

## II-239 - REMOÇÃO DO ANTIBIÓTICO AMOXICILINA POR BIORREATORES COM MEMBRANAS SUBMERSAS (MBRs)

**Milena Emy Matsubara<sup>(1)</sup>**

Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Federal do ABC (UFABC).

**Lúcia Helena Gomes Coelho<sup>(1)</sup>**

Professora da Universidade Federal do ABC (UFABC), Centro de Engenharia, Modelagem e Ciências Sociais Aplicadas – CECS.

**Eduardo Lucas Subtil<sup>(1)</sup>**

Professor da Universidade Federal do ABC (UFABC), Centro de Engenharia, Modelagem e Ciências Sociais Aplicadas – CECS.

**Endereço<sup>(1)</sup>:** Avenida dos Estados, 5001 - Bangú, Santo André – SP – CEP: 09210-580 – Brasil. Tel: +55 (11) 4996-8206. E-mail: [lucia.coelho@ufabc.edu.br](mailto:lucia.coelho@ufabc.edu.br)

### RESUMO

O desenvolvimento humano e o avanço tecnológico nas indústrias químicas e farmacêuticas, aumentaram a poluição por compostos químicos emergentes nas matrizes ambientais. Muitos desses compostos são encontrados no meio ambiente numa faixa de concentração inferiores a  $\mu\text{g g}^{-1}$  ou  $\mu\text{g L}^{-1}$ , estes, ainda não apresentam regulamentações e seus efeitos na saúde humana, a médio e longo prazo, ainda são pouco conhecidos. Dentre estes compostos está a amoxicilina, um antibiótico do tipo penicilina muito prescrito e consumido ao redor do mundo. Sua presença no ecossistema pode ser prejudicial, principalmente, por induzir a seleção de bactérias resistentes ao composto. O antibiótico, portanto, deve ser removido antes de atingir os compartimentos ambientais. Dentre os sistemas e processos de tratamento com potencial para remover compostos emergentes do efluente, está o MBRs, o biorreator com membranas submersas, que conta com um processo biológico para o tratamento do esgoto e um sistema de membranas para a filtração do efluente tratado. O presente trabalho tem como objetivo avaliar a eficiência de um sistema MBRs piloto para remover amoxicilina de efluente sintético. O MBRs em estudo tem operado com o tempo de detenção hidráulica muito elevada (40 h) o que justifica a elevada porcentagem de remoção de Demanda Química de Oxigênio (DQO), Carbono Orgânico Dissolvido (COD) e cor. A remoção de nitrogênio também é eficiente devido à configuração do sistema para remoção deste nutriente. Para avaliar o impacto que o antibiótico pode causar na biomassa do sistema, foram realizados ensaios respirométricos para as bactérias heterotróficas, as quais apresentaram redução de até 7% na taxa de consumo de oxigênio (TCO) na presença de concentrações de amoxicilina, indicando uma possível toxicidade desse composto para as bactérias heterotróficas. Tal efeito inibitório pode ser resultado da inibição do próprio metabolismo ou respiração do microrganismo ou um efeito na taxa de biodegradação dos seus compostos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Compostos emergentes, Antibióticos, MBRs, respirometria, toxicidade, Resistência microbiana.

### INTRODUÇÃO

O sistema MBR surgiu ao final da década de 60 com o desenvolvimento dos processos com membranas e a comercialização das membranas de micro e ultrafiltração. Registros na literatura contam que o projeto original foi introduzido por Dorr Oliver, em 1966, combinando o uso de biorreatores com biomassa suspensa e um módulo externo de membranas de ultrafiltração. No entanto, o alto custo das membranas, o baixo valor econômico do produto e o alto potencial de perda de desempenho por incrustações tornaram o sistema pouco interessante na época (LE-CLECH, CHEN & FANE, 2006).

Os biorreatores com membranas submersas (MBRs) contam com o módulo de membranas no interior do tanque aerado. De modo geral, as membranas utilizadas neste caso são de fibra-oça ou placa-plana, o lodo

presente no biorreator fica em contato com a superfície externa das membranas e o filtrado é succionado após passar pelas paredes da mesma, fazendo com que o concentrado permaneça no tanque (NG e KIM, 2007).

O sistema de aeração tem como objetivo fornecer oxigênio necessário para os microrganismos realizarem as reações bioquímicas de consumo de substratos, degradação dos compostos e tratamento do esgoto, além de manter o lodo em suspensão. Em MBRs, a aeração também é importante para a prevenção do *fouling*, pois o cisalhamento provocado pelas bolhas de ar ao entrar em contato com a superfície das membranas diminui a deposição e remove algumas partículas, tornando baixa a taxa de aumento da pressão transmembrana, além de promover um fluxo tangencial para o processo de filtração (CADORE et al., 2014).

O reator biológico opera com microrganismos aglomerados na forma de flocos que ficam em suspensão por agitação mecânica ou aeração e são os principais responsáveis pela degradação dos poluentes. Os flocos presentes em sistemas MBR costumam ser consideravelmente menores que os flocos de processos de Lodos Ativados. As concentrações típicas de Sólidos Suspensos Totais (SST) em MBR podem variar de 5.000 a 20.000 mg L<sup>-1</sup> (BRINDLE & STEPHENSON, 2000).

Quando aplicados em tecnologia ambiental, as membranas utilizadas são, em geral, de microfiltração e ultrafiltração instaladas ou associadas a reatores biológicos; então o sistema MBR consiste na degradação de compostos mediada por microrganismos e a permeação do efluente tratado através da membrana que retém a biomassa (SANT'ANNA JR & CERQUEIRA, 2011). Assim, o sistema MBR é considerado um tratamento avançado por ser eficiente no processo de remoção de compostos emergentes, como os produtos farmacêuticos recalcitrantes (TAMBOSI et al., 2010; XIA et al., 2012).

Dentre esses compostos, destaca-se a amoxicilina, um antibiótico do tipo penicilina que pertence ao grupo dos  $\beta$ -lactâmicos, com amplo espectro de atuação contra as bactérias. Esse tipo de antibiótico atua destruindo as paredes celulares das bactérias quando estão no processo de reprodução (BAGHAPOUR; SHIRDARREH & FARAMARZIAN, 2014). A prescrição do uso de amoxicilina ainda é elevada devido a sua grande eficácia no combate à maioria das bactérias patogênicas, baixo custo e poucos efeitos colaterais, sendo que sua utilização acontece na medicina humana e veterinária (ELIZALDE-VELÁZQUEZ et al., 2016). Quando ingerida, apenas uma pequena porcentagem é metabolizada pelo organismo e cerca de 80 a 90% é excretada sem alteração chegando às estações de tratamento de esgoto (ETE) e de tratamento de água para reúso (ETAR), que, devido às suas características, os tratamentos convencionais das ETes e ETARs não são eficazes para sua completa remoção (BOUND & VOULVOULIS, 2004).

Os principais problemas da presença da amoxicilina no meio ambiente estão relacionados à saúde humana, como alergia ao medicamento e problemas toxicológicos graves, e à indução da seleção das bactérias resistentes ao antibiótico (CABELLO, 2006). Os riscos associados a efeitos direto e indireto do antibiótico sobre a saúde humana pelo consumo passivo e ativo de antibióticos têm levado a definir regulamentos sobre a utilização de alguns antibióticos e ao estabelecimento de limites máximos e mínimos de resíduos. Nos Estados Unidos, por exemplo, a tolerância para os resíduos de amoxicilina é de 0,1 ppm (10 ng g<sup>-1</sup>) no leite e no tecido bovino não cozido (ELIZALDE-VELÁZQUEZ et al., 2016).

Bai et al. (2012) avaliaram a remoção de amoxicilina de efluentes tratados por MBR com a variação do tempo de detenção hidráulica, e observaram que com a redução do TDH, houve a redução da remoção do composto. A remoção de fármacos utilizando sistema MBR pode ocorrer pelos mecanismos de biodegradação, sorção no lodo e/ou retenção física pelas membranas (TAMBOSI et al., 2010). Segundo Kimura et al. (2005), alguns dos compostos são removidos pelo sistema MBR por esse apresentar elevado tempo de retenção de sólidos (TRS) e adaptação dos microrganismos aos compostos menos (bio)degradáveis.

O metabolismo microbiano aeróbio pode ser medido por meio da respiração, ou seja, pode ser medido pelo consumo de O<sub>2</sub> ou pela produção de CO<sub>2</sub>. Assim, a respirometria é uma técnica baseada na medição da taxa biológica de consumo de oxigênio (Taxa de Consumo de Oxigênio – TCO) em condições experimentais controladas, uma vez que o consumo de oxigênio por parte dos microrganismos está associado ao crescimento da biomassa e à remoção de substrato (VANROLLEGHEM, 2002). A proposta do ensaio é fornecer um método rápido para avaliar os efeitos das substâncias nos microrganismos aeróbios do lodo das estações de tratamento de águas residuais, e os resultados podem servir de indicador de concentrações não inibitórias adequadas de determinadas substâncias (OECD, 2010). Uma pequena redução do valor da TCO endógena,

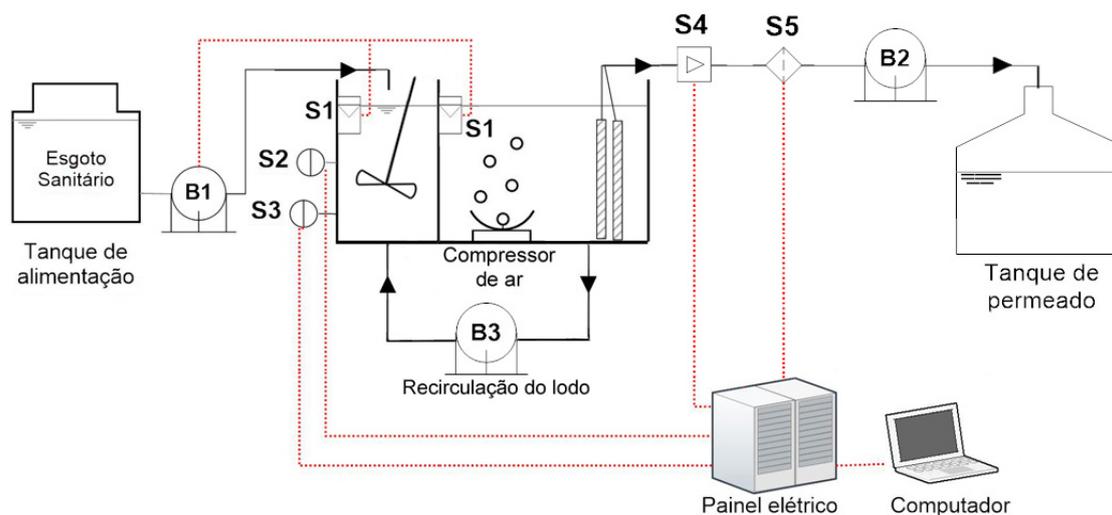
quando não há redução da carga orgânica aplicada, pode indicar a presença de substâncias tóxicas ou inibidoras no afluente (FERNANDES et al., 2001).

Nesse sentido, o presente trabalho visa avaliar a eficiência do sistema MBRs em remover amoxicilina de esgoto sanitário (no caso, utilizando efluente sintético) através de ensaios respirométricos para as bactérias heterotróficas.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### MONTAGEM DO SISTEMA PILOTO DE BIORRETORES COM MEMBRANAS (MBR)

A linha de tratamento é composta por um biorreator com membranas submersas, cujo sistema piloto está montado no Laboratório de Análises Ambientais da Universidade Federal do ABC (UFABC), Santo André - SP. O fluxograma do sistema piloto está apresentado na Figura 1.



**Figura 1: Fluxograma do sistema de biorreatores com membranas. S1: sensor de nível, S2: sensor de temperatura, S3: sensor de oxigênio dissolvido, S4: sensor de vazão, S5: sensor de pressão. B1, B2 e B3: bombas peristálticas.**

O sistema conta com um tanque de alimentação, um biorreator com membranas que realiza o processo de tratamento do efluente, duas bombas peristálticas para proporcionar o fluxo de entrada e saída do efluente e um tanque de permeado que coleta o efluente tratado. O biorreator conta com dois compartimentos em seu interior: zona anóxica e zona aeróbia e uma bomba para promover a recirculação do lodo e um agitador mecânico na zona anóxica. Além disso, o sistema também conta com alguns sensores: sensor de nível, de oxigênio dissolvido (OD), de temperatura, vazão e pressão.

O biorreator foi construído em acrílico e possui dimensões (0,275 x 0,610 x 0,560) m (LxAxC). A membrana polimérica utilizada é do tipo placa-plana de área 0,1 m<sup>2</sup> e abertura dos poros de 0,4 µm. O sistema trabalhará em fluxo contínuo a uma vazão de 1,0 L h<sup>-1</sup> do permeado e, assim, será utilizada uma única placa de membrana. A Figura 2 mostra uma foto do sistema piloto de MBRs montado na UFABC.



**Figura 2 - Sistema piloto MBRs montado. (A) Tanque de alimentação. (B) Zona anóxica do reator com agitador mecânico e mecanismo de boia. (C) Zona aeróbia do reator com cassete de membranas e difusores. (D) Vacuômetro. (E) Bomba peristáltica. (F) Tanque de permeado.**

## TRATAMENTO DO EFLUENTE SINTÉTICO

O tratamento por MBRs será realizado com um efluente sintético a fim de reduzir a variabilidade da composição do efluente e monitorar a variação da concentração de matéria orgânica, nutrientes, sais e micronutrientes e melhor avaliar o sistema MBRs no processo de remoção da amoxicilina. Para isso, foi produzido um efluente sintético similar ao esgoto doméstico para estudar o comportamento do composto no sistema de tratamento e na matriz. A composição do esgoto sintético utilizada (Tabela 1) foi concebida para obter 800 mg DQO L<sup>-1</sup>, as fontes de nitrogênio e potássio foram adaptadas de forma a obter uma relação de concentração DQO:N:P de 100:5:1 e os micronutrientes e sais necessários para a manutenção da microbiota presente no biorreator.

**Tabela 1 - Composição do esgoto sintético utilizado no presente trabalho.**

Classificação do composto	Composição	Concentração (mg L <sup>-1</sup> )	Classificação do composto	Composição	Concentração (mg L <sup>-1</sup> )
<b>Carboidratos(40% DQO)</b>	Sacarose	56	<b>Sais e micronutrientes</b>	CaCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	4,5
	Amido	182,4		EDTA	30
	Celulose	54,4		FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O	4,5
<b>Proteínas (50% DQO)</b>	Extrato de carne	332,8		H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	0,45
				CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	0,09
<b>Lipídeos (10% DQO)</b>	Óleo de soja	81,6		MnCl <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O	0,36
<b>Tampão</b>	NaHCO <sub>3</sub>	320		Na <sub>2</sub> MoO <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O	0,18
<b>Fonte de nitrogênio</b>	NH <sub>4</sub> Cl	153		ZnSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O	0,36
<b>Fonte de fósforo</b>	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	36		KI	0,54
<b>Sais e micronutrientes</b>	NaCl	250		CoCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	0,45
	MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	7			

(Fonte: Adaptado SOUZA, 2011)

#### ACLIMATAÇÃO, PARTIDA E ESTABILIZAÇÃO DO SISTEMA DE MBRs

O lodo para início do sistema foi coletado de um sistema MBRs montado Centro Internacional de Referência em Reuso de Água - CIRRA da Universidade de São Paulo (USP), que é alimentado pelo esgoto da moradia estudantil e do restaurante universitário do campus. A aclimação do lodo com o efluente sintético se deu por um período de alimentação, em batelada, em um reator cilíndrico aeróbio durante um mês.

Após o período, o lodo foi transferido para o MBRs, dando partida ao sistema e iniciando a fase de estabilização com o monitoramento dos parâmetros de remoção de DQO e evolução do lodo, pela análise de sólidos suspensos totais (SST). Determinou-se como o final da fase de estabilização quando a concentração do lodo aumentasse e estabilizasse. Isso aconteceu cerca de um mês após o início, com uma concentração de cerca 3.000 mg L<sup>-1</sup> de SST.

#### INFLUÊNCIA DA AMOXICILINA NAS BACTÉRIAS HETEROTRÓFICAS

Para avaliar o efeito da amoxicilina na biomassa, realizou-se o ensaio de respirometria em fase líquida, adotando o método de sistema aberto com aeração semicontínua. O experimento foi realizado utilizando um sensor de oxigênio dissolvido (marca Hach®, modelo HQ40d), agitador magnético (marca Solab®, modelo SL-90) para manter o lodo em suspensão, sistema de aeração com difusor de ar de pedra porosa (Dimensão 10,0 x 1,0 x 1,0 cm) e um béquer de vidro com 1 L de capacidade. A faixa de concentração de oxigênio dissolvido de trabalho foi de 1,0 a 3,0 mg L<sup>-1</sup>.

Inicialmente coletava-se 800 mL do lodo do sistema MBRs e transferia-se para um béquer de 1 L posicionado no agitador magnético e acoplado à sonda de OD e iniciava-se o ciclo com e sem aeração: ligava-se a aeração até o OD atingir 3,0 mg L<sup>-1</sup>, desligava-se e esperava o OD alcançar a referência inferior (1,0 mg L<sup>-1</sup>) e, então, calculava-se a taxa de consumo de oxigênio (Equação 1).

$$TCO \text{ (mg /L. h)} = \frac{OD \text{ máx} - OD \text{ min}}{\Delta t} \quad \text{Equação 1}$$

Sendo:

- TCO: Taxa de consumo de oxigênio ( $\text{mg L}^{-1}\text{h}^{-1}$ );
- ODmáx: Referência superior de oxigênio dissolvido ( $\text{mg L}^{-1}$ );
- ODmin: Referência inferior de oxigênio dissolvido ( $\text{mg L}^{-1}$ );
- $\Delta t$ : Variação do tempo (h)

Quando o valor da TCO tornava-se constante, era determinada a TCO endógena. Em seguida, adicionava-se 100 mL de substrato específico a uma concentração que não fosse limitante ao processo e aguardava o retorno à TCO endógena, que ocorria quando todo substrato adicionado era consumido.

Todos os resultados foram analisados em forma de gráficos plotados no software Microcal Origin® 8.1 da OriginLab. Para isso, foram plotados gráficos de oxigênio dissolvido por tempo e da taxa de consumo de oxigênio pelo tempo.

### TESTE DE CONCENTRAÇÃO DE SUBSTRATO

A concentração de substrato utilizada nos ensaios respirométricos não deve ser limitante ao processo. Assim, foram realizados testes a fim de se determinar a concentração mínima de substrato que promoveu, pelo menos, três pontos de máxima no respirograma, ou seja, três valores de TCO exógena. A TCO exógena ocorre quando há substrato presente no sistema, promovendo um grande consumo desse substrato por parte dos microrganismos e, conseqüentemente, um aumento na taxa de consumo de oxigênio.

Para avaliar as atividades metabólicas de cada grupo de bactérias heterotróficas, foram avaliadas diferentes concentrações do substrato acetato de sódio (NaAc) que é facilmente biodegradável por essa classe de microrganismos.

### ENSAIOS RESPIROMÉTRICOS COM AMOXICILINA

A fim de avaliar o efeito da presença da amoxicilina no metabolismo das bactérias heterotróficas, foram realizados os ensaios respirométricos adicionando três concentrações (1, 10 e 100  $\mu\text{g L}^{-1}$ ) do antibiótico aos 100 mL do substrato, comparando as respostas metabólicas com o sistema controle (ausência de amoxicilina).

Estabeleceu-se que o ensaio de respirometria fosse realizado em quatro etapas para cada substrato, ou seja, coletava-se lodo no mesmo momento em quatro béqueres diferentes e realizava o ensaio separadamente para um mesmo substrato, sendo essas:

- Etapa 1 – Sistema controle: adicionava-se o substrato apenas;
- Etapa 2 – Adicionava-se o substrato NaAc com uma concentração de amoxicilina de 1  $\mu\text{g L}^{-1}$ ;
- Etapa 3 – Adicionava-se o substrato NaAc com uma concentração de amoxicilina de 10  $\mu\text{g L}^{-1}$ ;
- Etapa 4 – Adicionava-se o substrato NaAc com uma concentração de amoxicilina de 100  $\mu\text{g L}^{-1}$ ;

A partir da TCO máxima, é possível calcular o efeito dos compostos químicos que podem causar inibição na biomassa, conforme Equação 2 (BASNYAT, 2008).

$$\text{Inibição} = \frac{TCO_{\text{controle}} - TCO_{\text{composto}}}{TCO_{\text{controle}}} \times 100 \quad \text{Equação 2}$$

Sendo:

- Inibição: Porcentagem de inibição causada pelo composto em estudo (%)
- $TCO_{\text{controle}}$ : TCO máxima do sistema controle ( $\text{mg L}^{-1}\text{h}^{-1}$ );
- $TCO_{\text{composto}}$ : TCO máxima do sistema contendo composto químico avaliado ( $\text{mg L}^{-1}\text{h}^{-1}$ );

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DE SUBSTRATO NA ATIVIDADE DAS BACTÉRIAS HETEROTRÓFICAS

A Figura 3 mostra os respirogramas dos testes de concentração de acetato de sódio. As concentrações de 11 a 33 mg L<sup>-1</sup> mostraram-se limitantes ao processo de respirometria, pois apresentaram apenas um ponto de máxima da TCO exógena. Na Figura 3-A está o gráfico da concentração de 22 mg L<sup>-1</sup> que exemplifica a situação. A concentração de 44 mg L<sup>-1</sup> (Figura 3-B) apresentou dois pontos de máxima no valor da TCO, como havia sido definido que a concentração a ser utilizada no ensaio com antibiótico deveria apresentar pelo menos três pontos, esta concentração ainda foi considerada limitante ao processo. A mesma situação ocorreu para 56 e 67 mg L<sup>-1</sup>. Já a concentração de 78 mg L<sup>-1</sup> forneceu mais de três pontos de máxima, como é possível observar na Figura 3-C, sendo esta concentração utilizada no ensaio posterior com amoxicilina.

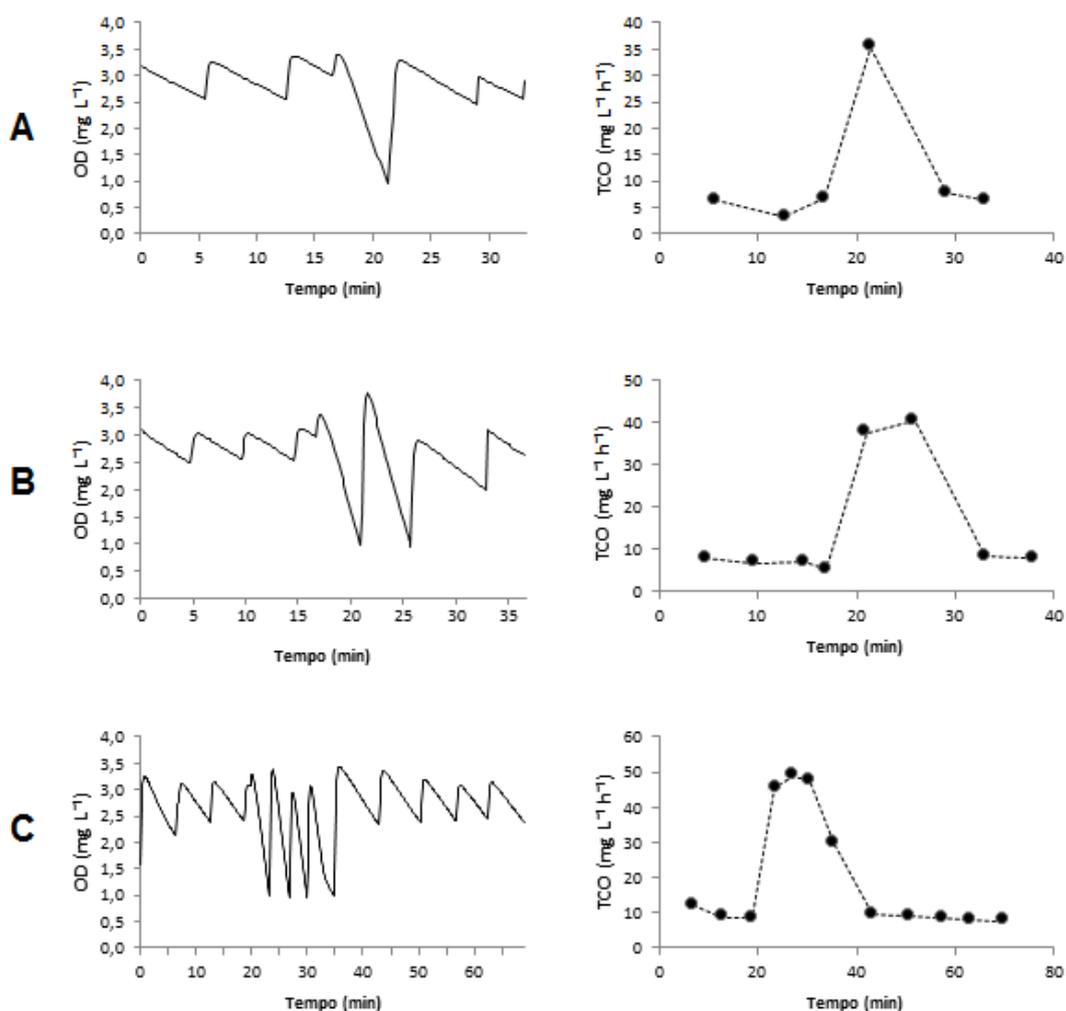


Figura 3 – Variação do Oxigênio Dissolvido e Taxa de Consumo de Oxigênio para o substrato de acetato de sódio. (A) Concentrações de 11 a 33 mg L<sup>-1</sup> que forneceram um ponto de máxima na TCO exógena. (B) Concentrações de 44 e 67 mg L<sup>-1</sup> que forneceram dois pontos de máxima na TCO exógena. (C) Concentração de 78 mg L<sup>-1</sup> que forneceu mais que três pontos de TCO exógena.

## EFEITO DA AMOXICILINA NAS BACTÉRIAS HETEROTRÓFICAS

A Figura 4 apresenta os respirogramas do substrato acetato na presença de amoxicilina nas concentrações de 1, 10 e 100  $\mu\text{g L}^{-1}$  comparativamente com o sistema controle.

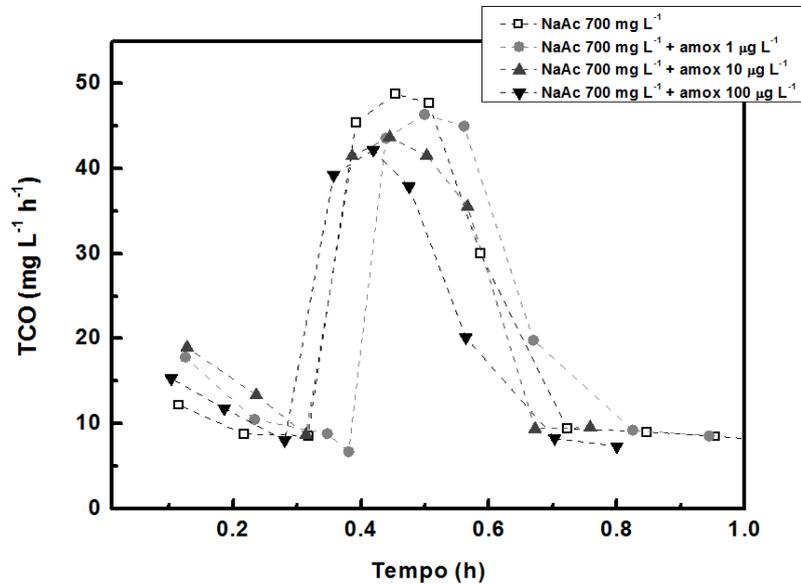


Figura 4 – Respirogramas de acetato de sódio na presença de três concentrações de amoxicilina.

A inibição calculada para cada concentração de amoxicilina está indicada na Tabela 2.

Tabela 2–Porcentagem de inibição das bactérias heterotróficas por amoxicilina

Acetato de sódio	TCO máxima ( $\text{mg L}^{-1} \text{h}^{-1}$ )	Inibição (%)
Controle	48,8	-
1 $\mu\text{g L}^{-1}$	48,2	1,2
10 $\mu\text{g L}^{-1}$	46,1	5,6
100 $\mu\text{g L}^{-1}$	45,4	7,0

A redução da taxa máxima de consumo de oxigênio indica efeitos da toxicidade causada pelo composto químico na biomassa do sistema. Pela Figura 4, é possível observar que há a redução da TCO nos cenários com amoxicilina, comparativamente com o controle, proporcional à concentração do antibiótico. pode-se notar que a concentração de 1  $\mu\text{g L}^{-1}$  causou uma discreta inibição nas bactérias heterotróficas e, quanto maior a concentração adicionada ao sistema, menor o valor máximo da TCO e maior a porcentagem de inibição.

Os resultados do ensaio, portanto, indicam que o antibiótico amoxicilina apresenta algum grau de toxicidade para as bactérias heterotróficas. O efeito inibitório pode ser resultado da inibição do próprio metabolismo ou respiração do microrganismo ou um efeito na taxa de biodegradação dos seus compostos (BASNYAT, 2008).

Basnyat (2008) avaliou o efeito tóxico de diversos fármacos (a saber: aspirina, ceftriaxona, maleato de clorfeniramina, cafeína anidra, diclofenaco sódico, efedrina, levamisole, cânfora) e Ricco et al. (2004) avaliou a toxicidade de compostos xenobióticos (iclorofenol, formaldeído, nitrofenol e diclorometano) na biomassa de lodos ativados utilizando o método de respirometria. Para todos os resultados de Ricco et al. (2004), houve

inibição dos microrganismos heterotróficos na presença desses compostos. Embora Basnyat (2008) não tenha avaliado os grupos de bactérias separadamente, foi possível observar que, em geral, os fármacos apresentam um efeito inibitório nas respostas respirométricas da biomassa, sendo, portanto, esperado o resultado obtido para amoxicilina.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAGHAPOUR, M. A.; SHIRDARREH, M. R.; FARAMARZIAN, M. *Amoxicillin removal from aqueous solutions using submerged biological aerated filter. Desalination And Water Treatment*, [s.l.], v. 54, n. 3, p.790-801, 17 fev. 2014. Informa UK Limited.
2. BAI, Y. et al.. *Treatment of antibiotic wastewater containing amoxicillin by MBR and its mechanism. Journal Of Harbin Institute Of Technology*, China, v. 44, n. 2, p.279-283, mar. 2012.
3. BASNYAT, P. Evaluation of Toxicity of Pharmaceuticals to the Activated Sludge Treatment Plant. Master of science thesis. 2011. 72 p.
4. BOUND, J.P.; VOULVOULIS, N. *Pharmaceuticals in the aquatic environment: a comparison of risk assessment strategies. Chemosphere*, [s.l.], v. 56, n. 11, p.1143-1155, set. 2004.
5. BRINDLE, K.; STEPHENSON, T. *The application of membrane biological reactors for the treatment of wastewaters. Biotechnology And Bioengineering*, [s.l.], v. 49, n. 6, p.601-610, 26 mar. 2000.
6. CABELLO, F. C. *Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. Environmental Microbiology*, [s.l.], v. 8, n. 7, p.1137-1144, jul. 2006. Wiley-Blackwell.
7. CADORE, I. R.; SILVA, M. K da; POLLO, L. D.; TESSARO, I. C. *Biorreatores com membranas: Uma alternativa para o tratamento de efluentes*. In: XX CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA QUÍMICA, 2014, Florianópolis. Anais. Florianópolis: COBEQ, 2014. p. 1 - 8.
8. ELIZALDE-VELÁZQUEZ, A. et al.. *Amoxicillin in the Aquatic Environment, Its Fate and Environmental Risk. Environmental Health Risk - Hazardous Factors To Living Species*, [s.l.], p.1-23, 16 jun. 2016. InTech.
9. FERNANDES, J. G. S. et al. *Utilização da respirometria no controle operacional de sistemas aeróbios de tratamento de águas residuárias: a experiência da Cetrel*. Revista Engenharia Sanitária e Ambiental, v. 6, n. 3, p. 131-137, 2001.
10. KIMURA, K.; HARA, H.; WATANABE, Y. *Removal of pharmaceutical compounds by submerged membrane bioreactors (MBRs). Desalination*, [s.l.], v. 178, n. 1-3, p.135-140, jul. 2005. Elsevier BV.
11. LE-CLECH, P.; CHEN, V.; FANE, T. *Fouling in membrane bioreactors used in wastewater treatment. Journal Of Membrane Science*, [s.l.], v. 284, n. 1-2, p.17-53, 2006.
12. NG, A. N.I.; KIM, A. S. *A mini-review of modeling studies on membrane bioreactor (MBR) treatment for municipal wastewaters. Desalination*, [s.l.], v. 212, n. 1-3, p.261-281, jun. 2007.
13. OECD Method 209. *Activated sludge, respiration inhibition test*. OECD Guidelines for testing of chemicals OECD, Paris, France, 1987.
14. RICCO, G. et al. *Toxicity assessment of common xenobiotic compounds on municipal activated sludge: comparison between respirometry and Microtox®*. *Water Research*, [s.l.], v. 38, n. 8, p.2103-2110, abr. 2004.
15. SANT'ANNA JUNIOR, G. L.; CERQUEIRA, A. C. *Biorreatores com Membranas*. In: DEZOTTI, M.; SANT'ANNA JUNIOR, G. L.; BASSIN, J. P. *Processos Biológicos Avançados para Tratamento de Efluentes e Técnicas de biologia molecular para o estudo da diversidade microbiana*. Rio de Janeiro: Interciência, 2011. Cap. 2. p. 9-41.
16. SOUZA, T S O. *Desnitrificação autotrófica usando sulfeto como doador de elétrons para remoção de nitrogênio de efluentes de reatores anaeróbios utilizados no tratamento de esgotos sanitários*. 2011. 167 f. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia Hidráulica e Saneamento, Escola de Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.
17. TAMBOSI, J. L. et al.. *Removal of pharmaceutical compounds in membrane bioreactors (MBR) applying submerged membranes. Desalination*, [s.l.], v. 261, n. 1-2, p.148-156, 2010.
18. VANROLLEGHEM, P. A. *Principles of Respirometry in Activated Sludge Wastewater Treatment*. Biomath, Belgium, 2002.
19. XIA, S. et al.. *Effect of solids retention time on antibiotics removal performance and microbial communities in an A/O-MBR process. Bioresource Technology*, [s.l.], v. 106, p.36-43, fev. 2012.