



TAÍS TEIXEIRA DAS NEVES

**DELINEAMENTO COMPOSTO CENTRAL E SUAS
APLICAÇÕES**

**LAVRAS – MG
2024**

TAÍS TEIXEIRA DAS NEVES

DELINEAMENTO COMPOSTO CENTRAL E SUAS APLICAÇÕES

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Estatística e Experimentação Agropecuária, área de concentração em Estatística Experimental, para a obtenção do título de Mestre.

Prof. Dr. Paulo Henrique Sales Guimarães - UFLA
Orientador

**LAVRAS – MG
2024**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Neves, Taís Teixeira das.

Delineamento Composto Central e suas aplicações / Taís
Teixeira das Neves. - 2024.

50 p. : il.

Orientador(a): Paulo Henrique Sales Guimarães.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de
Lavras, 2024.

Bibliografia.

1. Estatística Experimental. 2. Otimização de experimentos. 3.
DCC. I. Guimarães, Paulo Henrique Sales.

TAÍS TEIXEIRA DAS NEVES

**DELINEAMENTO COMPOSTO CENTRAL E SUAS APLICAÇÕES
CENTRAL COMPOSITE DESIGN AND ITS APPLICATIONS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Estatística e Experimentação Agropecuária, área de concentração em Estatística Experimental, para obtenção do título de Mestre.

Aprovada em 30 de outubro de 2024.

Dr.^a. Ariana Silva Santos

UNIVASF

Dr. Júlio Silvío de Sousa Bueno Filho

UFLA

Prof. Dr. Paulo Henrique Sales Guimarães - UFLA
Orientador

**LAVRAS – MG
2024**

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Lavras, em especial ao Programa de Pós-Graduação em Estatística e Experimentação Agropecuária - Departamento de Estatística, pela oportunidade de cursar o mestrado e desenvolver esta pesquisa.

À minha família por todo apoio, palavras de incentivo e amor incondicional.

Ao meu orientador, por toda orientação necessária para o desenvolvimento deste trabalho. Por acreditar no meu potencial e me permitir chegar até esse momento tão esperado e temido: a defesa da dissertação.

Ao Prof Júlio, que por trás de todas as críticas sempre me apresenta grandes ideias e ensinamentos. Por ter aceitado fazer parte da banca de defesa desse trabalho e por todas as contribuições necessárias à melhoria.

À Profª Ariana, amiga de longas datas, por todo suporte durante a revisão sistemática. Por ter aceitado fazer parte da banca de defesa desse trabalho e por todas as contribuições necessárias à melhoria.

À todos que de forma direta e indireta contribuíram para a concretização desse trabalho.

MUITO OBRIGADA!

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado ao meu Tio Ido (Raimundo Teixeira - in memoriam). Por ser meu exemplo de resiliência, por acreditar sempre no meu potencial e comemorar cada etapa que eu conseguia alcançar.

Dedico

“As sementes são invisíveis. Elas dormem nas entranhas da terra até que uma cisma de despertar. Então ela se espreguiça e lança timidamente para o sol um inofensivo galhinho.”

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

O planejamento experimental é fundamental para o desenvolvimento adequado de pesquisas científicas. Nos últimos anos, o uso do delineamento composto central (DCC) em conjunto com a metodologia de superfícies de respostas (MSR) tem crescido em diversas áreas de pesquisa. Este trabalho teve como objetivo sistematizar a literatura publicada nos últimos cinco anos sobre a aplicação do DCC e MSR. Para isso foi elaborada uma revisão sistemática de literatura, utilizando o *software StArt (State of the Art through Systematic Review)*. Seguindo o fluxograma PRISMA, buscas foram realizadas em 3 bases de dados (*Science Direct, Scopus e Web of Science*), baseadas nos critérios de inclusão e exclusão. Nas etapas de triagem e seleção foram removidos artigos duplicados, capítulos de livros, revisões e artigos incompletos. De um total de 959 artigos encontrados e examinados, 111 foram elegíveis para o estudo de DCC e MSR. Artigos elegíveis destacaram que DCC e MSR são metodologias que se complementam. Os tipos de DCC mais utilizados foram rotacional (68,5%) e face centrada (20,7%). Esses delineamentos otimizaram entre 2 a 6 fatores simultaneamente, com um número de ensaios experimentais variando de 9 a 47. DCC e MSR foram aplicados em diferentes áreas do conhecimento, com destaque para área farmacêutica (formulação de medicamento) e ambiental (remoção de contaminantes), visando reduzir os custos dos experimentos e obter respostas otimizadas para solucionar a problemática. Estatisticamente, os dados provenientes do DCC são submetidos a ANOVA que gera um modelo polinomial quadrático, empregado na criação da MSR. Um ponto crítico identificado nesta revisão é a utilização de *softwares* pagos para avaliar DCC e criar MSR. Alternativamente, o uso de *softwares* livres ou de código aberto como *R* e *Python* pode ser uma alternativa para solucionar este problema. Este trabalho contribui para o entendimento da aplicação do DCC e MSR na otimização de experimentos, oferecendo um panorama das suas vantagens e destacando a importância de alternativas acessíveis, como *softwares* de código aberto.

Palavras-chave: DCC; MSR; otimização de experimentos; estatística experimental.

ABSTRACT

Experimental planning is a crucial step for the correct development of scientific research. The use of the central composite design (CCD) associated with the response surface methodology (RSM) has been increasing in several research areas. The objective of this work was to systematize the literature published on the use of CCD and RSM in the last 5 years. For this purpose, a systematic literature review was prepared using the StArt (State of the Art through Systematic Review) software. Following the PRISMA flowchart, searches were performed in 3 databases (Science Direct, Scopus and Web of Science), based on inclusion and exclusion criteria. In the screening and selection stages, duplicate articles, book chapters, reviews and incomplete articles were removed. Of a total of 959 articles found and examined, 111 were eligible to the study of CCD and RSM. Eligible articles highlight that CCD and RSM are methodologies that complement each other. The most used types of CCD were rotational (68.5%) and face-centered (20.7%). These designs were optimized between 2 to 6 factors simultaneously, with a number of experimental trials ranging from 9 to 47. CCD and RSM were applied in different areas of knowledge, with emphasis on pharmacy (drug formulation) and environmental (contaminant removal), to reduce the costs of experiments and obtain optimized responses to solve problems. Statistically, the data from the CCD are subjected to ANOVA that generates a quadratic polynomial model, managing the creation of the MSR. A critical point identified in this review is the use of paid software to evaluate CCD and create RSM. Alternatively, the use of free or open source software such as R and Python can be an alternative to solve this problem. This work contributes to the understanding of the use of CCD and RSM as a methodology for experiment optimization.

KEYWORDS: CCD; RSM; optimization of experiments; experimental statistics.

INDICADORES DE IMPACTO

Este trabalho possui impacto social no que diz respeito a discussão e apresentação mais detalhada de metodologia para otimização de experimentos, assim como as tendências de uso dessa metodologia contribuindo para esclarecimento de dúvidas que possam existir por parte de pesquisadores de diferentes áreas. O impacto econômico deste trabalho, relaciona-se com as vantagens do uso desta metodologia, que são redução do número de ensaios e consequente redução de custos e mão-de-obra nos experimentos. Além disso, este estudo aborda o impacto tecnológico com a sugestão de uso de tecnologias mais avançadas e de código aberto para ser ainda mais acessível aos pesquisadores. Portanto, o presente estudo irá contribuir significativamente para avanços científicos relacionados a otimização de experimentos, com redução de custos com materiais de laboratórios, reagentes e tempo de análise, além da economia financeira com a assinatura de *softwares* pagos que poderão ser substituídos por *softwares* de código aberto como *R* e *Python*.

IMPACT INDICATORS

This study has a social impact regarding the discussion and more detailed presentation of methodology for experiment optimization, as well as the trends in the use of this methodology, contributing to clarify doubts that may exist on the part of researchers from different areas. By reducing the number of tests and consequently reducing costs and labor in the experiments, this study contributes to the economic impact. In addition, this study addresses the technological impact with the suggestion of using more advanced and open-source technologies to be even more accessible to researchers. Therefore, this study will contribute significantly to scientific advances regarding experiment optimization, with reduced costs for laboratory materials, reagents, and analysis time, in addition to financial savings with the subscription of paid software that can be replaced by open-source software such as R and Python.

SUMÁRIO

	PRIMEIRA PARTE - PANORAMA GERAL -----	11
1	INTRODUÇÃO -----	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO -----	14
2.1	Planejamentos fatoriais -----	14
2.2	Delineamento Composto Central (DCC) -----	16
2.3	Metodologia de Superfície de Resposta (MSR) -----	18
2.4	Revisão sistemática -----	19
	REFERÊNCIAS -----	20
	SEGUNDA PARTE -----	21
	ARTIGO: Tendências recentes no uso de delineamento composto central e metodologia de superfície de resposta: Uma revisão sistemática -----	22
	TERCEIRA PARTE -----	45
	CONCLUSÃO -----	46
	ANEXO I -----	47

PRIMEIRA PARTE

PANORAMA GERAL

1 INTRODUÇÃO

Para o sucesso de qualquer pesquisa científica, a etapa de planejamento experimental é de fundamental importância, o que culminará na análise mais adequada para os dados e interpretação dos resultados.

De acordo com Rodrigues e Iemma (2005), a metodologia do planejamento fatorial, associada à análise de superfícies de respostas tem sido mais intensamente utilizada, devido à crescente necessidade da otimização de produtos e processos, minimizando custos e tempo, maximizando rendimento, produtividade e qualidade de produtos.

Planejamentos fatoriais são empregados quando se objetiva avaliar a influência de dois ou mais fatores, ao mesmo tempo, sobre uma determinada resposta. Se todas as combinações possíveis, entre todos os níveis de cada fator, estão presentes, o esquema fatorial é dito completo, caso contrário, temos um fatorial incompleto ou fracionado.

O planejamento composto central é um planejamento fatorial formado por três partes: fatorial, axial e ponto central. Os pontos fatoriais são idênticos ao de um fatorial 2×2 (dois fatores, com dois níveis). Os pontos axiais são diretamente responsáveis pela curvatura da função e o ponto central, é realizado com repetições, para estabilizar a variância e estimar o erro puro.

Os esquemas fatoriais não são considerados delineamentos experimentais, mas sim delineamento de tratamentos (Rodrigues e Iemma, 2005). Por isso, o planejamento composto central é comumente chamado de Delineamento Composto Central (DCC), por ser o delineamento utilizado para a instalação dos tratamentos.

O delineamento composto central pertence a uma classe de delineamentos eficientes, os quais requerem poucos ensaios para sua realização. Foi introduzido por Box e Wilson (1951), no estudo de superfícies de resposta, como evolução de um planejamento fatorial 3^k (k = número de fatores), que necessitava de muitos experimentos para um pequeno número de fatores (Perázio, 2010).

Além disso, o DCC possui características interessantes e desejáveis para a busca do ponto que dê a resposta ótima, como estimação dos efeitos globais do erro experimental, um número menor de tratamentos em relação aos fatoriais completos, e a possibilidade de ser realizado de forma sequencial, visando otimizar a resposta (Mateus *et al.*, 2001).

O DCC associado à Metodologia de Superfície de Resposta (MSR) tem sido utilizado por muitos pesquisadores em diversas áreas, como Microbiologia, Engenharia Química, Ciência de Alimentos, entre outras. A MSR é uma técnica de otimização baseada em

planejamentos fatoriais e tem sido utilizada na modelagem de diversos processos industriais. Sua aplicação permite selecionar a combinação de pontos ótimos para obtenção da melhor resposta em uma determinada situação (Barros Neto *et al.*, 2001).

Para entender como está sendo a aplicação dessas metodologias, em quais áreas de conhecimento têm sido mais empregadas, entre outros, se faz necessário revisar de forma sistemática os artigos publicados na literatura.

A revisão sistemática é uma metodologia que utiliza a literatura disponível sobre determinado tema, como fonte de dados a serem analisados, possibilitando elaborar resumos de forma crítica, e nos permite incorporar um espectro maior de resultados relevantes, ao invés de limitar as nossas conclusões à leitura de somente alguns artigos (Barbosa *et al.*, 2019, Sampaio e Mancini, 2006).

O objetivo deste trabalho é a sistematização da literatura publicada sobre utilização do delineamento composto central e metodologia de superfície de resposta, dos últimos 5 anos. Para isso, foi elaborado o estado da arte do DCC aliado a MSR.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O referencial teórico é composto por 4 partes: 1- Planejamentos fatoriais, que são utilizados nos experimentos que objetivam estudar simultaneamente o efeito de dois ou mais fatores sobre determinada resposta; 2- Delineamento Composto Central, é utilizado em um planejamento composto central, quando se deseja avaliar o efeito de dois ou mais fatores, cada um com dois ou mais níveis; 3- Metodologia de Superfície de Resposta, utilizada para representar graficamente a otimização do resultado, a partir da interação entre os fatores avaliados; 4- Revisão Sistemática, utilizada para sistematizar de forma crítica informações publicadas na literatura sobre determinado tema.

2.1 Planejamentos fatoriais

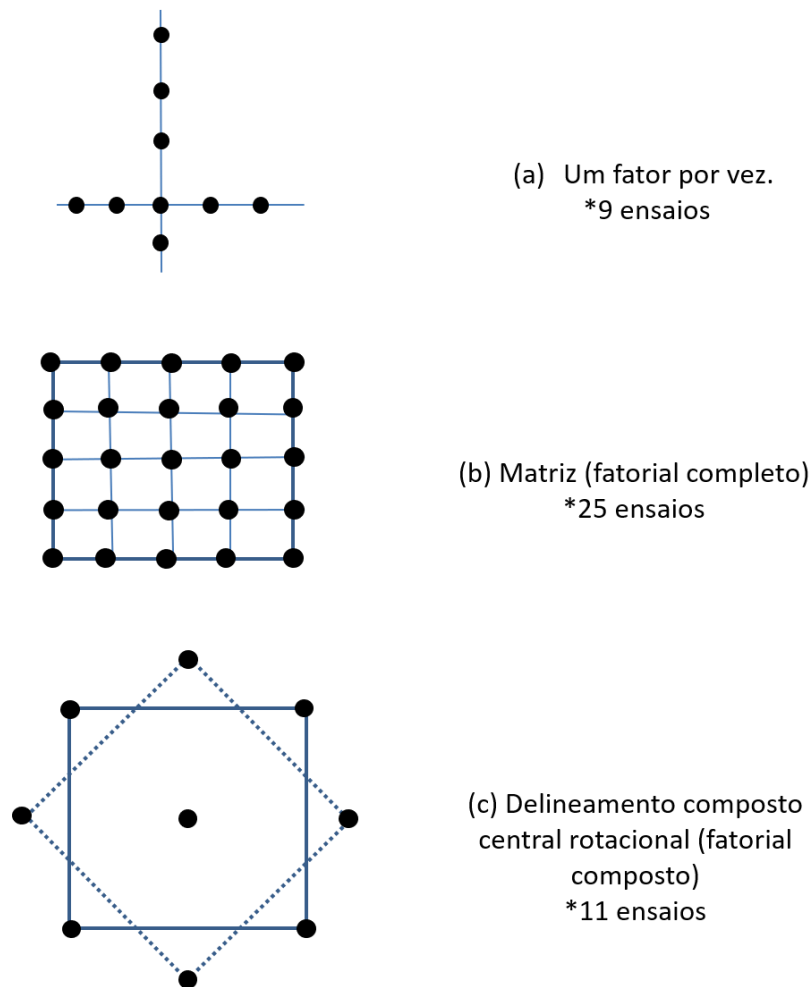
Planejamentos fatoriais são utilizados em pesquisas que envolvem o estudo do efeito de dois ou mais fatores. O planejamento fatorial é uma estratégia experimental em que os fatores variam de forma conjunta, ao invés de um a cada vez. Isso implica dizer que, todas as combinações possíveis dos níveis dos fatores são investigadas (Montgomery, 2013). Por exemplo, se um pesquisador deseja avaliar a influência dos fatores A e B no crescimento de bactérias, sendo que serão estudados 2 níveis do fator A (A1, A2) e 3 níveis do fator B (B1, B2, B3), então o experimento precisa conter todas as combinações de tratamento $2 \times 3 = 6$ tratamentos (A1B1, A1B2, A1B3, A2B1, A2B2, A2B3). Dizemos que os fatores organizados em um planejamento fatorial estão cruzados.

Em um experimento que utiliza o planejamento fatorial, podemos observar o efeito principal de um fator e o efeito da interação entre os fatores. O efeito de um fator é definido como a mudança na resposta produzida por uma mudança no nível do fator. Dizemos que é o efeito principal porque se refere aos principais fatores de interesse no experimento. Em alguns experimentos, a diferença na resposta entre os níveis de um fator não é a mesma em todos os níveis dos outros fatores. Quando isso ocorre, dizemos que há uma interação entre os fatores.

Um experimento fatorial de dois fatores, cada um em dois níveis pode ser escrito como fatorial 2^2 . Portanto, se houver k fatores, cada um com dois níveis, o planejamento fatorial exigiria 2^k ensaios. Desta forma, se o número de fatores aumenta, o número de unidades experimentais aumenta rapidamente, e isso pode ser uma preocupação ao se pensar em experimentos fatoriais.

Na Figura 1, podemos observar uma comparação entre os diferentes tipos de planejamentos experimentais e respectivas quantidade de tratamentos (ensaios).

Figura 1- Possibilidades de conduzir experimentos para 2 variáveis estudadas com cinco níveis cada. (a) Análise de uma variável por vez, (b) Matriz com todas as combinações possíveis e (c) Matriz do delineamento composto central rotacional (DCCR), 11 ensaios considerando 3 repetições do ponto central.



Fonte: Iemma e Rodrigues (2005), adaptado.

Na Figura 1a, observamos que as condições estudadas ficariam limitadas àquela região espacial, não detectando as interações entre os fatores. Na Figura 1b, exige um número grande de ensaios ($5 \times 5 = 25$ ensaios, sem repetição) para explorar as 5 combinações dos 2 fatores. É um procedimento demorado, de custo elevado e, além disso, por não ter nenhum ensaio repetido, não podemos calcular nenhum tipo de erro referente às manipulações experimentais. Na Figura 1c, a região de estudo é maior, com um menor número de ensaios a serem realizados,

com possibilidade de calcular o erro experimental, a partir da repetição de pelo menos três vezes a condição do ponto central (Rodrigues e Iemma, 2005)

Quando existem muitos fatores, geralmente é desnecessário executar todas as combinações de níveis dos fatores. Neste caso, pode-se utilizar um experimento fatorial fracionado, que é uma variação do fatorial básico, onde somente uma parte das combinações é utilizada.

Outra estratégia para redução de pontos experimentais, provenientes de um planejamento fatorial com muitos fatores é a técnica que utiliza os delineamentos compostos, inicialmente desenvolvidos por Box e Wilson (1951), para estudo de funções polinomiais nas indústrias.

2.2 Delineamento Composto Central (DCC)

O planejamento composto central, também conhecido como planejamento em estrela, com k fatores, codificados em x_1, \dots, x_k é formado por três partes: 1- parte fatorial (ou cúbica) $n_{fat}=2^k$; 2- parte axial (ou estrela), formada por $n_{ax}=2k$; 3- o ponto central (Barro Neto, 2001). Neste tipo de planejamento, os tratamentos são instalados dentro de um delineamento composto central (DCC) que é um delineamento muito eficiente para ajustar modelos, principalmente os de segunda ordem.

Os ensaios fatoriais são constituídos por n pontos fatoriais codificados como $x_i = -1$ ou $x_i = +1$. Os ensaios fatoriais contribuem para a estimativa da interação entre os fatores. Os ensaios axiais ($\pm\alpha$) contribuem para a estimativa dos termos quadráticos. E, o número de pontos centrais, onde $x_1=\dots=x_k = 0$, tem impacto sobre a distribuição na variância da predição da resposta na região de interesse, fornecendo uma estimativa de erro puro e também contribui para estimativas dos termos quadráticos (Perázio, 2010).

Na Tabela 1 é apresentado o esquema fatorial de um DCCR para um experimento com dois fatores.

Tabela 1 - Esquema do planejamento para o delineamento composto central 2².

		<i>k</i> = 2		
		Ensaio	X1	X2
Fatorial (2 ² = 4)	1		-1	+1
	2		-1	-1
	3		+1	+1
	4		+1	-1
Axial (2*2 = 4)	5		-1,41	0
	6		+1,41	0
	7	$\pm\alpha = \sqrt{2} = 1,41$	0	-1,41
	8		0	+1,41
Ponto central (3)	9		0	0
	10		0	0
	11		0	0

Fonte: Do autor (2024)

Os pontos fatoriais são idênticos ao de um fatorial 2x2. Os pontos axiais são diretamente responsáveis pela curvatura da função e o valor de α costuma ficar entre 1 e \sqrt{k} (Barros Neto, *et al.*, 2001). De acordo com Mateus *et al* (2001), o valor de α é responsável pela particularidade de cada DCC, pois o mesmo pode ser escolhido para tornar os coeficientes de regressão ortogonais, minimizar o desvio da superfície de resposta, se esta não for quadrática ou tornar o delineamento rotacional. Para estabilizar a variância, uma regra prática é fazer de 3 a 5 ensaios repetidos do ponto central se α estiver próximo de \sqrt{k} e pelo menos dois, se estiver perto de 1 (Perázio, 2010).

A ortogonalidade e a rotacionalidade são parâmetros que podem estar presentes no DCC. A ortogonalidade propicia a estimação independente para os coeficientes do modelo e a rotacionalidade propicia variâncias idênticas para pontos situados à mesma distância do centro, em qualquer direção (Mateus, *et al.*, 2001)

De acordo com Perázio (2010) um DCC é considerado rotacional (DCCR) quando a variância for constante em esfera, ou seja, quando as variâncias das predições das respostas dependerem apenas da distância em relação ao ponto central. O DCC possuirá rotacionalidade quando:

$$\pm\alpha = \sqrt[4]{2^k}$$

Seguindo a equação acima, para o DCCR os pontos axiais ($\pm\alpha$) estarão cada vez mais distantes do ponto central, à medida que o número de fatores aumenta. Essa escolha deve ser feita com bastante cautela para evitar que a região intermediária fique sem ser investigada.

Uma vantagem dos planejamentos compostos centrais é que, por serem formados de três partes distintas, podemos construí-los sequencialmente, conforme a necessidade.

2.3 Metodologia de Superfície de Resposta (MSR)

A metodologia de superfície de resposta (MSR) é um conjunto de técnicas matemáticas e estatísticas, úteis para a modelagem e análise de problemas nos quais objetiva-se otimizar uma resposta de interesse. A MSR é baseada em planejamentos fatoriais (Barros Neto, 2001; Myers *et al.*, 2016).

A MSR tem duas etapas distintas: modelagem e deslocamento. A modelagem está relacionada com o ajuste de modelos simples (geralmente, lineares e quadráticos) a respostas obtidas com planejamentos fatoriais. O deslocamento avalia a trajetória na qual a resposta varia de forma mais pronunciada, ao longo do caminho de máxima inclinação de um determinado modelo (Barros Neto *et al.*, 2001).

Modelagem e deslocamento são repetidos tantas vezes quantas forem necessárias, objetivando atingir uma região ótima da superfície investigada. Nesse sentido, a MSR é um procedimento sequencial (Mateus *et al.*, 2001). Ou seja, inicialmente são geradas algumas ideias sobre quais fatores ou variáveis provavelmente serão importantes no estudo da superfície de resposta. Isso geralmente leva a um experimento com a finalidade de verificar o papel dos fatores na influência da resposta e consequente eliminação dos fatores sem importância. Esse experimento é chamado de “*screening*” (Myers *et al.*, 2016).

Após o *screening*, com a identificação das variáveis independentes mais importantes, inicia-se a primeira fase do estudo da superfície de resposta. Nesta fase, o objetivo do experimentador é determinar em quais condições os dados coletados são relativos à resposta ideal, que pode ser uma região próxima ou distante do ótimo. Esta fase da MSR faz uso do modelo de primeira-ordem, e é uma técnica chamada “método do caminhamento ascendente ótimo (*steepest ascent*)” (Mateus *et al.*, 2001; Myers *et al.*, 2016).

De acordo com Myers *et al* (2016), a segunda fase do estudo da MSR começa quando o processo está próximo ao ótimo. Neste ponto o experimentador usualmente, quer encontrar um modelo que aproximará com precisão a função de resposta verdadeira dentro de uma região

relativamente pequena, ao redor do ótimo. Um modelo de segunda-ordem será usado nesta etapa, uma vez que a superfície de resposta verdadeira exhibe curvatura próxima ao ótimo.

O objetivo final da MSR é determinar as condições operacionais ótimas para o sistema ou determinar uma região do espaço de fatores, na qual os requisitos operacionais são satisfeitos.

2.4 Revisão Sistemática

A revisão sistemática é uma metodologia que utiliza a literatura disponível sobre determinado tema, como fonte de dados a serem analisados e os resumem de forma crítica, elucidando os resultados que poderiam ser interpretados de formas contrárias quando analisados em cada artigo isoladamente (Barbosa *et al.*, 2019). Ao viabilizarem, de forma clara e explícita, um resumo de todos os estudos sobre determinado assunto, as revisões sistemáticas nos permitem incorporar um espectro maior de resultados relevantes, ao invés de limitar as nossas conclusões à leitura de somente alguns artigos (Sampaio e Mancini, 2007). O método estatístico utilizado para integrar os resultados dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas é denominado meta-análise. No entanto revisões sistemáticas podem ter ou não meta-análise (Mancini *et al.*, 2014).

Revisões Sistemáticas são amplamente utilizadas na medicina, sendo este o primeiro campo a consolidar o uso desse método a partir do século XVIII. Desde então revisões sistemáticas têm sido publicadas em praticamente todas as áreas acadêmicas, inclusive nas ciências biológicas e exatas (Santos *et al.*, 2023; Lopes *et al.*, 2023; Ferreira *et al.*, 2023; Maybury *et al.*, 2022; Al Akasheh *et al.*, 2023).

Devido à natureza meticulosa da revisão sistemática, esta deve cumprir três etapas: (i) Planejamento que envolve a definição da questão científica objetiva e clara; determinar as fontes e métodos de seleção dos estudos (bases de dados e estratégias de busca); estabelecer critérios para a seleção e exclusão dos artigos; (ii) Execução com a busca dos artigos, análise crítica e avaliação de todos os estudos incluídos na revisão; (iii) Sumarização, etapa em que se prepara um resumo crítico, sintetizando as informações disponibilizadas nos artigos (qualitativa - descrição dos estudos, e quantitativas - meta-análises, quando apropriado) e apresenta-se a conclusão (Sampaio e Mancini, 2007; Mancini *et al.*, 2014), além disso deve seguir o Relatório Transparente de Revisões Sistemáticas e Meta-análises – PRISMA, que foi projetado para ajudar os revisores sistemáticos a relatar de forma transparente por que a revisão foi feita, o que os autores fizeram e o que encontraram (Page *et al.*, 2020).

REFERÊNCIAS

- AL AKASHEH, M *et al.* (2023). **A Decade of Research on Data Mining Techniques for Predicting Employee Turnover: A Systematic Literature Review.** *Expert Systems with Applications*, 121794.
- BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Como fazer experimentos: pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria**, 2ª Ed., Unicampi, Campinas, 2001.
- BOX, G. E. P.; WILSON, K. B. (1951). **On the Experimental Attainment of Optimum Conditions.** *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 13(1), 1–45. <http://www.jstor.org/stable/2983966>
- FERREIRA, M. M *et al.* (2023). **Plant Serpins: Potential Inhibitors of Serine and Cysteine Proteases with Multiple Functions.** *Plants*, 12(20), 3619.
- LOPES N. S *et al.* (2023) **Pathogenesis-related protein 10 in resistance to biotic stress: progress in elucidating functions, regulation and modes of action.** *Front. Plant Sci.* 14:1193873. doi: 10.3389/fpls.2023.1193873
- MATEUS, N. B.; BARBIN, D.; CONAGIN, A. (2001). **Viabilidade de uso do delineamento composto central.** *Acta Scientiarum. Technology*, 23, 1537-1546.
- MAYBURY, L.; CORCORAN, P.; CIPCIGAN, L. (2022). **Mathematical modelling of electric vehicle adoption: A systematic literature review.** *Transportation Research Part D: Transport and Environment*, 107, 103278.
- MONTGOMERY, D. C. **Design and analysis of experiments.** 8ª ed., John Wiley & Sons, 2013.
- MYERS, R. H *et al.* **Response surface methodology: process and product optimization using designed experiments.** John Wiley & Sons, 2016.
- PAGE M. J *et al.* **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.** *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
- PERÁZIO, B. A. D. A. (2010). **Efeitos dos pontos axiais e centrais sobre a eficiência do delineamento composto central.** Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de Viçosa – Viçosa, 2010.
- RODRIGUES M. I.; IEMMA, A. F. **Planejamento de Experimentos e Otimização de Processos**, 2ª ed., Campinas: São Paulo, 2009.
- SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. (2007) **Systematic review studies: a guide for careful synthesis of the scientific evidence.** *Brazilian Journal of Physical Therapy*, v. 11, p. 83-89.
- SANTOS, A. S *et al.* (2023). **State of the Art of the Molecular Biology of the Interaction between Cocoa and Witches' Broom Disease: A Systematic Review.** *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5684.

SEGUNDA PARTE - ARTIGO

Tendências recentes no uso do delineamento composto central e metodologia de superfície de resposta: Uma revisão sistemática

Tendências recentes no uso de delineamento composto central e metodologia de superfície de resposta: Uma revisão sistemática

Taís Teixeira das Neves¹, Ariana Silva Santos², Paulo Henrique Sales Guimarães¹

¹Universidade Federal de Lavras – Departamento de Estatística – Lavras, MG

²Universidade Federal do Vale do São Francisco – Senhor do Bonfim, BA – Colegiado de Ciências da Natureza.

Resumo

O objetivo deste trabalho foi sistematizar a literatura publicada nos últimos cinco anos sobre a aplicação do DCC e MSR. Para isso foi elaborada uma revisão sistemática de literatura, utilizando o software *StArt (State of the Art through Systematic Review)*. Seguindo diretrizes PRISMA, as buscas foram realizadas em 3 bases de dados (*Science Direct, Scopus e Web of Science*), baseadas em critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Nas etapas de triagem e seleção foram removidos artigos duplicados, capítulos de livros, revisões e artigos incompletos. De um total de 959 artigos encontrados e examinados, 111 foram elegíveis para revisão sistemática de DCC e MSR. Os artigos selecionados destacaram que DCC e MSR são metodologias que se complementam. Os tipos de DCC mais utilizados foram rotacional (68,5%) e face centrada (20,7%). Esses delineamentos otimizaram entre 2 a 6 fatores simultaneamente, com um número de ensaios experimentais variando de 9 a 47. DCC e MSR foram aplicados em diferentes áreas do conhecimento, com destaque para área farmacêutica (formulação de medicamentos) e ambiental (remoção de contaminantes), visando reduzir os custos dos experimentos e obter respostas otimizadas para solucionar a problemática. Estatisticamente, os dados provenientes do DCC são submetidos a ANOVA que gera um modelo polinomial quadrático, empregado na criação da MSR. Um ponto crítico identificado nesta revisão é a utilização de *softwares* pagos para avaliar DCC e criar MSR. Alternativamente, o uso de *softwares* livres ou de código aberto como *R* e *Python* pode ser uma alternativa para solucionar este problema. Este trabalho contribui para o entendimento da aplicação do DCC e MSR na otimização de experimentos, oferecendo um panorama das suas vantagens e destacando a importância de alternativas acessíveis, como *softwares* de código aberto.

Palavras-chave: Estatística experimental, DCC, MSR, Otimização de experimentos.

1 Introdução

A metodologia de superfície de resposta (MSR), inicialmente desenvolvida e descrita por Box e Wilson (1951), é uma coleção de métodos estatísticos e matemáticos úteis para modelar problemas em que diversas variáveis independentes influenciam uma variável resposta dependente, com o objetivo explícito de otimizar essa resposta, mesmo na presença de interações complexas (Chakraborty *et al.*, 2012; Sharma *et al.*, 2012).

Para criar superfícies de respostas, o delineamento composto central (DCC) é comumente utilizado. O DCC é um dos mais importantes e eficientes designs experimentais utilizado para determinar superfícies de resposta e tem sido empregado na otimização de processos, pois exige um número menor de experimentos, ao mesmo tempo em que fornece bons resultados (Akyuz *et al.*, 2016).

DCC é um *design* experimental formado por três grupos de pontos: (1) pontos de design fatorial ou fatorial fracionário de dois níveis (2^k), consistindo em combinações possíveis de níveis +1 e -1 dos fatores; (2) pontos axiais $2k$ (às vezes chamados de pontos estrela) fixados axialmente a uma distância α do centro para gerar termos quadráticos; (3) pontos centrais que representam termos replicados. Os pontos centrais fornecem uma estimativa boa e independente do erro experimental (Asghar *et al.*, 2014).

De acordo com Mateus *et al* (2001), o valor de α é responsável pela particularidade de cada DCC. A depender do valor de α o DCC pode ser esférico, ortogonal, rotacional ou de face centrada.

Os resultados experimentais obtidos a partir do DCC são analisados, através de *softwares*, usando o procedimento de regressão de superfície de resposta do sistema de análise estatística. A correlação entre respostas e variáveis independentes é obtida ajustando-as em equações polinomiais de segunda ordem (Asghar *et al.*, 2014).

Devido as diversas vantagens, como menor número de experimentos e consequente redução de custos e tempo, o DCC vêm sendo bastante empregado em diversas áreas com o objetivo de otimizar diferentes processos, como por exemplo na formulação de medicamentos, alimentos e outros produtos (Alismaeel *et al.*, 2022), no desenvolvimento de técnicas para remoção e/ou detecção de poluentes (Mirzaei *et al.*, 2023), otimização de fatores que interferem no controle biológico (Neves *et al*, 2021), entre outros.

Mesmo com as vantagens citadas anteriormente, o uso inadequado desses delineamentos, seguindo “metodologias prontas”, como receita de bolo, tem sido a inquietação para o desenvolvimento desta pesquisa. Entender como estas metodologias têm sido aplicadas na atualidade será útil para possíveis intervenções com viés estatístico, visando simplificar a utilização por pesquisadores de diferentes áreas. Nesse sentido, uma revisão sistemática auxiliará na busca destes dados.

Revisões sistemáticas de literatura são análises que reúnem e avaliam criticamente dados compilados de investigações científicas publicadas anteriormente, sobre um tópico particular (Soares *et al.*, 2021). As revisões sistemáticas são amplamente utilizadas na medicina, sendo este o primeiro campo a consolidar o uso desse método a partir do século XVIII. Desde então, revisões sistemáticas têm sido publicadas em praticamente todas as áreas acadêmicas, inclusive nas ciências biológicas e exatas (Santos *et al.*, 2023; Lopes *et al.*, 2023; Ferreira *et al.*, 2023; Maybury *et al.*, 2022; Al Akasheh *et al.*, 2023).

Esta revisão sistemática sintetiza a literatura relevante publicada nos últimos 5 anos que utilizou DCC e MSR como metodologia para otimização de experimentos e busca entender como está sendo essa utilização, em quais áreas do conhecimento, assim como quais lacunas ainda precisam ser preenchidas.

2 Metodologia

A revisão sistemática foi realizada utilizando o software *StArt (State of the Art through Systematic Review)*, versão Beta 3.0.3, desenvolvido na Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), disponível em http://lapes.dc.ufscar.br/tools/start_tool e seguiu as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) onde envolve três etapas fundamentais: Planejamento, Execução e Sumarização.

2.1 Planejamento

Nesta etapa, foi elaborado e discutido em grupo um protocolo. O protocolo (Anexo I) apresentou as informações básicas para nortear a revisão, como título do artigo, autores, objetivo, palavras-chave, *string* de busca, questões de pesquisa, fontes de pesquisa, critérios de inclusão/exclusão, seleção da base de dados e definição do tipo de estudo. Para atender aos objetivos da Revisão Sistemática foram formuladas 08 perguntas de pesquisas (Tabela 1) baseadas nas estratégias PICOS (Santos et al. 2007) (Tabela 2) afim de reduzir quaisquer vieses.

Tabela 1. Questões de pesquisas elaboradas para a Revisão Sistemática.

Questões

1. O DCC deve ser sempre utilizado de forma combinada com a MSR?
 2. Qual o impacto de usar ou não o DCC combinado a MSR?
 3. Quais tipos de dados são analisados com esses métodos?
 4. Quais etapas são necessárias para o uso de DCC e MSR?
 5. Qual teoria matemática e estatística alimenta o DCC e MSR?
 6. Qual tipo de DCC é mais utilizado?
 7. Quais são as áreas de conhecimento de publicação sobre DCC e MSR?
 8. Quais *softwares* são utilizados para avaliar o DCC e criar MSR?
-

Tabela 2. Descrição da estratégia PICOS utilizada na elaboração das perguntas da Revisão Sistemática.

Acrônimo	Definição	Componentes da questão
P	Population	DCC e MSR
I	Intervention	Descrever a utilização de DCC e MSR como metodologia para otimizar experimentos.
C	Comparison	A eficiência do DCC associado a MSR no âmbito estatístico
O	Outcome	Descrição dos métodos DCC aliado a MSR e suas aplicações em estudos experimentais.
S	Type of study	Revisão de estudos científicos experimentais

2.2 Execução

Nesta etapa, foi realizada busca de estudos utilizando a *string* de busca selecionada (“Design of experiments” or DOE and “Analysis of Experimental data” and RSM or “Response surface methodology” and CCD or “central composite design”), nas bases de dados *Scielo*, *Scopus* e *Web of Science*. Os conectores booleanos “OR” e “AND” foram utilizados na *string* para agrupar palavras-chave sinônimas e termos principais. Os arquivos selecionados foram importados no formato BIBTEX para o programa *StArt*.

No programa *StArt* (v. Beta 3.0.3), foi feita a seleção automatizada a partir da leitura de títulos e resumos, utilizando os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no protocolo, para categorizar os estudos como aceitos ou rejeitados e excluir duplicatas. Após a primeira seleção os estudos elegíveis foram exportados para uma planilha dinâmica do Excel para a leitura

completa dos estudos, extração e sumarização dos dados que contemplaram as perguntas da Revisão Sistemática

Os estudos foram considerados aceitos quando atenderam a um ou mais critérios de inclusão e estes foram lidos na íntegra para extração dos dados. Esse processo consistiu na extração e síntese dos dados que responderam às questões da revisão. Nessa fase foi possível excluir estudos que, após leitura completa, atenderam a pelo menos um critério de exclusão.

2.3 Sumarização

Os dados extraídos nessa fase foram sumarizados em figuras e tabelas com auxílio do *software R*, utilizando os pacotes *Bibliometrix* e *ggplot2*.

3 Resultados e Discussões

3.1 Indicadores bibliométricos

Nesta revisão, reportamos um número significativo de artigos que utilizaram delineamento composto central, como parte metodológica na otimização de experimentos nos últimos 5 anos. Na Figura 1 é possível observar o fluxograma que resume a etapa de execução, preconizada pelas diretrizes PRISMA. Ao seguir os parâmetros PRISMA, garantimos que não há riscos de vieses nesta revisão, portanto os resultados aqui apresentados possuem reprodutibilidade e confiabilidade.

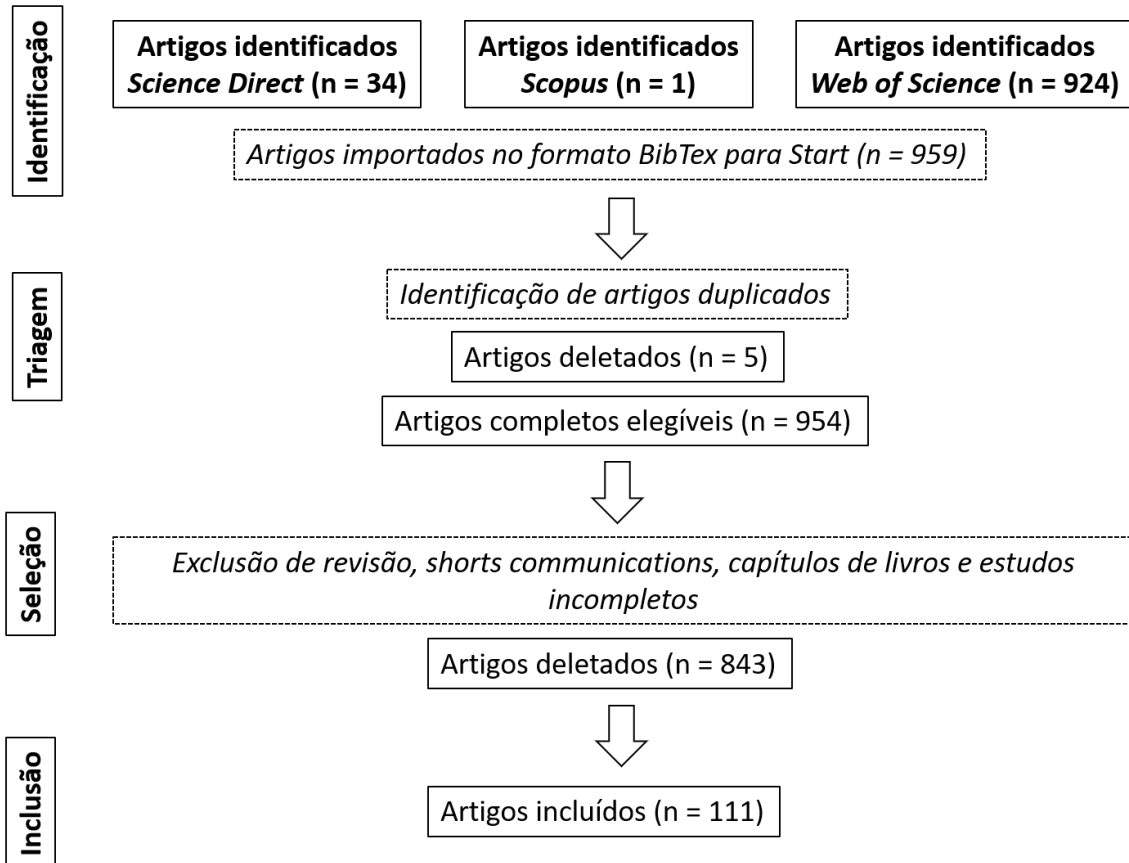


Figura 1. Fluxograma com identificação e seleção de estudos relacionados a utilização de delineamento composto central – DCC e metodologia de superfície de resposta – MSR, de acordo com os parâmetros PRISMA. n: número de estudos.

As buscas em bases de dados eletrônicas resultaram na identificação de 954 artigos, publicados entre janeiro de 2020 e junho de 2024. A base *Web of Science* contribuiu com o maior número para esta revisão sistemática, correspondendo a 924 artigos, ou 97% do total. *Science Direct* contribuiu com 34 artigos, seguido pelo *Scopus* (1). Embora os artigos tenham sido selecionados usando a *string* de busca, previamente estabelecida, a maioria foi posteriormente excluída do estudo, pois não estavam relacionadas ao tópico e/ou se enquadravam nos critérios de exclusão.

Durante a etapa de triagem, com auxílio do *software Start*, 5 artigos duplicados foram deletados. Na sequência, foi realizada leitura do título e resumo, onde 843 artigos que não atendiam aos critérios de inclusão, ou que possuíam algum critério de exclusão foram rejeitados. Os 111 artigos que atenderam aos critérios propostos foram incluídos para a revisão sistemática.

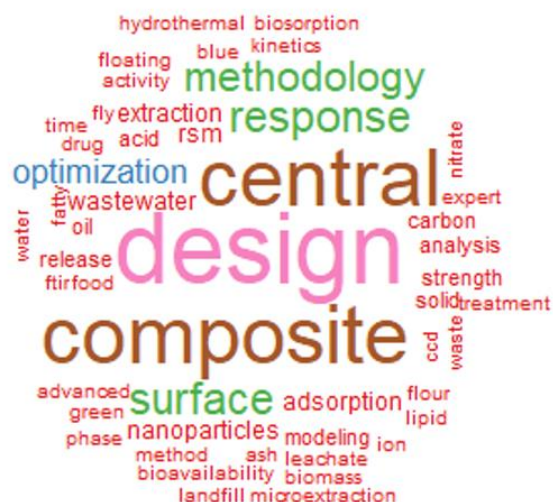


Figura 2. Nuvem de palavras, com as palavras-chave mais citadas nos artigos.

Uma nuvem de palavras foi gerada com base na frequência de palavras-chave dos artigos selecionados (Figura 2). As maiores frequências de palavras-chave nos artigos foram observadas para “*composite central design*” (designer composto central), “*surface response methodology*” (metodologia de superfície de resposta) e *optimization* (otimização). Isso demonstra que os artigos recuperados estão de fato relacionados com o objetivo desta revisão.

Entre janeiro de 2020 e junho de 2024, o número de artigos publicados com a temática DCC sofreu algumas variações (Figura 3A). Inicialmente, o número de publicações era crescente, com pico de 30 artigos publicados no ano de 2022, logo após, houve um decréscimo desse número. Essa queda no ano de 2024 pode ser reflexo do menor período de tempo em que abrangeu a coleta dos artigos para o referido ano (apenas os primeiros 6 meses do ano).

Países do continente asiático contribuíram com maior quantidade de trabalhos que foram incluídos nesta revisão sistemática (Figura 3B), com destaque para Índia (22%), Iran (18%) e Turquia (10%).

A partir dos dados bibliométricos, foi possível sistematizar os principais jornais, onde grande parte dos artigos sobre ou com DCC e MSR foram publicados. Os jornais foram agrupados em 3 diferentes áreas de conhecimentos: ambiental, farmácia e química. A Figura 3C mostra o top 10 desses jornais.

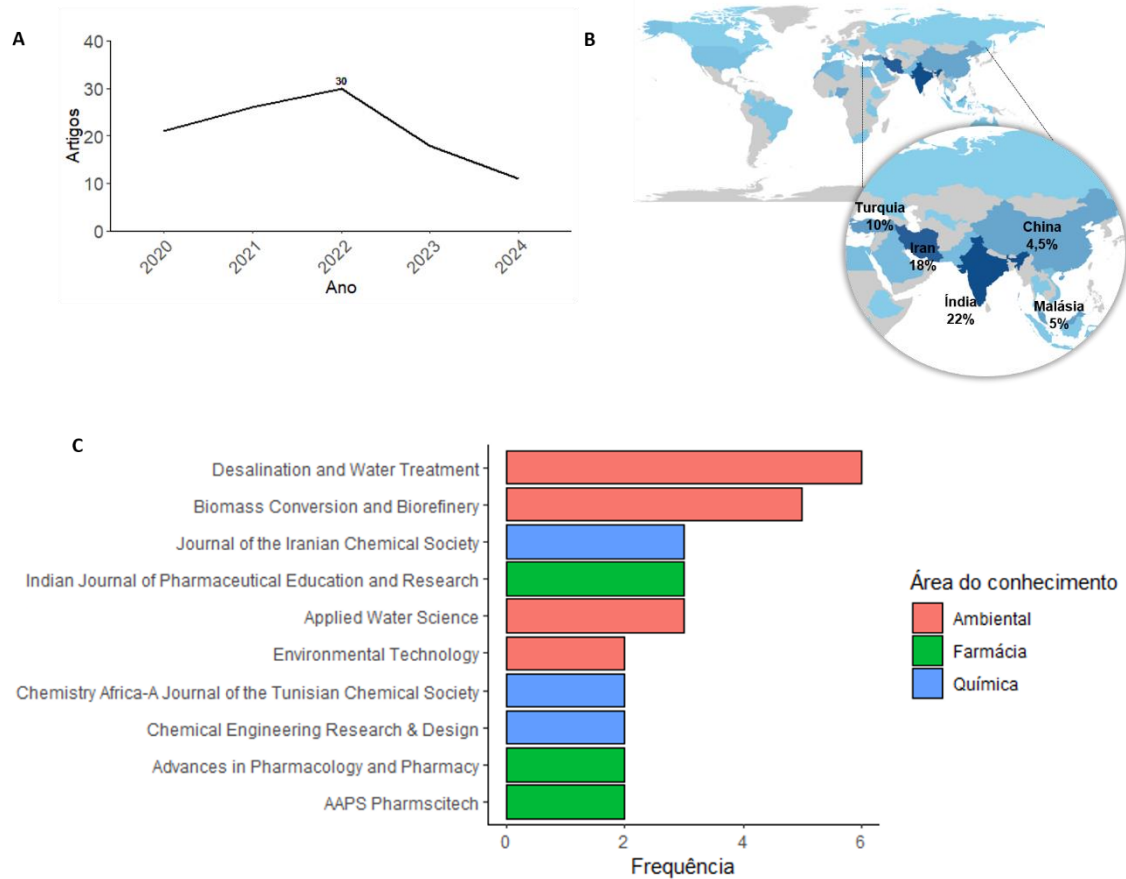


Figura 3. Indicadores bibliométricos dos estudos selecionados. **A)** Freqüência de publicação por ano. **B)** Freqüência de estudos por país. **C)** Os 10 jornais com maior freqüência de publicação por área de conhecimento.

O continente asiático é o mais populoso do mundo. Com a rápida industrialização e urbanização de países desse continente, o desafio do aumento de contaminantes emergentes no meio ambiente, incluindo o ciclo da água, tornou-se mais pronunciado. Devido a essa problemática, os pesquisadores dos países asiáticos, particularmente nas áreas ambiental e de saúde pública, devem priorizar o desenvolvimento de pesquisas nesta área (Nathanael et al., 2024). Isso justifica o maior número de artigos publicados neste continente em revistas das áreas ambiental, farmácia e química.

3.2 Caracterização do DCC e MSR

Com relação a metodologia, verificou-se que 95% dos artigos utilizaram o DCC de forma combinada com MSR (Figura 4A). Ao contrário do método de otimização “uma variável por vez”, os efeitos interativos das variáveis independentes na resposta podem ser efetivamente investigados pela estratégia de otimização simultânea (Borazjani *et al.*, 2020). Nesse sentido,

DCC juntamente com MSR, é uma boa alternativa para otimização, além de contribuir para redução do tempo de trabalho e número de experimentos.

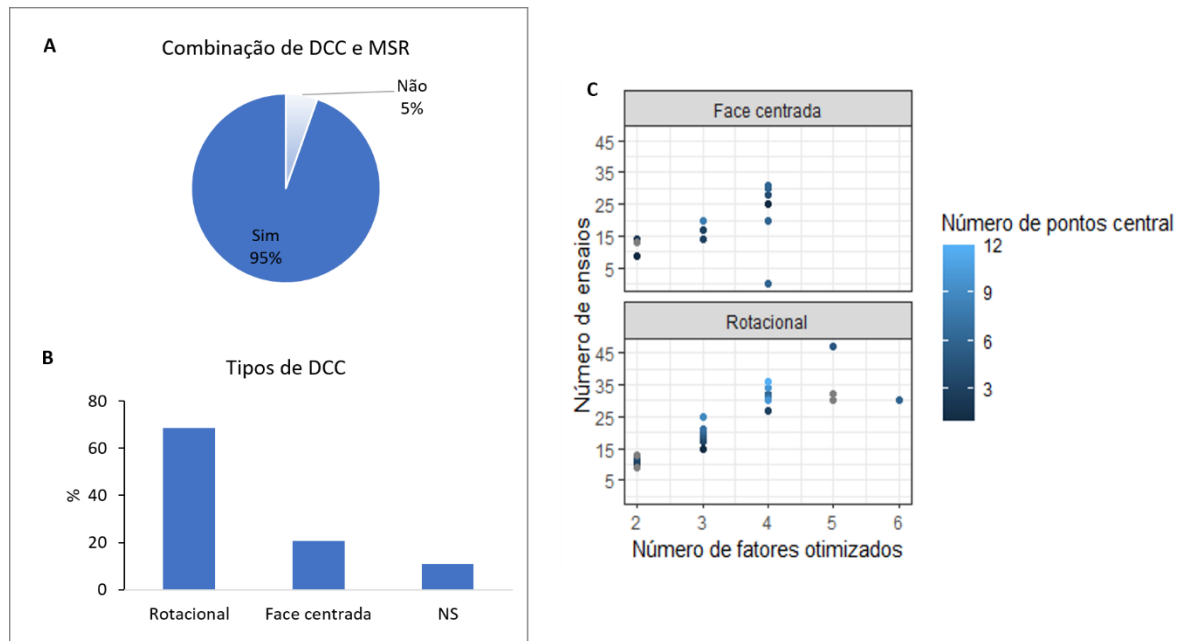


Figura 4. Caracterização da utilização do DCC e MSR. **A)** Combinação de DCC e MSR. **B)** Tipos de DCC, citados nos artigos. **C)** Número de fatores otimizados, ensaios e pontos central em cada tipo de DCC. NS – Não especificado.

Os tipos de DCC mais utilizados foram: rotacional (68,5%) e face centrada (20,7%). Outros 10,8% dos artigos não especificaram o tipo de DCC (Figura 4B). A diferença entre DCC de face centrada e rotacional está no valor de alfa (α) que é responsável pela parte axial do delineamento. No DCC de face centrada o valor de $\alpha=1$ e, portanto, as variáveis independentes terão apenas 3 níveis (-1, 0, +1). Enquanto no DCC rotacional os fatores terão 5 níveis ($-\alpha, -1, 0, +1, +\alpha$), pois $\alpha \neq 1$. Isso significa que o DCC rotacional analisa uma região mais ampla das variáveis, em busca da melhor condição para a resposta.

Na Figura 4C é possível observar a relação entre o número de fatores otimizados, número de ensaios e pontos central em cada tipo de DCC. O número de fatores otimizados variou de 2 a 4 para o DCC de face centrada e de 2 a 6 no DCC rotacional. O número de ensaios variou de 9 a 47 e 9 a 31 para DCC rotacional e de face centrada, respectivamente. Quanto maior o número de pontos centrais, maior foi o número de ensaios.

Uma vantagem do DCC é o número de fatores independentes e respostas que podem ser otimizados ao mesmo tempo, com menor número de unidades experimentais comparado ao

fatorial completo. Aqui observamos que os artigos otimizaram no mínimo 2 e máximo 6 fatores simultaneamente, sendo necessários entre 9 e 47 ensaios apenas. Em um fatorial completo para avaliar 6 fatores, seriam necessários pelo menos 108 ensaios (contando com 3 repetições, obrigatórias para estimar os erros). No DCC, somente o ponto central precisa ser repetido para estimativa dos erros experimentais.

As etapas metodológicas de *screening* e validação são importantes na aplicação de DCC. Verificamos que, 76% dos artigos não realizaram nenhuma etapa de seleção inicial (*screening*) dos fatores a serem otimizados. Com relação a etapa de validação, 64% dos artigos validaram as condições otimizadas.

A etapa de *screening* ou seleção inicial é útil para selecionar as variáveis independentes que mais influenciam na resposta e desta forma evitar a realização de testes com variáveis que não interfiram de forma significativa no experimento. Existem métodos, como o *Plackett-Burman* para fazer essa seleção ou o pesquisador também pode buscar informações na literatura. Nesta revisão sistemática, a grande maioria dos artigos (76%) não informaram ter realizado esta etapa inicial, o que pode ter influenciado no processo de otimização.

A etapa de validação deve ocorrer após a identificação do(s) ponto(s) ótimo(s) para maximizar ou minimizar o resultado. Nesta etapa a melhor condição deve ser testada e confirmada para validar o experimento. Uma grande parte dos artigos desta revisão não validaram o experimento e isso pode ser um problema, porque os autores ao indicarem uma condição otimizada que não foi validada, pode induzir outros pesquisadores a utilizarem essas condições e não obterem o resultado esperado.

3.3 Dados analisados com DCC e MSR

Os tipos de dados analisados com DCC e MSR foram agrupados em 9 áreas de conhecimento e 10 categorias (Figura 5). A área Ambiental agrupou o maior número de artigos, que foram categorizados como degradação/remoção de contaminantes e tratamento de águas residuais. Na área de Farmácia, os artigos abordaram a formulação de medicamentos, extração de compostos e biossíntese de nanopartículas. O desenvolvimento de métodos analíticos e degradação de contaminantes foram os destaques na área de Química. A categoria produção de concreto e argamassa foi observada apenas para a área de Engenharia, especificamente Engenharia Civil.

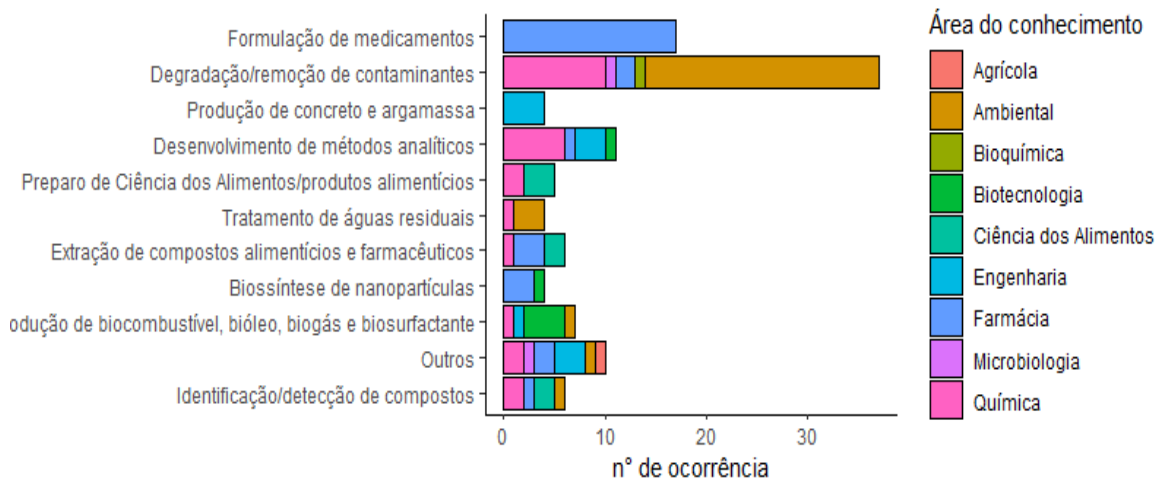


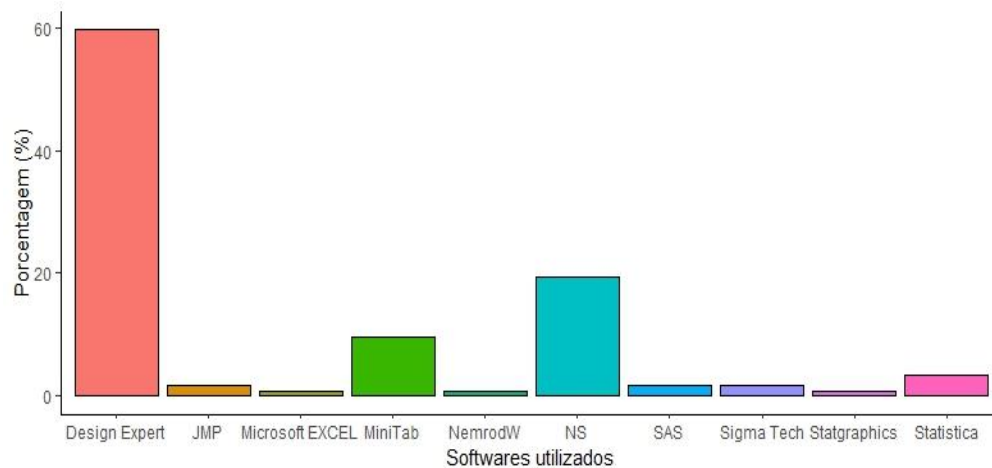
Figura 5. Tipos de dados analisados em diferentes áreas do conhecimento.

Na área ambiental, o DCC foi empregado com intuito de otimizar variáveis como temperatura, pH, concentração do contaminante, tamanho das partículas, entre outros, para remoção de poluentes ambientais, como metais pesados (mercúrio, cobre, cádmio) provenientes de atividades de mineração, corantes utilizados nas indústrias têxteis, resíduos de medicamentos, pesticidas e outros contaminantes provenientes de atividade agrícola.

Na área farmacêutica, DCC e MSR foram empregados basicamente na otimização da concentração de compostos para formulação e forma de entrega (cápsulas, gel, suspensão oral) de medicamentos. Além disso, para área farmacêutica DCC e MSR visam reduzir tempo e os custos dos testes, pois os compostos envolvidos na fabricação dos medicamentos possuem custos elevados (Patil *et al.*, 2022).

Na área de química, o DCC foi empregado com o intuito de otimizar parâmetros, como o tempo e velocidade de agitação, temperatura, tipo de solvente, entre outros, para extração de compostos, desenvolvimento de métodos analíticos, identificação/detecção de substâncias. Para além de reduzir custo e tempo, DCC e MSR fornece informações sobre a significância dos parâmetros individualmente (efeito principal do fator) e as interações entre eles, que influenciam no resultado (Mokhtar *et al.*, 2023).

Diferentes *softwares* foram utilizados para avaliar DCC e criar a MSR, sendo 5 citados (Figura 6), dos quais *Design Expert* apresentou maior porcentagem de citação, aproximadamente 60% dos artigos. Quase 20% dos artigos não informaram o *software* utilizado.



Figura

6. Softwares utilizados para avaliar DCC e criar MSR. NS – Não especificado.

Com exceção do Microsoft Excel, os demais *softwares* citados não possuem versão gratuita. E isso é um ponto crítico identificado nesta revisão, que é a utilização de *softwares* pagos para avaliar DCC e criar MSR. Alternativamente, o uso de *softwares* livres ou de código aberto como *R* e *Python* pode ser uma alternativa para solucionar este problema.

Teoria estatística e/ou matemática que foram citadas nos artigos analisados se baseiam em análise de variância (ANOVA), a partir da qual é gerada uma equação polinomial quadrática que é utilizada para criação da superfície de resposta, sendo possível estabelecer a região ótima para maximizar ou minimizar determinada resposta.

Conclusões

Esta revisão apresenta o estado da arte dos últimos 5 anos sobre a utilização de DCC e MSR e possibilitou uma visão abrangente das tendências e lacunas na aplicação dessas metodologias, facilitando futuras pesquisas e práticas. As aplicações de DCC e MSR permitiram otimizar processos em farmácia e ambiental, resultando em menor custo e maior eficiência em soluções práticas. Um dos principais desafios identificados foi a dependência de softwares pagos, sugerindo a necessidade de investir em soluções de código aberto, como *R* e *Python*, para democratizar o uso dessas metodologias.

Referências

Adedeji, J. A., Tetteh, E. K., Amo-Duodu, G., Armah, E. K., Rathilal, S., & Chetty, M. (2022). Central Composite Design Optimisation of Banana Peels/Magnetite for Anaerobic Biogas Production from Wastewater. *Applied Sciences*, 12(23), 12037.

AitAli, S., Ziani, S., Yahiaoui, I., Brahmi, A., Boudrahem, F., & Aissani-Benissad, F. (2023). Application of central composite design and response surface methodology for the

study of extraction of gentian violet dye in aqueous solution by polystyrene membrane modified with oleic acid. *Environmental Progress & Sustainable Energy*, 42(6), e14200.

Akouz, A., Hasib, A., Fernández-Trujillo, J. P., Elbatal, H., Elkacmi, R., & Boulli, A. (2023). Optimization of Carob (*Ceratonia siliqua* L.) Pulp Powder Roasting to Improve Its Quality by Using Central Composite Design. *Food and Bioprocess Technology*, 16(6), 1292-1302.

Ali, M., Khan, M. I., Masood, F., Alsulami, B. T., Bouallegue, B., Nawaz, R., & Fediuk, R. (2022, December). Central composite design application in the optimization of the effect of waste foundry sand on concrete properties using RSM. In *Structures* (Vol. 46, pp. 1581-1594). Elsevier.

Alismaeel, Z. T., Abbar, A. H., & Saeed, O. F. (2022). Application of central composite design approach for optimisation of zinc removal from aqueous solution using a Flow-by fixed bed bioelectrochemical reactor. *Separation and Purification Technology*, 287, 120510.

Amin, I. S., Neysari, A. N., Althomali, R. H., Musad Saleh, E. A., Baymakov, S., Radie Alawady, A. H., ... & Juyal, A. (2023). Development of microextraction methods for the determination of sulfamethoxazole in water and biological samples: modelling, optimization and verification by central composite design. *Frontiers in Environmental Science*, 11, 1242730.

Aouan, B., El Alouani, M., Alehyen, S., Fadil, M., Saufi, H., Laghzizil, A., ... & Nunzi, J. M. (2024). Application of central composite design for optimisation of the development of metakaolin based geopolymer as adsorbent for water treatment. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 104(11), 2623-2641.

Arshad, Y. M., Rashid, A., Gul, H., Ahmad, A. S., & Jabbar, F. (2022). Optimization of acid-assisted extraction of pectin from banana (*Musa Acuminata*) peels by central composite design. *Glob. NEST J*, 24, 752-756.

Asghar A, Abdul Raman AA, Daud WM. A comparison of central composite design and Taguchi method for optimizing Fenton process. *Scientific World Journal*. 2014;2014:869120. doi: 10.1155/2014/869120. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25258741; PMCID: PMC4167450.

Basturk, I., Varank, G., Murat-Hocaoglu, S., Yazici-Guvenc, S., Oktem-Olgun, E. E., & Canli, O. (2021). Characterization and treatment of medical laboratory wastewater by ozonation: optimization of toxicity removal by central composite design. *Ozone: Science & Engineering*, 43(3), 213-227.

Bayuo, J., Rwiza, M. J., & Mtei, K. M. (2024). Optimization of divalent mercury removal from synthetic wastewater using desirability function in central composite design of response surface methodology. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*, 22(1), 209-227.

Bertolo, M. R. V., Dias, L. D., de Oliveira Filho, J. G., Alves, F., Marangon, C. A., Martins, V. D. C. A., ... & Junior, S. B. (2022). Central composite design optimization of active

and physical properties of food packaging films based on chitosan/gelatin/pomegranate peel extract. *Food Packaging and Shelf Life*, 34, 100986.

Borazjani, M., Bahram, M. & Banabazi, M.H. A comparative study on the optimization of the fatty acids pretreatment parameters using central composite design with response surface methodology. *J IRAN CHEM SOC* 17, 2877–2883 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13738-020-01967-2>

Bouaouinea, O., Ihsanneb, B., Delmona, C., Louveta, F., & Khalilc, F. (2022). Optimization of coagulation–flocculation process conditions using the central composite design for pretreatment of Moroccan landfill leachate. *Desalination and Water Treatment*, 257, 150-157.

Bouyakhass, R., Souabi, S., Rifi, S. K., Bouaouda, S., Taleb, A., Madinzi, A., ... & Anouzla, A. (2023). Applicability of central composite design and response surface methodology for optimizing treatment of landfill leachate using coagulation-flocculation. *Chemical Engineering Research and Design*, 197, 669-684.

Bozorgzadeh, E., Shariati, S., & Esmaeilnejad, A. (2020). Central composite design for optimizing hollow fiber liquid phase microextraction of carbamazepine from aqueous and biological samples. *Journal of Analytical Chemistry*, 75, 154-160.

Chaker, H., Attar, A. E., Djennas, M., & Fourmentin, S. (2021). A statistical modeling-optimization approach for efficiency photocatalytic degradation of textile azo dye using cerium-doped mesoporous ZnO: a central composite design in response surface methodology. *Chemical Engineering Research and Design*, 171, 198-212.

Charoenying, T., Patrojanasophon, P., Ngawhirunpat, T., Rojanarata, T., Akkaramongkolporn, P., & Opanasopit, P. (2021). Design and optimization of 3D-printed gastroretentive floating devices by central composite design. *AAPS PharmSciTech*, 22, 1-8.

Chiedu, O. C., Ovuoraye, P. E., Igwegbe, C. A., Tahir, M. A., Okeke, J. A., Egwuatu, C., ... & Onyechi, P. C. (2024). Central composite design optimization of the extraction and transesterification of tiger nut seed oil to biodiesel. *Process Integration and Optimization for Sustainability*, 8(2), 503-521.

Chinthajjala, H., Ahad, H. A., Srinivasa, S. K., Yaparla, S. R., Buddadasari, S., Hassan, J. A., & Pullaganti, S. S. (2023). Central Composite Design Assisted Formulation Development and Optimization of Gastroretentive Floating Tablets of Dextromethorphan Hydrobromide. *Ind J Pharm Edu Res*, 57(4), 983-92.

Czyrski, A., & Jarzębski, H. (2020). Response surface methodology as a useful tool for evaluation of the recovery of the fluoroquinolones from plasma—The study on applicability of box-behnken design, central composite design and doehlert design. *Processes*, 8(4), 473.

Dalkıran, B. (2020). Amperometric determination of heavy metal using an HRP inhibition biosensor based on ITO nanoparticles-ruthenium (III) hexamine trichloride composite: Central composite design optimization. *Bioelectrochemistry*, 135, 107569.

Dibene, K., Yahiaoui, I., Aitali, S., Khenniche, L., Amrane, A., & Aissani-Benissad, F. (2021). Central composite design applied to paracetamol degradation by heat-activated peroxydisulfate oxidation process and its relevance as a pretreatment prior to a biological treatment. *Environmental Technology*, 42(6), 905-913.

Du, S., Ge, X., & Zhao, Q. (2022). Central composite design-based development of eco-efficient high-volume fly ash mortar. *Construction and Building Materials*, 358, 129411.

Effendy, M. N., Nurhasanah, S., & Widyasanti, A. (2023). Optimization of drying parameters for desiccated coconut powder using central composite design. *INMATEH-Agricultural Engineering*, 70(2).

Elik, A. (2022). Application of central composite design in parameters optimization of nano-structured supramolecular solvent based on liquid-liquid microextraction for determination of total lead in food, vegetables, grilled meat products, and water samples. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 29, 100801.

El-Sesy, M. E., & Ibrahim, S. S. (2021). Application of central composite design approach for optimization nitrate removal from aqueous solution by immobilized *Pseudomonas putida*. *Water Science and Technology*, 83(12), 2931-2946.

Fazaeli, R., & Fard, N. E. (2020). Desulfurization of gasoline fuel via photocatalytic oxidation/adsorption using NaX zeolite-based under mild conditions: Process optimization by central composite design. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 93(7), 973-982.

Fiorini, D., Scortichini, S., Bonacucina, G., Greco, N. G., Mazzara, E., Petrelli, R., ... & Cespi, M. (2020). Cannabidiol-enriched hemp essential oil obtained by an optimized microwave-assisted extraction using a central composite design. *Industrial Crops and Products*, 154, 112688.

Gangolu, J., Balaiiah, S., Nandi, S., & Roy, H. (2022). Optimization and quest of HPMC loaded stavudine controlled release dosage development by central composite design utilizing reduced factorial screening technique. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58, e201144.

Gangurde, P. K., Bhaskaran, N. A., Verma, R., Jose, J., & Kumar, L. (2020). Analytical method development using central composite design for estimation of lamotrigine in lipid nanoformulation. *Tablet*, 8(4).

García, I. S., Otálora, C. A. O., Vargas, C. A. P., & Gómez, J. A. M. (2021). Assessment of hydrothermal parameters on alkaline activation of fly ashes using a central composite design. *Journal of Metals, Materials and Minerals*, 31(2), 54-61.

Gopinath Subramaniyan , Rajesh Pavan Ampapuram , Ramakrishnan Subburaya Rajendran , Padamala Ramakrishna Reddy (2022). A Metronidazole-Modeled Central Composite Design Strategy for *Plantago ovata* Seed Mucilage-Supported Floating Microspheres for *Helicobacter pylori* Eradication. *Advances in Pharmacology and Pharmacy*, 10(4), 309 - 317. DOI: 10.13189/app.2022.100408.

Görmez, F., Görmez, Ö., Yabalak, E., & Gözmen, B. (2020). Application of the central composite design to mineralization of olive mill wastewater by the electro/FeII/persulfate oxidation method. *SN Applied Sciences*, 2, 1-11.

Grewal, I. K., Singh, S., Arora, S., & Sharma, N. (2021). Application of central composite design for development and optimization of eflornithine hydrochloride-loaded sustained release solid lipid microparticles. *Biointerface Res. Appl. Chem*, 112, 618-637.

Hashemi, H., Bahrami, S., Emadi, Z., Shariatipor, H., & Nozari, M. (2021). Optimization of ammonium adsorption from landfill leachate using montmorillonite/hematite nanocomposite: Response surface method based on central composite design. *Desalin. Water Treat*, 232, 39-54.

Imoro, A. Z., Owiredu, R. A., Osarenotor, O., Acheampong, N. A., Duwiejuah, A. B., & Mensah, M. (2022). Optimisation of chemical oxygen demand removal from animal house wastewater using central composite design. *Applied Water Science*, 12(12), 275.

Iro, U. I., Alaneme, G. U., Attah, I. C., Ganasen, N., Duru, S. C., & Olaiya, B. C. (2024). Optimization of cassava peel ash concrete using central composite design method. *Scientific Reports*, 14(1), 7901.

İsayev, İ., Demir, Ö., Gök, A., & Kırbaşlar, Ş. İ. (2022). Central composite design optimized adsorptive removal of cis, cis-muonic acid by weak basic anion exchangers and activated Carbon. *Biomass Conversion and Biorefinery*, 1-15.

Issa, M. A., Zentou, H., Jabbar, Z. H., Abidin, Z. Z., Harun, H., Halim, N. A. A., ... & Pudza, M. Y. (2022). Ecofriendly adsorption and sensitive detection of Hg (II) by biomass-derived nitrogen-doped carbon dots: process modelling using central composite design. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(57), 86859-86872.

Kalkan, O., Topkafa, M., & Kara, H. (2021). Determination of effect of some parameters on formation of 2-monochloropropanediol, 3-monochloropropanediol and glycidyl esters in the frying process with sunflower oil, by using central composite design. *Journal of Food Composition and Analysis*, 96, 103681.

Kariim, I., Waidi, Y. O., Swai, H., & Kivevele, T. (2023). Catalytic hydrothermal liquefaction of orange peels into biocrude: An optimization approach by central composite design. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 173, 106032.

Karyab, H., Hamidi, Z., Ghotbinia, F., Khani, Z. M., & Nazeri, N. (2023). Application of the central composite design and response surface methodology for optimization of reactive color removal from aqueous solutions using dicyandiamide-formaldehyde resin modified by ammonium chloride. *Desalination and Water Treatment*, 308, 217-228.

Kashimalla, M., Suraboyina, S., Dubbaka, V., & Polumati, A. (2021). Optimisation of a catalytic hydrothermal liquefaction process using central composite design for yield improvement of bio-oil. *Biomass Conversion and Biorefinery*, 1-13.

Kaya Özdemir, D. (2023). Optimisation of composite asphalt mixture involving glass fibre and nano clay based on central composite design. *International Journal of Pavement Engineering*, 24(1), 2218528.

Kerckhoffs, H., & Zhang, L. (2021). Application of central composite design on assessment and optimization of ammonium/nitrate and potassium for hydroponically grown radish (*Raphanus sativus*). *Scientia Horticulturae*, 286, 110205.

Kumar, G., Virmani, T., Pathak, K., Kamaly, O. A., & Saleh, A. (2022). Central composite design implemented azilsartan medoxomil loaded nanoemulsion to improve its aqueous solubility and intestinal permeability: in vitro and ex vivo evaluation. *Pharmaceuticals*, 15(11), 1343.

Lacene Necer, I., Oukebdane, K., & Didi, M. A. (2024). Central composite design optimization study of the sorption of Bemacid blue Anthraquinone dye by Fe₃O₄-bentonite from a cupric medium. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 104(9), 1994-2013.

Lazli, W., & Hellal, A. (2020). Biosorption of phenol by modified dead leaves of *Posidonia oceanica* immobilized in calcium alginate beads: Optimal experimental parameters using central composite design. *Water SA*, 46(2), 322-329.

Leili, M., Khorram, N. S., Godini, K., Azarian, G., Moussavi, R., & Peykhoshian, A. (2020). Application of central composite design (CCD) for optimization of cephalixin antibiotic removal using electro-oxidation process. *Journal of Molecular Liquids*, 313, 113556.

Lin, Y. W., Lee, W. H., & Lin, K. L. (2023). Optimal synthesis of zeolite materials for humidity control from recycled industrial waste: central composite design. *Materials Today Sustainability*, 23, 100417.

Liu H, Lu Y, Li Y, Wang X. A bionic noise reduction strategy on the trailing edge of NACA0018 based on the central composite design method. *International Journal of Aeroacoustics*. 2021;20(3-4):317-344. doi:10.1177/1475472X211003305

Mahajan, H. S., & Patil, P. H. (2020). Central composite design-based optimization of lopinavir vitamin E-TPGS micelle: In vitro characterization and in vivo pharmacokinetic study. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 194, 111149.

Malkoc, S., Anagun, A.S. & Deniz, N. A Novel Sustainable Biosorbent (*Ulocladium Consortiale*) Proposal with Central Composite Design to Reduce Water Pollution. *Iran J Sci Technol Trans Sci* 45, 1131–1141 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40995-021-01100-9>

Mateus, N. B., Barbin, D., Conagin, A. (2001). Viabilidade de uso do delineamento composto central. *Acta Scientiarum. Technology*, 23, 1537-1546.

Mishra, R., Jain, N., Kaul, S., & Nagaich, U. (2023). Central composite design-based optimization, fabrication, and pharmacodynamic assessment of sulfasalazine-loaded lipoidal nanoparticle-based hydrogel for the management of rheumatoid arthritis. *Drug Delivery and Translational Research*, 13(4), 994-1011.

Mohd Zahri, N. A., Md Jamil, S. N. A., Abdullah, L. C., Jia Huey, S., Nourouzi Mobarekeh, M., Mohd Rapeia, N. S., & Shean Yaw, T. C. (2021). Central composite design of heavy metal removal using polymer adsorbent. *Journal of Applied Water Engineering and Research*, 9(2), 133-146.

Mojaver, P., Hasanzadeh, R., Chitsaz, A., Azdast, T., & Mojaver, M. (2024). Tri-objective central composite design optimization of co-gasification of eucalyptus biomass and polypropylene waste. *Biomass Conversion and Biorefinery*, 14(4), 4829-4841.

Mokhtar, N. A. I. M., Ashari, S. E., & Zawawi, R. M. (2023). Optimization of a lipase/reduced graphene oxide/metal–organic framework electrode using a central composite design-response surface methodology approach. *RSC advances*, 13(20), 13493-13504.

Moutaoukil, G., Alehyen, S., Sobrados, I., Fadil, M., & Taibi, M. (2021). Optimization of compressive strength of fly ash-based geopolymers using central composite design. *Bulletin of Materials Science*, 44(2), 138.

Mutar, R. F., & Saleh, M. A. (2022). Optimization of arsenic ions adsorption and removal from hospitals wastewater by nano-bentonite using central composite design. *Materials Today: Proceedings*, 60, 1248-1256.

Nabizadeh Chianeh, F., & Avestan, M. S. (2020). Application of central composite design for electrochemical oxidation of reactive dye on Ti/MWCNT electrode. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 17(5), 1073-1085.

Nadeem, N., Zubair, U., Javid, A., Raza, H. S., Hussain, T., & Nawab, Y. (2024). Optimization of closed loop wet ozone process for controlled bleaching of Indigo coloured apparels through central composite design. *Process Safety and Environmental Protection*, 187, 749-761.

Nageswara, S., SHANKAR, G. G., Dharmasoth, R., & Singaraju, J. V. (2022). Central Composite Design-based Optimization and Biological Characterization of Serralyisin from a Novel Source by Solid State Fermentation. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84(6).

Nainggolan, E. A., Banout, J., & Urbanova, K. (2023). Application of Central Composite Design and Superimposition Approach for Optimization of Drying Parameters of Pretreated Cassava Flour. *Foods*, 12(11), 2101.

Najmi, A., ur Rehman, Z., Zoghebi, K., Alhazmi, H. A., Albratty, M. M., Haroobi, Q. Y. H., ... & Qaysi, A. A. H. (2024). Central composite design (CCD) approach to develop HPLC method for caffeine: Application to coffee samples analysis of Jazan region, Saudi Arabia. *Journal of Saudi Chemical Society*, 28(1), 101772.

Nathanael, R. J., Adyanis, L. N., & Oginawati, K. (2024). The last decade epidemiologic concern of drinking water contaminants of emerging concern (CECs) in Asian Countries: A Scoping Review. *Heliyon*.

Nehra, S., Raghav, S., & Kumar, D. (2020). Biomaterial functionalized cerium nanocomposite for removal of fluoride using central composite design optimization study. *Environmental Pollution*, 258, 113773.

Neves, T.T. das, Brandão, R.M., Barbosa, R.B., Cardoso, M. das G., Batista, L.R., Silva, C.F., 2021. Simulation of coffee beans contamination by *Aspergillus* species under different environmental conditions and the biocontrol effect by *Saccharomyces cerevisiae*. *Lwt* 148, 111610. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111610>.

Nezhadali, A., Mohammadi, R., Akbarpour, M., & Mojarrab, M. (2020). Application of the Taguchi Method and Central Composite Design for the Highly Selective and Efficient Extraction of Cu (II) ions from an Aqueous Solution Containing Mn (II), Co (II), Ni (II), Zn (II), Cu (II), and Pb (II) ions Mixture Using Benzyl Bis (thiosemicarbazone). *Chemistry Africa*, 3(4), 1001-1008.

Nikaeen, G., Yousefinejad, S., Rahmdel, S., Samari, F., & Mahdavinia, S. (2020). Central composite design for optimizing the biosynthesis of silver nanoparticles using plantago major extract and investigating antibacterial, antifungal and antioxidant activity. *Scientific Reports*, 10(1), 9642.

Nikam, S. A., & Chaudhari, S. P. (2022). Biosynthesis of Silver Nanoparticles from Polyphenolic Extract of *Baliospermum solanifolium* using Central Composite Design. *Pharmacognosy Research*, 14(4).

Nwuzor, I. C., Oyeoka, H. C., Nwanonyi, S. C., & Ihekwe, G. O. (2023). Biodegradation of low-density polyethylene film/plasticized cassava starch blends with central composite design for optimal environmental pollution control. *Journal of Hazardous Materials Advances*, 9, 100251.

Omidi, N., Barzegar, F., Abedi, A. S., Kamankesh, M., Ghanati, K., & Mohammadi, A. (2021). Response surface methodology of quantitative of heterocyclic aromatic amines in fried fish using efficient microextraction method coupled with high-performance liquid chromatography: central composite design. *Journal of chromatographic science*, 59(5), 473-481.

Ouass, A., Kadiri, L., Hsissou, R., El Mejdoubi, K., Rhayam, Y. E., Essaadaoui, Y., ... & Lebkiri, A. (2024). Coriandrum Sativum-Derived Catalysts for Eco-Friendly Knoevenagel Condensation: Experimental Investigation and Central Composite Design. *Chemistry Africa*, 1-13.

Panaskar, N., & Terkar, R. P. (2020). Optimization of friction stir welding process parameters for AA6063-ETP copper using central composite design. *World Journal of Engineering*, 17(4), 491-507.

Parmar, A., Kaur, G., Kapil, S., Sharma, V., & Sharma, S. (2020). Central composite design-based optimization and fabrication of benzylisothiocyanate-loaded PLGA nanoparticles for enhanced antimicrobial attributes. *Applied Nanoscience*, 10, 379-389.

Patil, M., Sonawane, D., Sonawane, S., Bhambere, D., & Kshirsagar, S. (2020). Application of Central Composite Design for Development of Celecoxib Loaded Lipospheres: Formulation and in-vitro Characterization. *Indian Journal Of Pharmaceutical Education And Research*, 56(2), 405-413.

Pawar, S., & Shende, P. (2021). Design and optimization of cyclodextrin-based nanospheres of antimalarials using central composite design for dry suspension. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 99, 169-183.

Qureshi, W. A., Radjarejesri, S., Shanmugam, K., Elavarasan, P., Gowrishankar, M., & Gebeyehu, K. B. (2022). Central composite design of spraying process to laminate the paper substrates with cellulose nanofibers (CNF) as green packaging wrap. *Journal of Nanomaterials*, 2022(1), 9481983.

Rahman, A., Aqil, M., Ahad, A., Imam, S. S., Qadir, A., & Ali, A. (2021). Application of central composite design for the optimization of itraconazole loaded nail lacquer formulation. *3 Biotech*, 11(7), 324.

Rashmi, V., Prabhushankar, H. B., & Sanjay, K. R. (2021). *Centella asiatica* L. callus mediated biosynthesis of silver nanoparticles, optimization using central composite design, and study on their antioxidant activity. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC)*, 146(3), 515-529.

Sagnik Chakraborty, Shamik Chowdhury, Papita Das Saha; Adsorption of crystal violet from aqueous solution onto sugarcane bagasse: central composite design for optimization of process variables. *Journal of Water Reuse and Desalination* 1 March 2012; 2 (1): 55–65. doi: <https://doi.org/10.2166/wrd.2012.008>

Sahin, O. I., Saygi-Yalcin, B., & Saloglu, D. (2020). Adsorption of ibuprofen from wastewater using activated carbon and graphene oxide embedded chitosan–PVA: equilibrium, kinetics, and thermodynamics and optimization with central composite design. *Desalination and Water Treatment*, 179, 396-417.

Sawood, G. M., Mishra, A., & Gupta, S. K. (2021). Optimization of arsenate adsorption over aluminum-impregnated tea waste biochar using RSM–central composite design and adsorption mechanism. *Journal of Hazardous, Toxic, and Radioactive Waste*, 25(2), 04020075.

Serapio, R. K. L., Antilano, E. T., & Soreda, A. S. (2020, December). Application of Face-Centered Central Composite Design for the Optimization of Chemical Etching Process of QFN-mr Package Using Alkaline-Based Chemical Solution. In *2020 IEEE 22nd Electronics Packaging Technology Conference (EPTC)* (pp. 413-418). IEEE.

Sharma, K. K., Kalyani, V. K., Charan, T. G., & Sinha, A. (2012). Application of a Central Composite Design with Response Surface Methodology in Beneficiation Studies of Coal Fines Using an Oleo-Flotation Process. *International Journal of Coal Preparation and Utilization*, 32(5), 225–237. <https://doi.org/10.1080/19392699.2012.695414>

Shende, M., & Deshmukh, P. (2020). Development of lornoxicam multiparticulate sustained release drug delivery system using copal gum-pectin and optimization by applying central composite design. *Journal of Research in Pharmacy*, 24(5), 708-719.

Shokoohi, R., Khazaei, M., Godini, K., Azarian, G., Latifi, Z., Javadimanesh, L., & Nasab, H. Z. (2021). Degradation and mineralization of methylene blue dye by peroxymonosulfate/Mn₃O₄ nanoparticles using central composite design: Kinetic study. *Inorganic Chemistry Communications*, 127, 108501.

Shokoohi, R., Samarghandi, M. R., Faredmal, J., & Behgoo, A. M. (2021). Optimization and modeling of the three-dimensional electrochemical process in the removal of ciprofloxacin from aqueous media with a central composite design. *Desalination and Water Treatment*, 238, 117-124.

Shokri, A., & Karimi, S. (2022). Treatment of dinitrotoluene in an aqueous environment by electro-peroxodisulfate process using a central composite design. *Desalination and Water Treatment*, 272, 209-219.

Shokri, A., & Sanavi Fard, M. (2022). Application of TiO₂/ZnS as a nano photocatalyst for degradation of Acid Red 18 in aqueous media using a central composite design. *Journal of Nanoanalysis*, 9(2), 110-122.

Siewe, F. B., Kudre, T. G., & Narayan, B. (2021). Optimisation of ultrasound-assisted enzymatic extraction conditions of umami compounds from fish by-products using the combination of fractional factorial design and central composite design. *Food Chemistry*, 334, 127498.

Sowjanya, H. B. M., & Ahad, H. A. (2022). Mastic gum aided amoxicillin trihydrate gastro retentive mucoadhesive microspheres: In vivo evaluation. *Bangladesh Journal of Scientific and Industrial Research*, 57(3), 187-194.

Szpunar, M., Ostrowski, R., Trzepieciński, T., & Kaščák, L. (2021). Central composite design optimisation in single point incremental forming of truncated cones from commercially pure titanium grade 2 sheet metals. *Materials*, 14(13), 3634.

Tamandani, M., & Hashemi, S. H. (2022). Central composite design (CCD) and Box-Behnken design (BBD) for the optimization of a molecularly imprinted polymer (MIP) based pipette tip micro-solid phase extraction (SPE) for the spectrophotometric determination of chlorpyrifos in food and juice. *Analytical Letters*, 55(15), 2394-2408.

Tan, S. Y., Sethupathi, S., Leong, K. H., & Ahmad, T. (2024). Acid-modified coffee grounds biochar for nitrate and nitrite removal: an optimization via central composite design. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 21(3), 3221-3234.

Tanaydın, M. K., Bakıcı Tanaydın, Z., & Demirkıran, N. (2021). Determination of optimum process conditions by central composite design method and examination of leaching kinetics of smithsonite ore using nitric acid solution. *Journal of Sustainable Metallurgy*, 7, 178-191.

Tazulazhar, N., Loh, S. H., Ariffin, M. M., & Khalik, W. M. A. W. M. (2021). Optimization of effervescent tablet-assisted dispersive liquid-liquid microextraction with central composite design for preconcentration of stimulant drug. *Sains Malaysiana*, 50(1), 109-121.

Thota, S. K., Dudhipala, N., Katla, V., & Veerabrahma, K. (2023). Cationic Solid SMEDDS of Efavirenz for Improved Oral Delivery: Development by Central Composite Design, In Vitro and In Vivo Evaluation. *AAPS PharmSciTech*, 24(1), 38.

Tony, M. A. (2020). Central composite design optimization of Bismarck Dye oxidation from textile effluent with Fenton's reagent. *Applied Water Science*, 10(5), 1-9.

Topkafa, M. (2020). Application of the central composite design and response surface methodology for investigation of induction time, conjugated diene, conjugated triene and trans fatty acid content of corn oil enriched with carotenoids. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 17(12), 3383-3392.

Van Tran, T., Nguyen, H. T. T., Dang, H. H., Nguyen, D. T. C., Nguyen, D. H., Van Pham, T., & Van Tan, L. (2020). Central composite design for optimizing the organic dyes remediation utilizing novel graphene oxide@ CoFe₂O₄ nanocomposite. *Surfaces and Interfaces*, 21, 100687.

Wadie, M., Abdel-Moety, E. M., Rezk, M. R., & Tantawy, M. A. (2021). Eco-friendly chiral HPLC method for determination of alfuzosin enantiomers and solifenacin in their newly pharmaceutical combination: Method optimization via central composite design. *Microchemical Journal*, 165, 106095.

Wianowska, D., Olszowy-Tomczyk, M. & Garbaczewska, S. A Central Composite Design in increasing the quercetin content in the aqueous onion waste isolates with antifungal and antioxidant properties. *Eur Food Res Technol* **248**, 497–505 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00217-021-03895-8>

Xiao, K., Yang, H., He, J., Yang, B., & Zhu, C. (2021). Application of central composite design to reveal resin deterioration during the removal of hexavalent chromium from wastewater. *Environmental Technology*.

Xiao, Y., Tian, Y., Zhan, Y., & Zhu, J. (2024). Optimization of a Low-Cost Corona Dielectric-Barrier Discharge Plasma Wastewater Treatment System through Central Composite Design/Response Surface Methodology with Mechanistic and Efficiency Analysis. *Sustainability*, 16(2), 605.

Ya'acob, A., & Zainol, N. (2020, May). Application of central composite design for optimization of microbial growth inhibition using pineapple leaves juice. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* (Vol. 863, No. 1, p. 012022). IOP Publishing.

Yuxuan, G., Zhihao, D., Shiyun, G., Yujie, L., Sen, M., Tong, Z., ... & Huahan, T. (2022). Optimization of Ethanol-Based Extraction Process for Duliang Formula by Central Composite Design and Response Surface Methodology. *Natural Product Communications*, 17(12), 1934578X221142719.

Zakaria, N. H., Whanmek, K., Thangsiri, S., Chathiran, W., Srichamnong, W., Suttisansanee, U., & Santivarangkna, C. (2023). Optimization of cold brew coffee using central composite design and its properties compared with hot brew coffee. *Foods*, *12*(12), 2412.

TERCEIRA PARTE

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

Delineamento composto central aliado a metodologia de superfície de respostas é uma técnica muito útil para otimização de experimentos e vem sendo aplicada em diversas áreas nos últimos anos, devido principalmente as suas vantagens na redução de número de ensaios e conseqüentemente de custo, assim como a redução de tempo de trabalho. A inquietação para essa pesquisa foi justamente o fato de muitos pesquisadores utilizarem essas “metodologias prontas”, como se fosse uma receita de bolo, sem entender o que está fazendo ou até mesmo apresentando dificuldades na interpretação dos resultados. Por outro lado, muitos pesquisadores não utilizam esta metodologia por desconhecê-la. A revisão sistemática forneceu informações úteis para responder questionamentos sobre DCC e MSR, para melhor entendimento sobre aspectos práticos de utilização dessas metodologias, assim como auxiliar na criação de um pipeline com o propósito divulgar e de ajudar pesquisadores a utilizarem estas metodologias de forma correta.

ANEXO I

Tabela 1 - Protocolo da Revisão Sistemática

Título	Delineamento composto central e metodologia de superfície de resposta: Uma revisão sistemática
Pesquisadores	Taís Teixeira das Neves, Ariana Silva Santos, Paulo Henrique Sales Guimarães
Descrição	A utilização da metodologia do planejamento fatorial, como o delineamento composto central (DCC) associada à análise de superfícies de respostas (MSR) tem sido mais intensamente utilizada, devido à crescente necessidade da otimização de produtos e processos, minimizando custos e tempo, maximizando rendimento, produtividade e qualidade de produtos. Apesar desse aumento, ainda existem muitas dúvidas com relação a aplicação dessas técnicas e análise correta dos resultados. Esta revisão sistemática tem como objetivo elaborar o estado da arte do DCC aliado a MSR. Os bancos de dados, <i>Scopus</i> , <i>Science Direct</i> e <i>Web Of Science</i> , serão utilizados.
Objetivo	Elaborar o estado da arte do delineamento composto central aliado a metodologia de superfície de resposta
Principais perguntas	<ol style="list-style-type: none"> 1. O DCC deve ser sempre utilizado de forma combinada com a MSR? 2. Qual o impacto de usar ou não o DCC combinado a MSR? 3. Quais tipos de dados são analisados com esses métodos? 4. Quais etapas são necessárias para o uso de DCC e MSR? 5. Qual teoria matemática e estatística alimenta o DCC e MSR? 6. Qual tipo de DCC é mais utilizado?

	<p>7. Quais são as áreas de conhecimento de publicação sobre DCC e MSR?</p> <p>8. Quais softwares são utilizados para avaliar o DCC e criar MSR?</p>
Palavras-chave	Estatística experimental, DCC, MSR, Otimização de experimentos.
String de buscas	"Design of experiments" or DOE and "Analysis of Experimental data" and RSM or "Response surface methodology" and CCD or "central composite design"
Critério de seleção de fonte de busca	Somente artigos científicos, disponíveis em inglês.
Método de pesquisa	Uso das “strings de busca” e programas para ajudar a organizar os dados.
Banco de dados para pesquisa	Scopus, Science Direct e Web Of Science
Crítérios de Inclusão	Artigos científicos, escritos em inglês, publicados entre 2020 e 2024
Crítérios de Exclusão	Teses, dissertações, monografias, artigos de revisão, artigos não escritos em inglês, resumos, capítulos de livros, artigos publicados em anais de eventos.
Definição dos tipos de estudos	Baseados nos critérios de inclusão e exclusão.
Seleção inicial dos estudos	Artigos que contenham no título, resumo ou palavras-chave os termos: “Composite Central Design” or CCD and "Response surface methodology" or RSM, "Rotatable Composite Central Design" or RCCD, "Face Centered-Central Composite Design" or FCCD
Seleção final dos estudos	Artigos completos, apresenta critérios de inclusão, não apresenta nenhum dos critérios de exclusão.

Estratégia de Extração de dados	Áreas de conhecimento das publicações; relação do uso do DCC com MSR; dados analisados com DCC e MSR; tipos de DCC; tipos de softwares; teoria matemática e estatística; impacto do uso combinado do DCC e MSR.
Sumarização dos dados	Gráficos, tabelas e figuras