derivatization with 9-fluorenylmethyl chloroformate: Application to a bioequivalence study. **Journal of Chromatography B**, v. 850, n. 1–2, p. 417–422, maio 2007. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S157002320601035X>>.

BASTURK, I.; VARANK, G.; MURAT-HOCAOGLU, S.; YAZICI-GUVENC, S.; CAN-GÜVEN, E.; OKTEM-OLGUN, E. E.; CANLI, O. Simultaneous degradation of cephalexin, ciprofloxacin, and clarithromycin from medical laboratory wastewater by electro-Fenton process. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 9, n. 1, p. 104666, fev. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104666>>.

BATISTA, A. P. S.; NOGUEIRA, R. F. P. Parameters affecting sulfonamide photo-Fenton degradation - Iron complexation and substituent group. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 232, p. 8–13, 2012. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotochem.2012.01.016>>.

BENKELBERG, H. J.; WARNECK, P. Photodecomposition of iron(III) hydroxo and sulfato complexes in aqueous solution: Wavelength dependence of OH and $^{\bullet}O_2^-$ quantum yields. **Journal of Physical Chemistry**, v. 99, n. 14, p. 5214–5221, 1995.

BOKARE, A. D.; CHOI, W. Review of iron-free Fenton-like systems for activating H₂O₂ in advanced oxidation processes. **Journal of Hazardous Materials**, v. 275, p. 121–135, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.04.054>>.

BOLHUIS, M. S.; PANDAY, P. N.; PRANGER, A. D.; KOSTERINK, J. G. W.; ALFFENAAR, J. W. C. Pharmacokinetic drug interactions of antimicrobial drugs: A systematic review on oxazolidinones, rifamycines, macrolides, fluoroquinolones, and beta-lactams. **Pharmaceutics**, v. 3, n. 4, p. 865–913, 2011.

BRASIL. **Sistema nacional de informações sobre saneamento: diagnóstico dos serviços de água e esgotos – 2022**. Brasília, DF, 2022.

BRIZZOLARI, A.; CAMPISI, G. M.; SANTANIELLO, E.; RAZZAGHI-ASL, N.; SASO, L.; FOTI, M. C. Effect of organic co-solvents in the evaluation of the hydroxyl radical scavenging activity by the 2-deoxyribose degradation assay: The paradigmatic case of α -lipoic acid. **Biophysical Chemistry**, v. 220, p. 1–6, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpc.2016.10.005>>.

CALZA, P.; MEDANA, C.; PADOVANO, E.; GIANCOTTI, V.; BAIOCCHI, C. Identification of the unknown transformation products derived from clarithromycin and carbamazepine using liquid chromatography/high-resolution mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 26, n. 15, p. 1687–1704, 2012.

CANO, P. A.; JARAMILLO-BAQUERO, M.; ZÚÑIGA-BENÍTEZ, H.; LONDOÑO, Y. A.; PEÑUELA, G. A. Use of simulated sunlight radiation and hydrogen peroxide in azithromycin removal from aqueous solutions: Optimization & mineralization analysis. **Emerging Contaminants**, v. 6, p. 53–61, 2020.

CAPPELLI, F.; LONGONI, O.; RIGATO, J.; RUSCONI, M.; SALA, A.; FOCHI, I.; PALUMBO, M. T.; POLESELLO, S.; ROSCIOLI, C.; SALERNO, F.; STEFANI, F.; BETTINETTI, R.; VALSECCHI, S. Suspect screening of wastewaters to trace anti-COVID-19 drugs: Potential adverse effects on aquatic environment. **Science of the Total Environment**, v. 824, p. 153756, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153756>>.

CHEN, H.; WANG, J. Degradation of sulfamethoxazole by ozonation combined with ionizing radiation. **Journal of Hazardous Materials**, v. 407, n. August 2020, p. 124377, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124377>>.

CHUI, Q. S. H.; ZUCCHINI, R. R.; LICHTIG, J. Qualidade de medições em química analítica. Estudo de caso: determinação de cádmio por espectrofotometria de absorção atômica com

chama. **Química Nova**, v. 24, n. 3, p. 374–380, jun. 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422001000300014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>.

ČIZMIĆ, M.; LJUBAS, D.; ROŽMAN, M.; AŠPERGER, D.; ČURKOVIĆ, L.; BABIĆ, S. Photocatalytic degradation of azithromycin by nanostructured TiO₂ film: Kinetics, degradation products, and toxicity. **Materials**, v. 12, n. 6, 2019.

DA SILVA, M. R. A.; TROVÓ, A. G.; NOGUEIRA, R. F. P. Treatment of 1,10-phenanthroline laboratory wastewater using the solar photo-Fenton process. **Journal of Hazardous Materials**, v. 146, n. 3, p. 508–513, 2007.

DE JESUS, J. H. F.; LIMA, K. V. L.; NOGUEIRA, R. F. P. Copper-containing magnetite supported on natural clay as a catalyst for heterogeneous photo-Fenton degradation of antibiotics in WWTP effluent. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 10, n. 3, p. 107765, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jece.2022.107765>>.

DOUTHWAITE, S.; CHAMPNEY, W. S. Structures of ketolides and macrolides determine their mode of interaction with the ribosomal target site. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 48, n. TOPIC T1, p. 1–8, 2001.

EMÍDIO, E. S.; HAMMER, P.; NOGUEIRA, R. F. P. Simultaneous degradation of the anticancer drugs 5-fluorouracil and cyclophosphamide using a heterogeneous photo-Fenton process based on copper-containing magnetites (Fe₃-xCu_xO₄). **Chemosphere**, v. 241, p. 124990, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124990>>.

European Pharmacopoeia. **European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)**. Council of Europe; 9^a edição, 2016.

FAUST, B. C.; HOIGNÉ, J. Photolysis of Fe (III)-hydroxy complexes as sources of OH radicals in clouds, fog and rain. **Atmospheric Environment Part A, General Topics**, v. 24, n. 1, p. 79–89, 1990.

FELIS, E.; KALKA, J.; SOCHACKI, A.; KOWALSKA, K.; BAJKACZ, S.; HARNISZ, M.; KORZENIEWSKA, E. Antimicrobial pharmaceuticals in the aquatic environment - occurrence and environmental implications. **European Journal of Pharmacology**, v. 866, n. August 2019, 2020.

HAMDAN, I. I. Comparative in vitro investigations of the interaction between some macrolides and Cu(II), Zn(II) and Fe(II). **Pharmazie**, v. 58, p. 223–224, 2003.

HANG, J.; YI, X. H.; WANG, C. C.; FU, H.; WANG, P.; ZHAO, Y. Heterogeneous photo-Fenton degradation toward sulfonamide matrix over magnetic Fe₃S₄ derived from MIL-100(Fe). **Journal of Hazardous Materials**, v. 424, n. PB, p. 127415, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127415>>.

HE, J.; YANG, X.; MEN, B.; WANG, D. Interfacial mechanisms of heterogeneous Fenton reactions catalyzed by iron-based materials: A review. **Journal of Environmental Sciences (China)**, v. 39, p. 97–109, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jes.2015.12.003>>.

HORVÁTH, O. Photochemistry of copper(I) complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 135–136, n. C, p. 303–324, 1994.

HOSSEINI, M.; KAHKHA, M. R. R.; FAKHRI, A.; TAHAMI, S.; LARICHE, M. J. Degradation of macrolide antibiotics via sono or photo coupled with Fenton methods in the presence of ZnS quantum dots decorated SnO₂ nanosheets. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 185, n. December 2017, p. 24–31, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.05.022>>.

HU, M.; HU, C. Q. Identification of the components of 16-membered macrolide antibiotics by LC/MS. **Analytica Chimica Acta**, v. 535, n. 1–2, p. 89–99, 2005.

HUTCHINGS, M.; TRUMAN, A.; WILKINSON, B. Antibiotics: past, present and future. **Current Opinion in Microbiology**, v. 51, n. Figure 1, p. 72–80, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>>.

Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO). **Orientação sobre validação de métodos analíticos**, 5^a ed., 2016.

JUNG, Y. S.; LIM, W. T.; PARK, J. Y.; KIM, Y. H. Effect of pH on Fenton and Fenton-like oxidation. **Environmental Technology**, v. 30, n. 2, p. 183–190, 2009.

KARAOLIA, P.; MICHAEL, I.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, I.; AGÜERA, A.; MALATO, S.; FERNÁNDEZ-IBÁÑEZ, P.; FATTA-KASSINOS, D. Reduction of clarithromycin and sulfamethoxazole-resistant *Enterococcus* by pilot-scale solar-driven Fenton oxidation. **Science of The Total Environment**, v. 468–469, p. 19–27, jan. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.08.027>>.

KESKAR, M. R.; JUGADE, R. M. Spectrophotometric Investigations of Macrolide Antibiotics : A Brief Review. **Analytical Chemistry Insights**, v. 10, p. 29–37, 2015.

KETTLE, S. F. A. **Physical Inorganic Chemistry: A Coordination Chemistry Approach**. London: Spektrum Academic Publishers, 1996. 503 p.

KHAN, N. A.; AHMED, S.; FAROOQI, I. H.; ALI, I.; VAMBOL, V.; CHANGANI, F.; YOUSEFI, M.; VAMBOL, S.; KHAN, S. U.; KHAN, A. H. Occurrence, sources and conventional treatment techniques for various antibiotics present in hospital wastewaters: A critical review. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 129, p. 115921, 1 ago. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165993620301503>>. Acesso em: 23 mar. 2021.

KHOSHNOOD, R. S.; ZAKARIA, T. L.; ESHAGHI, Z. Spectrophotometric and

conductometric investigation of azithromycin with Ca^{2+} cation and determination of azithromycin in dosage form by spectrophotometric method. **Asian Journal of Chemistry**, v. 25, n. 3, p. 1237–1240, 2013.

KIELHOFNER, M. A. Trimethoprim-sulfamethoxazole: Pharmacokinetics, clinical uses, and adverse reactions. **Texas Heart Institute Journal**, v. 17, n. 2, p. 86–93, 1990.

KOVALAKOVA, P.; CIZMAS, L.; MCDONALD, T. J.; MARSALEK, B.; FENG, M.; SHARMA, V. K. **Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment: A review** *Chemosphere* Elsevier Ltd, 1 jul. 2020.

LAI, L.; HE, Y.; ZHOU, H.; HUANG, B.; YAO, G.; LAI, B. Critical review of natural iron-based minerals used as heterogeneous catalysts in peroxide activation processes: Characteristics, applications and mechanisms. **Journal of Hazardous Materials**, v. 416, n. December 2020, p. 125809, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125809>>.

LANGE, F.; CORNELISSEN, S.; KUBAC, D.; SEIN, M. M.; VON SONNTAG, J.; HANNICH, C. B.; GOLLOCH, A.; HEIPIEPER, H. J.; MÖDER, M.; VON SONNTAG, C. Degradation of macrolide antibiotics by ozone: A mechanistic case study with clarithromycin. **Chemosphere**, v. 65, n. 1, p. 17–23, set. 2006. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653506003110>>.

LI, T.; GE, L.; PENG, X.; WANG, W.; ZHANG, W. Enhanced degradation of sulfamethoxazole by a novel Fenton-like system with significantly reduced consumption of H_2O_2 activated by g-C₃N₄/MgO composite. **Water Research**, v. 190, p. 116777, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.116777>>.

MACKU'AK, T.; NAGYOVÁ, K.; FABEROVÁ, M.; GRABIC, R.; KOBA, O.; GÁL, M.; BIROŠOVÁ, L. Utilization of Fenton-like reaction for antibiotics and resistant bacteria elimination in different parts of WWTP. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 40, n. 2, p. 492–497, 2015.

MANSOUR, F. R.; DANIELSON, N. D. Ligand exchange spectrophotometric method for the determination of mole ratio in metal complexes. **Microchemical Journal**, v. 103, p. 74–78, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.microc.2012.01.008>>.

MARSON, E. O.; PANIAGUA, C. E. S.; GOMES JÚNIOR, O.; GONÇALVES, B. R.; SILVA, V. M.; RICARDO, I. A.; MARIA, M. C.; AMORIM, C. C.; TROVÓ, A. G. A review toward contaminants of emerging concern in Brazil: Occurrence, impact and their degradation by advanced oxidation process in aquatic matrices. **Science of the Total Environment**, v. 836, n. February, 2022.

MEHRDOOST, A.; YENGEJEH, R. J.; MOHAMMADI, M. K.; HAGHIGHATZADEH, A.; BABAEI, A. A. Adsorption removal and photocatalytic degradation of azithromycin from aqueous solution using PAC/Fe/Ag/Zn nanocomposite. **Environmental Science and Pollution Research**, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11356-021-18158-y>>.

METELITZA, D. I.; LITVINCHUK, A. V.; SAVENKOVA, M. I. Peroxidase-catalyzed co-oxidation of halogen-substituted phenols and 4-aminoantipyrine. **Journal of Molecular Catalysis**, v. 67, n. 3, p. 401–411, 1991.

MICARONI, R. C. D. C. M.; BUENO, M. I. M. S.; JARDIM, W. D. F. Degradation of acetonitrile residues using oxidation processes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 15, n. 4, p. 509–513, 2004.

MIKLOS, D. B.; REMY, C.; JEKEL, M.; LINDEN, K. G.; DREWES, J. E.; HÜBNER, U. Evaluation of advanced oxidation processes for water and wastewater treatment – A critical review. **Water Research**, v. 139, p. 118–131, 2018.

MIRZAEI, A.; CHEN, Z.; HAGHIGHAT, F.; YERUSHALMI, L. **Removal of pharmaceuticals from water by homo/heterogenous Fenton-type processes – A review** *Chemosphere* Elsevier Ltd, 1 maio 2017.

MONTAGNER, C. C.; SODRÉ, F. F.; ACAYABA, R. D.; VIDAL, C.; CAMPESTRINI, I.; LOCATELLI, M. A.; PESCARA, I. C.; ALBUQUERQUE, A. F.; UMBUZEIRO, G. A.; JARDIM, W. F. Ten years-snapshot of the occurrence of emerging contaminants in drinking, surface and ground waters and wastewaters from São Paulo State, Brazil. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 3, p. 614–632, 2019.

MONTEIRO, M. A.; SPISSO, B. F.; FERREIRA, R. G.; PEREIRA, M. U.; GRUTES, J. V.; DE ANDRADE, B. R. G.; D'AVILA, L. A. Development and validation of liquid chromatography-Tandem mass spectrometry methods for determination of beta-lactams, macrolides, fluoroquinolones, sulfonamides and tetracyclines in surface and drinking water from Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 29, n. 4, p. 801–813, 2018.

MUNOZ, M.; DE PEDRO, Z. M.; CASAS, J. A.; RODRIGUEZ, J. J. Preparation of magnetite-based catalysts and their application in heterogeneous Fenton oxidation - A review. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 176–177, p. 249–265, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apcatb.2015.04.003>>.

NARAGINTI, S.; YU, Y. Y.; FANG, Z.; YONG, Y. C. Visible light degradation of macrolide antibiotic azithromycin by novel ZrO₂/Ag@TiO₂ nanorod composite: Transformation pathways and toxicity evaluation. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 125, p. 39–49, 2019.

National Center for Biotechnology Information. **PubChem Compound Database**. 2023. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

NIDHEESH, P. V. Heterogeneous Fenton catalysts for the abatement of organic pollutants from aqueous solution: A review. **RSC Advances**, v. 5, n. 51, p. 40552–40577, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5RA02023A>>.

NOGUEIRA, R. F. P.; OLIVEIRA, M. C.; PATERLINI, W. C. Simple and fast spectrophotometric determination of H₂O₂ in photo-Fenton reactions using metavanadate. **Talanta**, v. 66, n. 1, p. 86–91, 2005.

NOGUEIRA, R. F. P.; TROVÓ, A. G.; DA SILVA, M. R. A.; VILLA, R. D.; DE OLIVEIRA, M. C. Fundamentals and environmental applications of Fenton and photo-Fenton processes. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 400–408, 2007.

OSPINO-ATEHORTÚA, B. A.; ZÚÑIGA-BENÍTEZ, H.; PEÑUELA, G. A. Potential application of persulfate and simulated sunlight radiation on azithromycin removal. **Environmental Engineering Research**, v. 26, n. 3, p. 0–2, 2021.

OYEKUNLE, D. T.; GENDY, E. A.; IFTHIKAR, J.; CHEN, Z. Heterogeneous activation of persulfate by metal and non-metal catalyst for the degradation of sulfamethoxazole: A review. **Chemical Engineering Journal**, v. 437, n. P1, p. 135277, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.135277>>.

PATEL, M.; KUMAR, R.; KISHOR, K.; MLSNA, T.; PITTMAN, C. U.; MOHAN, D. Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: Chemistry, occurrence, effects, and removal methods. **Chemical Reviews**, v. 119, n. 6, p. 3510–3673, 2019.

PETERS, D. H.; FRIEDEL, H. A.; MCTAVISH, D. Azithromycin: a Review of its Antimicrobial Activity, Pharmacokinetic Properties and Clinical Efficacy. **Drugs**, v. 44, n. 5, p. 750–799, nov. 1992. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.2165/00003495-199244050-00007>>.

PIGNATELLO, J. J.; OLIVEROS, E.; MACKAY, A. Advanced oxidation processes for organic contaminant destruction based on the fenton reaction and related chemistry. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology**, v. 36, n. 1, p. 1–84, 2006.

PIMENTEL, M. F.; NETO, B. de B. Calibração: Uma Revisão Para Químicos Analíticos. **Química Nova**, v. 19, n. 3, p. 268–277, 1996.

POZDNYAKOV, I. P.; PLYUSNIN, V. F.; GRIVIN, V. P.; OLIVEROS, E. Photochemistry of Fe(III) complexes with salicylic acid derivatives in aqueous solutions. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 307–308, p. 9–15, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotochem.2015.03.018>>.

QIN, H.; YANG, Y.; SHI, W.; SHE, Y.; WU, S. Heterogeneous Fenton degradation of azithromycin antibiotic in water catalyzed by amino/thiol-functionalized MnFe₂O₄ magnetic nanocatalysts. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 9, n. 5, p. 1–10, 2021.

RAHIM POURAN, S.; ABDUL AZIZ, A. R.; WAN DAUD, W. M. A. Review on the main advances in photo-Fenton oxidation system for recalcitrant wastewaters. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 21, p. 53–69, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jiec.2014.05.005>>.

REIS, E. O.; FOUREAUX, A. F. S.; RODRIGUES, J. S.; MOREIRA, V. R.; LEBRON, Y. A. R.; SANTOS, L. V. S.; AMARAL, M. C. S.; LANGE, L. C. Occurrence, removal and seasonal variation of pharmaceuticals in Brazilian drinking water treatment plants. **Environmental Pollution**, v. 250, n. 2019, p. 773–781, 2019.

RODRÍGUEZ-LÓPEZ, L.; CELA-DABLANCA, R.; NÚÑEZ-DELGADO, A.; ÁLVAREZ-RODRÍGUEZ, E.; FERNÁNDEZ-CALVIÑO, D.; ARIAS-ESTÉVEZ, M. Photodegradation of Ciprofloxacin, Clarithromycin and Trimethoprim: Influence of pH and Humic Acids. **Molecules**, v. 26, n. 11, p. 3080, 21 maio 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/26/11/3080>>.

SADEGHI, M.; SADEGHI, R.; MARDANI, B. G. G.; AHMADI, A. Removal of azithromycin from aqueous solution using UV-light alone and UV plus persulfate (UV/Na₂S₂O₈) processes. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 17, n. Special Issue 2, p. 54–64, 2018.

SAFARZADEH-AMIRI, A.; BOLTON, J. R.; CATER, S. R. The Use of Iron in Advanced Oxidation Processes. **Journal of Advanced Oxidation Technologies**, v. 1, n. 1, p. 18–26, 2017.

SAITA, M. G.; ALEO, D.; MELILLI, B.; MANGIAFICO, S.; CRO, M.; SANFILIPPO, C.; PATTI, A. pH-Dependent stability of azithromycin in aqueous solution and structure identification of two new degradation products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 158, p. 47–53, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.05.042>>.

SHER, A.; RAU, H.; GREINER, G.; HAUBOLD, W. Spectroscopic and polarographic investigations of copper(II)-azithromycin interactions under equilibrium conditions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 133, n. 1–2, p. 237–244, maio 1996. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/037851739604450X>>.

SHOKRI, R.; JALILZADEH YENGEJEH, R.; BABAEI, A. A.; DERIKVAND, E.; ALMASI, A. UV activation of hydrogen peroxide for removal of azithromycin antibiotic from aqueous solution: determination of optimum conditions by response surface methodology. **Toxin Reviews**, v. 39, n. 3, p. 284–291, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/15569543.2018.1517803>>.

SILVA, M. R. A.; VILEGAS, W.; ZANONI, M. V. B.; PUPO NOGUEIRA, R. F. Photo-Fenton degradation of the herbicide tebuthiuron under solar irradiation: Iron complexation and initial intermediates. **Water Research**, v. 44, n. 12, p. 3745–3753, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2010.04.025>>.

STARLING, M. C. V. M.; COSTA, E. P.; SOUZA, F. A.; MACHADO, E. C.; DE ARAUJO, J. C.; AMORIM, C. C. Persulfate mediated solar photo-Fenton aiming at wastewater treatment plant effluent improvement at neutral PH: emerging contaminant removal, disinfection, and elimination of antibiotic-resistant bacteria. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, n. 14, p. 17355–17368, 4 abr. 2021. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11356-020-11802-z>>.

SÝKORA, J. Photochemistry of copper complexes and their environmental aspects. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 159, p. 95–108, mar. 1997. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010854596012994>>.

THOMAS, N.; DIONYSIOU, D. D.; PILLAI, S. C. **Heterogeneous Fenton catalysts: A review of recent advances***Journal of Hazardous Materials*2021.

TORAÑO, J. S.; GUCHELAAAR, H. J. Quantitative determination of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin azithromycin and clarithromycin in human serum by high-performance liquid chromatography using pre-column derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride and flu. **Journal of Chromatography B**, v. 720, p. 89–97, 1998.

TROVÓ, A. G.; NOGUEIRA, R. F. P.; AGÜERA, A.; FERNANDEZ-ALBA, A. R.; SIRTORI, C.; MALATO, S. Degradation of sulfamethoxazole in water by solar photo-Fenton. Chemical and toxicological evaluation. **Water Research**, v. 43, n. 16, p. 3922–3931, 2009.

VIONE, D.; FEITOSA-FELIZZOLA, J.; MINERO, C.; CHIRON, S. Phototransformation of selected human-used macrolides in surface water: Kinetics, model predictions and degradation pathways. **Water Research**, v. 43, n. 7, p. 1959–1967, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2009.01.027>>.

WANG, J.; CHU, L.; WOJNÁROVITS, L.; TAKÁCS, E. Occurrence and fate of antibiotics , antibiotic resistant genes (ARGs) and antibiotic resistant bacteria (ARB) in municipal wastewater treatment plant : An overview. **Science of the Total Environment**, v. 744, p. 1–12, 2020.

WILMS, E.; TRUMPIE, H.; VEENENDAAL, W.; TOUW, D. Quantitative determination of azithromycin in plasma, blood and isolated neutrophils by liquid chromatography using pre-column derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl-chloride and fluorescence detection. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 814, n. 1, p. 37–42, 2005.

World Health Organization. **WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation**. 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277359>.

YAZDANI, A.; SAYADI, M. H. Sonochemical degradation of azithromycin in aqueous solution. **Environmental Health Engineering and Management**, v. 5, n. 2, p. 85–92, 2018.

YILDIZ, S.; TOPAL CANBAZ, G.; KAYA, S.; MASLOV, M. M. A Combined Study on Degradation Mechanism of Reactive Orange 16 through Fenton-like Process: Experimental Studies and Density Functional Theoretical Findings. **ChemistrySelect**, v. 7, n. 48, 2022.

YIN, Y.; LV, R.; ZHANG, W.; LU, J.; REN, Y.; LI, X.; LV, L.; HUA, M.; PAN, B. Exploring mechanisms of different active species formation in heterogeneous Fenton systems by regulating iron chemical environment. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 295, n. May,

p. 1–9, 2021.

YU, F.; LI, Y.; HAN, S.; MA, J. Adsorptive removal of antibiotics from aqueous solution using carbon materials. **Chemosphere**, v. 153, p. 365–385, jun. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653516303861>>.

ZAINAB, S. M.; JUNAID, M.; XU, N.; MALIK, R. N. Antibiotics and antibiotic resistant genes (ARGs) in groundwater: A global review on dissemination, sources, interactions, environmental and human health risks. **Water Research**, v. 187, 2020.