Revista Virtual de Química

Artigo

Rev. Virtual Quim. **2026**, *18(6)*, 818-828 – http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20260052

©2026 Sociedade Brasileira de Química

Aqui tem Química XVIII. Impactos de Fármacos e seus Metabólitos nos Ecossistemas

There is Chemistry Here XVIII. Impacts of Pharmaceuticals and their Metabolites on Ecosystems

Debora Omena Futuro,[a]* Patricia Garcia Ferreira,[a] Iva Souza de Jesus,[a] Fernando de Carvalho da Silva,[b] Acácio Silva de Souza,[a] Luana da Silva Magalhães Forezi,[b] Vitor Francisco Ferreira[a]*

[a]Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Departamento de Tecnologia Farmacêutica, Laboratório de Inovação em Química e Tecnologia, CEP 24241-000, Niterói-RJ, Brasil

[b]Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, CEP 24020-007, Niterói-RJ, Brasil

***E-mail:** dfuturo@id.uff.br; vitorferreira@id.uff.br

Submissão: 10 de Novembro de 2025 – **Aceite:** 8 de Julho de 2026 – **Publicado online:** 6 de Agosto de 2026

Editor Responsável: Márlon Herbert F. B. Soares

Thousands of pharmaceutical compounds and chemical substances are produced, commercialized, used, and ultimately released into the environment daily. These substances are widely employed in both hospital and domestic settings, and a significant proportion of these drugs reaches the environment, either due to incomplete metabolism or improper disposal. Consequently, both the parent compounds and their main metabolites are introduced into ecosystems, particularly aquatic systems and soils, thereby becoming emerging contaminants that can re-enter the human food chain through consumption of contaminated water or organisms, such as fish and crustaceans. In addition to potential risks to human health, these substances have significant ecotoxicological effects, negatively impacting the growth, reproduction, and behavior of aquatic and terrestrial species. This popular science article, part of the series *"Aqui tem Química"*, highlights the essential role of Chemistry in understanding the environmental impacts caused by pharmaceuticals, situating this issue within the broader context of environmental toxicology.

Keywords: Compostos farmacêuticos; descarte inadequado; sistemas aquáticos e solo; toxicologia ambiental; efeitos ecotoxicológicos; impactos ambientais.

1. Introdução

Este artigo dá continuidade à série, composta por dezesseis trabalhos anteriores, publicados e submetidos, que abordaram, de forma conceitual e acessível, diversas áreas da Química e suas interações com o meio ambiente, a saúde humana e a sociedade.[1,2] A série *"Aqui tem Química"* busca demonstrar, com base em dados bibliográficos, que a Química está profundamente inserida no cotidiano, inclusive nos problemas gerados por contaminantes invisíveis originados de fármacos presentes no ambiente. O presente ensaio possui caráter interdisciplinar, envolvendo os campos da Química, da Farmácia e das Ciências Ambientais, e trata de um tema de grande relevância tanto no meio acadêmico quanto no contexto educacional. A abordagem proposta visa à ampla disseminação científica voltada a estudantes, docentes e pesquisadores, destacando a presença e a importância da química em múltiplos aspectos do cotidiano, promovendo benefícios à saúde e alertando para os potenciais riscos associados ao uso e descarte de substâncias químicas. Neste novo artigo, serão discutidos os impactos ambientais negativos associados aos fármacos, com ênfase nos desafios que seu uso, produção, metabolismo e descarte inadequado representam para os ecossistemas aquáticos e terrestres.

A farmácia é uma das áreas da ciência mais antigas e está presente na vida do homem há vários milênios quando os primeiros humanos utilizavam produtos químicos naturais de plantas (fitoquímicos) como medicamentos.[3] Sem dúvida essa área foi a que mais contribuiu, e continua contribuindo, para a saúde e a qualidade de vida da humanidade, tendo como um dos seus pilares a química. A química é uma ciência mais recente e estudiosos afirmam que seu estabelecimento como método científico começou com a publicação do livro "The Sceptical Chymist" de autoria do cientista irlandês Robert Boyle,[4] em 1661, que descrevia a química como a forma primária de penetrar na natureza.[5] Ao longo do século XX, a produção de medicamentos avançou significativamente, possibilitando a transformação de moléculas cada vez mais complexas em fármacos, um progresso intrinsecamente ligado ao desenvolvimento e

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

ao aprimoramento de novos métodos de síntese orgânica. Dessa forma, pode-se afirmar que a farmácia e a química, desempenham um papel fundamental na promoção da saúde humana em múltiplas dimensões, especialmente no contexto atual, o qual se busca cada vez mais o desenvolvimento de soluções sustentáveis.[6]

A indústria farmoquímica continua sendo uma das principais geradoras de rejeitos químicos, mesmo em um contexto contemporâneo marcado pelos avanços e princípios da Química Verde.[7] Observa-se, assim, uma aparente contradição: a produção de fármacos e medicamentos, tanto para uso humano quanto para uso veterinário, é essencial para a preservação da saúde e da vida, mas, ao mesmo tempo, contribui significativamente para a degradação ambiental, para a intensificação de eventos climáticos extremos e, em certa medida, para eventos que prejudicam a saúde humana. Soma-se a este cenário complexo a problemática dos medicamentos não consumidos, que serão descartados, e dos que foram consumidos, metabolizados e excretados pelos seres que fizeram uso deles, dispersando-se progressivamente no meio ambiente e ampliando os riscos ecotoxicológicos.[8]

Diversos exemplos emblemáticos atestam, de forma inequívoca, a relevância dos fármacos para a promoção da saúde e da qualidade de vida. Na Figura 1, destacam-se os casos do ritonavir (1) e do imatinibe (2), cuja seleção não se baseou unicamente na preferência dos autores, mas sobretudo na expressiva contribuição que esses compostos representam para a terapêutica moderna. O ritonavir, um inibidor da HIV1-protease, representou um marco na transformação do tratamento da AIDS,[9] contribuindo de forma decisiva para que a infecção, antes considerada fatal, passasse a ser tratada como uma condição crônica controlável. De maneira igualmente significativa, o imatinibe, um inibidor de tirosina quinase,[10] representa um avanço paradigmático no tratamento da leucemia mieloide crônica, sendo fruto direto de abordagens da Química Medicinal orientadas para alvos moleculares específicos. Tais exemplos ilustram de forma contundente como os progressos na química medicinal, aliados ao desenvolvimento de sínteses orgânicas cada vez mais sofisticadas, têm ampliado o arsenal terapêutico disponível, promovendo impactos positivos tanto na qualidade de vida dos pacientes quanto na saúde pública em escala global.

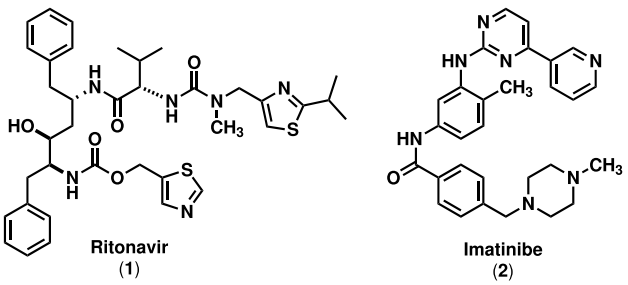


Figura 1. Exemplos de fármacos que atestam a relevância da Farmoquímica e da Química Medicinal para a saúde

2. Degradação Ambiental: Problema Multidimensional

A degradação ambiental constitui um fenômeno incontestável, cujos efeitos se manifestam de forma ampla nos principais compartimentos ambientais, como a atmosfera, o solo e os corpos hídricos, todos significativamente impactados pelas atividades humanas. Esse processo foi intensificado a partir da Revolução Industrial, período marcado pelo aumento expressivo da produção e pela liberação de substâncias químicas no meio ambiente. Diversos materiais xenobióticos, como corantes, compostos fenólicos e halogenados, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e nitroaromáticos, produtos de higiene pessoal, compostos farmacêuticos e seus metabólitos, pesticidas, drogas ilícitas sintéticas, aditivos alimentares, ftalatos, hormônios e esteroides passaram a ser continuamente introduzidos nos ecossistemas, tornando-se importantes fontes de contaminação ambiental. Xenobióticos são substâncias químicas presentes no ambiente que não são naturalmente produzidas por organismos vivos nem fazem parte de seus ciclos biogeoquímicos naturais.[11,12]

As consequências dessas agressões ambientais tornaram-se progressivamente mais evidentes. Elas contribuem para o agravamento das mudanças climáticas, aproximando alguns ecossistemas, como as florestas tropicais, de pontos críticos de irreversibilidade ecológica. Nesse contexto, a degradação ambiental deve ser compreendida como um problema multidimensional. Ela é sustentada por uma complexa rede de fatores inter-relacionados. Dessa forma, torna-se inadequado atribuir o atual cenário de crise ambiental a uma única causa, dada a forte interdependência entre os diferentes processos físicos, químicos, biológicos, sociais e econômicos envolvidos.

Entre os fatores mais diretamente associados à degradação ambiental destacam-se o desmatamento, a poluição atmosférica, a contaminação de corpos d'água e a geração excessiva de resíduos sólidos. O desmatamento, frequentemente impulsionado pela expansão agropecuária, pela exploração madeireira e pela mineração, compromete a biodiversidade e altera os ciclos hidrológicos regionais. A poluição atmosférica, resultante principalmente da queima de combustíveis fósseis nos setores industrial e de transporte, contribui para a intensificação do efeito estufa e para o aumento da incidência de doenças respiratórias. A poluição hídrica, decorrente do lançamento inadequado de efluentes domésticos e industriais, compromete a qualidade da água e os ecossistemas aquáticos. Já a gestão inadequada

dos resíduos sólidos urbanos e industriais representa uma ameaça direta à fauna, à flora e à saúde humana.

Além desses fatores mais amplamente reconhecidos, existem processos ambientais menos perceptíveis, porém igualmente relevantes, que intensificam os impactos globais. Entre eles destacam-se a acidificação dos oceanos, a perda de serviços ecossistêmicos, a fragmentação de habitats e a contaminação por poluentes emergentes, como microplásticos, nanoplásticos e resíduos farmacêuticos. Embora frequentemente presentes em baixas concentrações, muitos desses contaminantes podem se dispersar amplamente entre os diferentes compartimentos ambientais e interagir continuamente com organismos vivos e com as cadeias ecológicas.

A perda de serviços ecossistêmicos reduz a capacidade dos ecossistemas de desempenhar funções essenciais, como a regulação climática, a purificação da água, a ciclagem de nutrientes e a polinização. Nesse cenário, a inovação tecnológica assume um papel estratégico no desenvolvimento econômico e científico das sociedades contemporâneas. Entretanto, o avanço tecnológico precisa estar associado a práticas sustentáveis e ambientalmente responsáveis, capazes de minimizar os impactos negativos sobre os ecossistemas e a saúde humana. Os efeitos da degradação ambiental são multifacetados e, muitas vezes, se manifestam gradualmente, reforçando a necessidade de abordagens integradas para compreender e enfrentar os desafios ambientais contemporâneos.

3. Os Resíduos Farmacêuticos Invisíveis

Nos parágrafos a seguir, será discutida a relevância ambiental dos fármacos metabolizados. Os não metabolizados e os resíduos de medicamentos não utilizados passaram a representar uma preocupação "invisível", porém significativa, no contexto da crescente degradação ambiental observada nas últimas décadas.[13]

A contaminação ambiental generalizada causada por compostos farmacêuticos ativos apresenta um risco significativo para a biodiversidade, o funcionamento dos serviços ecossistêmicos e a saúde humana.[14] Há uma necessidade urgente do desenvolvimento de produtos farmacêuticos ambientalmente benignos que mantenham a eficácia terapêutica e reduzam suas pegadas ecológicas. Não é muito fácil provar os seus efeitos no meio ambiente, mais especificamente na biodiversidade. Porém, está crescendo o número de estudos correlacionando problemas ambientais com resíduos de fármacos.

Alguns estudos já demonstram que mesmo quantidades ínfimas desses resíduos podem desencadear efeitos nocivos em organismos aquáticos, como peixes e anfíbios, afetando processos metabólicos essenciais para o equilíbrio ecológico. Os vertebrados aquáticos, como peixes, podem ser especialmente suscetíveis porque seus cérebros compartilham muitas vias de ação com os mamíferos. O estudo recente publicado por Wilkinson e colaboradores monitorou 1.052 locais de amostragem ao longo de 258 rios em 104 países de todos os continentes, representando assim a "impressão farmacêutica" de 471,4 milhões de pessoas.[15] Os pesquisadores demonstram que a presença desses contaminantes na água superficial representa uma ameaça para o meio ambiente e/ou para a saúde humana em mais de 25% dos locais analisados mundialmente. A Figura 2 contém as estruturas dos principais fármacos identificados nesse estudo. Os fármacos detectados com maior frequência nas águas dos rios em todo o mundo incluem a carbamazepina (antiepiléptico) (**3**), a metformina (usada para tratar a diabetes tipo II) (**4**), e a cafeína (usada como estimulante e/ou vasodilatador) (**5**). Eles foram encontrados em mais da metade dos locais monitorados. Alguns rios continham concentrações nocivas de outros fármacos, como propranolol (usado como anti-hipertensivo e no tratamento da angina e de arritmias cardíacas) (**6**). Em outro estudo, realizado recentemente por Brand e colaboradores,[16] foi investigado o efeito da poluição por clonazepam (tratamento de crises convulsivas, ansiedade além de ter propriedade sedativas, hipnótica e relaxante muscular) (**7**) nos salmões. Observou-se que o clonazepam se acumula no cérebro do salmão e acelera sua migração do rio para o mar, provavelmente devido à alteração no comportamento de agrupamento induzida pelo fármaco. Esses efeitos podem ter consequências importantes para a ecologia e a evolução das populações selvagens de salmão. Os efeitos afetam a migração para o mar, um evento crucial na vida dos jovens salmões.

Estima-se que centenas de toneladas de princípios ativos de medicamentos e seus metabólitos sejam continuamente introduzidas nos diferentes compartimentos ambientais,

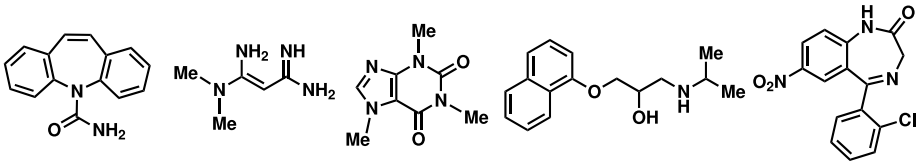


Figura 2. Fármacos comumente detectados nas águas fluviais

contribuindo para a contaminação de solos, corpos hídricos e atmosfera. Essa é apenas mais uma variável invisível, entre muitas outras que atuam concomitantemente. De modo geral, entende-se por compartimentos ambientais as partes do ambiente físico delimitadas por uma fronteira espacial, sendo as principais a hidrosfera (água), a litosfera (solo), a atmosfera (ar) e a biosfera (seres vivos), e as transformações dos produtos químicos no ambiente são determinadas pelas propriedades dos compartimentos ambientais e pelas características físico-químicas desses produtos.[17] Muitos produtos químicos, incluindo fármacos, permanecem no ambiente por longos períodos e apresentam baixa biodegradabilidade. As estações de tratamento de esgoto, embora essenciais para remover contaminantes convencionais, não eliminam completamente os resíduos farmacêuticos. Assim, fármacos e seus metabólitos persistem no ambiente, mesmo em baixas concentrações, podendo inibir o crescimento de algas e bactérias, reduzir a oferta de alimento para outras espécies e alterar a dinâmica da cadeia alimentar. O acúmulo dessas substâncias em organismos filtrantes e peixes pode causar biomagnificação, aumentando a concentração desses compostos nos predadores do topo da cadeia, inclusive em seres humanos. Para resolver ou minimizar os problemas causados pela contaminação ambiental de medicamentos, é preciso começar a solução na fonte, na etapa de planejamento de um fármaco e, na sequência, do medicamento. É aqui que entram duas áreas de suma importância no setor farmacêutico: a Química Medicinal e a Tecnologia Farmacêutica.

A definição de Química Medicinal foi estabelecida pela IUPAC, através de uma comissão especializada: "A química medicinal diz respeito à descoberta, ao desenvolvimento, à identificação e à interpretação do modo de ação de compostos biologicamente ativos no nível molecular. A ênfase é colocada nos medicamentos, mas os interesses do químico medicinal não são restritos a medicamentos, mas inclui compostos bioativos em geral. A Química Medicinal também se preocupa com a estudo, identificação e síntese dos produtos metabólicos dessas drogas e compostos relacionados".[18] Essa área multidisciplinar integra conhecimentos de química orgânica, farmacologia, bioquímica e biotecnologia, permitindo o planejamento racional de moléculas com alta seletividade e eficácia terapêutica. Por meio de abordagens modernas, como a modelagem molecular, a química computacional e a química verde, a química medicinal tem contribuído significativamente para o avanço no tratamento de doenças infecciosas, crônicas e degenerativas. A Tecnologia Farmacêutica, por sua vez, é o ramo das Ciências Farmacêuticas que se dedica à elaboração de formulações, transformando os fármacos e outras matérias primas em medicamentos, considerando a forma farmacêutica mais adequada à sua administração.[19] Juntas, a Química Medicinal e Tecnologia Farmacêutica exercem um papel central e estratégico na promoção da saúde humana, constituindo a base científica para a descoberta, desenvolvimento e otimização de fármacos e medicamentos resultantes destes (Figura 3).

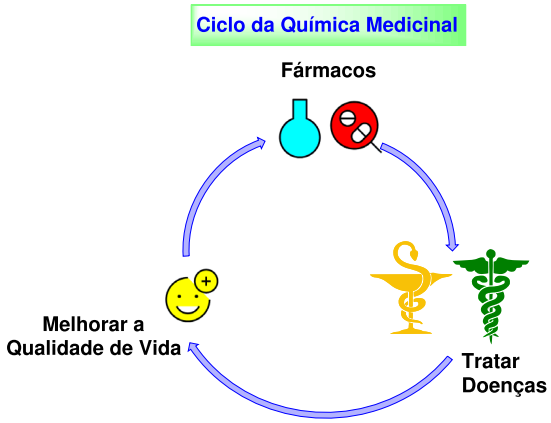


Figura 3. Expectativas sobre o ciclo da Química Medicinal

O planejamento de medicamentos mais biodegradáveis e sustentáveis, conhecido como *"green design"*, configura-se como uma abordagem promissora para a obtenção de fármacos mais ecológicos e ambientalmente compatíveis. Nesse contexto, a Química Medicinal assume um papel ainda mais relevante, uma vez que permite projetar e desenvolver medicamentos não apenas mais eficazes em seu efeito terapêutico, mas também com menor impacto ambiental, considerando o destino das substâncias após a sua utilização pelo organismo humano. Alguns exemplos de fármacos desenvolvidos com esse enfoque de *"ambientalmente amigáveis"* já foram relatados, como a glufosfamida, bem como sistemas inovadores de administração de fármacos denominados *"green drug delivery"*.[20] É sempre válido destacar que uma abordagem mais ampla para avaliação dos impactos ambientais dos medicamentos é necessária, considerando outras partes constituintes dos medicamentos, para além dos fármacos, sendo um desafio bastante interessante para a Tecnologia Farmacêutica.

4. Exemplos de Impactos Ambientais causados por Fármacos

Os impactos ambientais sobre os ecossistemas aquáticos, vêm sendo cada vez mais debatidos na comunidade científica. A presença de resíduos farmacêuticos no meio ambiente tornou-se uma preocupação significativa, pois muitos medicamentos não são completamente metabolizados pelo organismo humano e acabam sendo excretados na urina ou eliminados nas fezes. Como consequência, substâncias como antibióticos, anticoncepcionais, analgésicos e

antidepressivos são detectadas em corpos d'água, incluindo rios, lagos e até mesmo na água potável.

Os fármacos não metabolizados e seus metabólitos, quando excretados para o meio ambiente, podem sofrer transformações químicas e biotransformações espontâneas, como fotodegradação, decomposição por micro-organismos, hidrólise, oxidação ou redução com auxílio de catalisadores ambientais em condições específicas de pH e temperatura, transformando o fármaco em metabólitos secundários. A adsorção do fármaco por sedimentos presentes no solo e na água pode influenciar a sua taxa de degradação e a sua mobilidade no meio ambiente.

A seguir estão destacados exemplos de princípios ativos farmacêuticos comumente encontrados e consumidos no dia a dia, cujos resíduos em ambientes aquáticos têm causado efeitos adversos na flora e fauna aquática. Há maior ênfase na relação entre os contaminantes medicamentosos e a hidrosfera, neste trabalho, pela alta permeabilidade, fluidez e interação deste compartimento com os demais, possibilitando a maior difusão desses contaminantes. Contudo, outras formas de contaminação, como a contaminação do solo ou do ar jamais podem ser ignoradas, principalmente pelo seu impacto cada vez maior em ambientes de alta concentração humana, como nos centros urbanos e áreas rurais e selvagens adjacentes a eles.

4.1. 17α-Etinilestradiol (EE2)

O exemplo mais destacado e conhecido na literatura sobre contaminação ambiental por fármacos é o dos anticoncepcionais orais e seus efeitos em diversos peixes e outros organismos. Esses compostos, ao serem excretados e, posteriormente, despejados em corpos d'água por meio de efluentes domésticos e hospitalares, interferem no sistema endócrino dos animais, causando alterações comportamentais, reprodutivas e até morfológicas. Esse fenômeno, conhecido como disrupção endócrina, evidencia como substâncias inicialmente desenvolvidas para uso humano podem acarretar consequências ecológicas inesperadas. A partir desse caso emblemático, cresceu o interesse científico por investigar outros fármacos que, mesmo em concentrações muito baixas, possam impactar negativamente os ecossistemas aquáticos.

O 17α-etinilestradiol (EE2) (**8**) pertence à classe dos hormônios sintéticos, sendo indicado como anticoncepcional oral, para a terapia de reposição hormonal e para o de câncer de próstata e de mama em mulheres pós-menopausa (Figura 4).[21] Esse fármaco tem grande participação no mercado farmacêutico, com estimativas recentes avaliando seu tamanho em aproximadamente 1,5 bilhão de dólares em 2022, e projeções sugerindo uma taxa composta de crescimento anual de cerca de 5,2% até 2030.[22]

Tanto o EE2 não metabolizado quanto seus metabólitos conjugados são excretados e podem alcançar o meio ambiente, contribuindo para a contaminação ambiental. Seus impactos no meio ambiente têm sido extensivamente estudados, acumulando evidências de danos biológicos graves, como as mudanças das características fisiológicas em peixes machos, redução de fertilidade e fecundidade, o que altera o desenvolvimento embrionário e na sobrevivência da geração seguinte.[23] Estudos de metabolismo *in vitro* e *in vivo* demonstram que o EE2 é extensivamente metabolizado, principalmente por oxidação hepática na posição 2 formando o metabólito di-hidroxilado (**9**),[24] além dos processos de *O*-glucoronidação e *O*-sulfatação que ocorrem no intestino, formando o conjugado glucoronídeo (**10**) e o aduto de sulfatação (**11**), respectivamente (Figura 4).[25] A hidroxilação aromática na posição 2 da molécula pode originar quinonas e semiquinonas, compostos com potencial para gerar espécies reativas de oxigênio (EROs), que podem acarretar danos ao DNA.

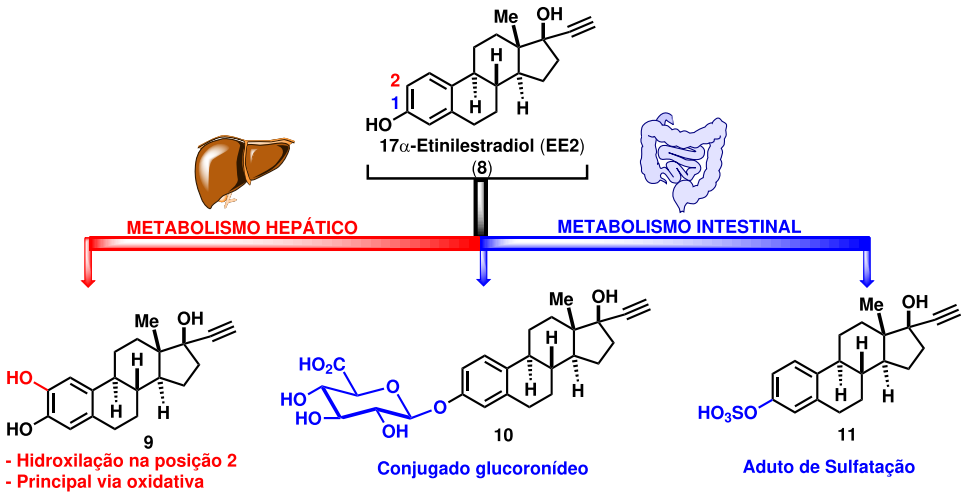


Figura 4. Estrutura do fármaco 17α-etinilestradiol e alguns metabólitos

O EE2 e seus metabólitos entram nos ambientes aquáticos por meio da descarga de águas residuais; porém, há dificuldades técnicas para quantificar o impacto isolado do EE2, pois existem outros compostos estrogênicos naturais, industriais e vegetais que também estão presentes nos efluentes. Há muitos estudos que evidenciam os efeitos altamente potentes do EE2 e seus metabólitos em várias espécies de peixes, tendo como principais efeitos feminização, alterações comportamentais e inversão total do sexo de peixes machos, afetando sua reprodução e desenvolvimento.[26,27] Concentrações muito baixas já podem causar efeitos crônicos em organismos aquáticos. Estudos bem consistentes demonstraram os efeitos do EE2 na população de peixes da espécie *Pimephales promelas*, conhecidos como peixe cabeça-gorda ao longo de sete anos, em um experimento realizado em um lago no Canadá.[28] Os níveis baixos de EE2 fizeram com que peixes machos produzissem proteínas típicas de fêmeas e desenvolvessem traços de intersexo. As fêmeas apresentaram alterações no desenvolvimento dos ovos e a população dos peixes quase desapareceu completamente do lago.

4.2. Diclofenaco

O diclorofenaco (**12**) é um fármaco muito usado como anti-inflamatório não esteroidal, indicado para o tratamento de dores agudas e crônicas, principalmente aquelas associadas a processos inflamatórios, também é comumente utilizado para aliviar dor, reduzir inflamações e diminuir febre em condições como artrite, osteoartrite, dismenorreia e outras condições musculoesqueléticas.[29] É amplamente comercializado por diversos laboratórios farmacêuticos, ocupando uma grande fatia do mercado farmacêutico, avaliada em 5,57 bilhões de dólares em 2023 e projetada para atingir 9,07 bilhões de dólares até 2031, com uma taxa de crescimento anual composta de 4,9% entre 2024 e 2031.[30]

A presença do diclofenaco no meio ambiente, juntamente com seus metabólitos, é bastante significativa, sendo o fármaco com o maior número de estudos científicos sobre sua contaminação e degradação no meio ambiente, seus efeitos tóxicos na biodiversidade, além de estudos sobre sua segurança e eficácia.[31] Esse fármaco, e seus metabólitos, entram no meio ambiente aquático e terrestre como xenobióticos e, devido a sua grande produção, distribuindo-se amplamente por diversos compartimentos ambientais e acumulando-se em diversos habitats,[32] causando efeitos nocivos severos em animais aquáticos e até mesmo em aves de rapina necrófagas, que são contaminadas ao se alimentarem de carcaças de animais tratados com diclofenaco.[33] A meia vida de eliminação do diclofenaco é de aproximadamente 1,4 hora, com 65% da eliminação ocorrendo pela urina e 35% pela bile, aproximadamente.

Em mamíferos, mais especificamente em humanos, o diclofenaco possui uma gama variada de metabólitos já detectados, principalmente os hidroxilados, como o 4'-hidroxidiclofenaco (**13**), o 5-hidroxidiclofenaco (**14**) e o derivado lactâmico **15**.[34] O diclofenaco também pode ser degradado aerobicamente no solo florestal em menos de 10 dias e levar a diversas substâncias poluentes, onde se destaca um intermediário carboxilado **16**, que por sua vez pode ser degradado levando a outros poluentes benzênicos **17**,[35] mas também pode ser absorvido e metabolizado por plantas, como a *Typha latifólia*.[36] A luz solar, especialmente a radiação ultravioleta, promove a degradação do diclofenaco

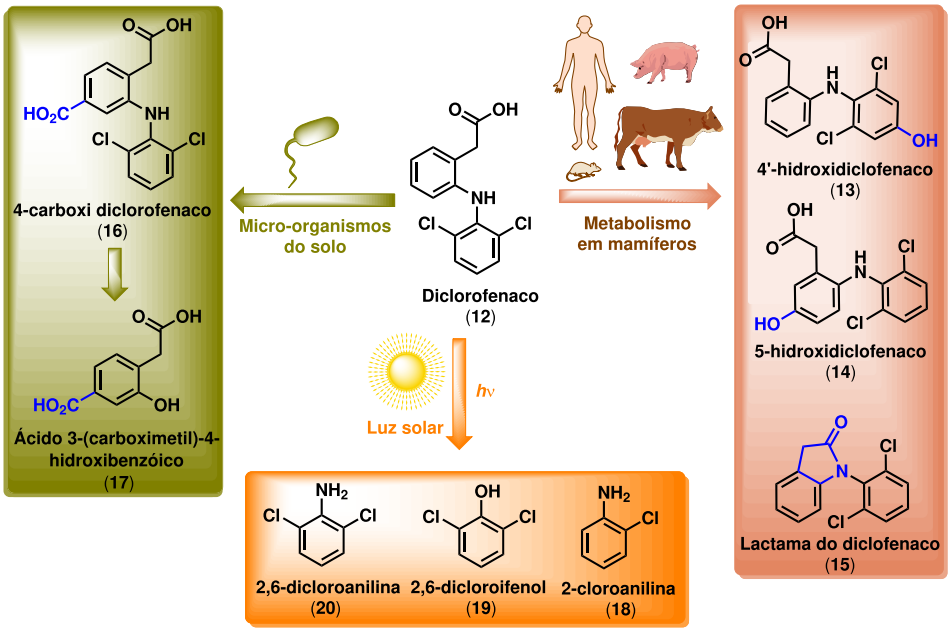


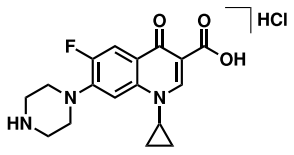
Figura 5. Algumas rotas de degradação do diclofenaco

e de seus metabólitos por meio de reações fotoquímicas, formando produtos de fotodecomposição.[37] Os produtos de transformação recém-identificados incluem três compostos específicos: 2-cloroanilina (**18**), 2,6-dicloroifenol (**19**) e 2,6-dicloroanilina (**20**).

Um estudo recente, desenvolvido por Joachim e colaboradores e conduzido em ambiente controlado, com condições projetadas para simular o mais fielmente possível o ambiente natural, investigou os efeitos ecológicos do diclofenaco em comunidades aquáticas ao longo de seis meses.[38] Os resultados demonstraram que esse fármaco afeta significativamente espécies-chave e a estrutura das comunidades em condições ambientais realistas. Observou-se uma redução significativa na biomassa de plantas aquáticas, como *Nasturtium officinale* e *Callitriche platycarpa*, especialmente em concentrações mais elevadas de diclofenaco. Essa alteração na vegetação contribuiu para a diminuição dos níveis de oxigênio dissolvido na água. Além disso, foram registradas altas taxas de mortalidade de mexilhões, mesmo em baixas concentrações do composto, e alterações na estrutura etária da população de peixes *Gasterosteus aculeatus*, com redução no número de indivíduos juvenis e aumento relativo de adultos.

4.3. Cloridrato de ciprofloxacino

Um dos grandes desafios associados à contaminação ambiental por fármacos e seus metabólitos é o uso indiscriminado de antimicrobianos como antibióticos, antibacterianos e antifúngicos, tanto na medicina humana quanto na prática veterinária. A liberação generalizada desses compostos no meio ambiente contribui significativamente para o surgimento e proliferação de cepas bacterianas resistentes a antimicrobianos, que são reconhecidas como uma das ameaças mais críticas à saúde pública global. Muitos antibacterianos, por exemplo, não são totalmente metabolizados e são excretados inalterados na urina e nas fezes, como por exemplo parte significativa do cloridrato de ciprofloxacino (**21**), o antibacteriano mais difundido no meio ambiente (Figura 6).[39] Em 2023, o mercado global de cloridrato de ciprofloxacina foi estimado em cerca de 1,9 bilhão de dólares, com projeções indicando que poderá alcançar aproximadamente 3,1 bilhões de dólares até 2032. Esse aumento representa uma taxa de crescimento anual composta em torno de 5,3% ao longo do período analisado,[40] representando uma produção anual global estimada em 200 toneladas. Esse avanço é impulsionado, em grande parte, pela alta incidência de infecções bacterianas e pela crescente necessidade de terapias antimicrobianas eficazes, especialmente aquelas com amplo espectro de ação.[41]



Cloridrato de ciprofloxacino
(**21**)

Figura 6. Cloridrato de ciprofloxacin (**21**)

De modo geral, a presença dos antimicrobianos no meio ambiente tem muitas desvantagens, uma vez que a persistência desses resíduos em ecossistemas aquáticos e terrestres pode exercer pressão seletiva sobre as comunidades microbianas, acelerando a evolução dos genes de resistência e facilitando sua disseminação em diferentes populações microbianas, como as bactérias, por meio da transferência horizontal de genes.[42] Como consequência, a resistência dessas populações bacterianas a fármacos antibacterianos leva à necessidade de medicamentos mais caros ou mais tóxicos, prolonga a duração das internações hospitalares e eleva as taxas de morbidade e mortalidade, aumentando a carga geral sobre os sistemas de saúde. Além disso, essa questão requer uma abordagem integrada que englobe o uso racional de fármacos antimicrobianos, melhor gerenciamento de resíduos e políticas de monitoramento ambiental mais rigorosas, pois é amplamente prescrito tanto na medicina humana quanto na veterinária, especialmente para infecções urinárias, respiratórias e gastrointestinais.

Diversos outros antibacterianos atuam como xenobióticos no ambiente e estão associados a preocupações ecológicas e toxicológicas semelhantes. Entre os compostos mais frequentemente detectados estão o ciprofloxacino, sulfametoxazol, a eritromicina, as tetraciclinas e a amoxicilina, todos amplamente relatados em ecossistemas aquáticos e terrestres. Devido à sua alta produção e prevalência, a persistência ambiental e os efeitos ecotoxicológicos estão bem documentados. O cloridrato de ciprofloxacino, um antibiótico da classe das fluoroquinolonas, foi escolhido neste estudo como um composto representativo deste grupo de antibacterianos com potencial de contaminação, pois há grande quantidade de informação disponível e alta produção desse fármaco. Seu comportamento ambiental, principais dos seus metabólitos e impactos associados, é abordado com maior profundidade, a fim de ilustrar as implicações mais amplas da contaminação por fármacos que aumentam o risco de surgimento de bactérias resistentes.

O cloridrato de ciprofloxaxino ou ciprofloxacina, a sua forma livre, é metabolizado no corpo humano e em outros organismos, resultando na formação de diversos metabólitos primários (Figura 7) e podem ser encontrados no plasma e na urina. Os principais metabólitos originados da biodegradação fisiológica em animais são: 1) desetileno ciprofloxacina ou ciprofloxacina-7-etilendiamina (**22**), o principal metabólito da ciprofloxacina e que ainda mantém alguma atividade antibacteriana; 2) a sulfociprofloxacina (**23**), formada pela

sulfonação do grupo NH presente no anel piperazínico; 3) a oxociprofloxacina (**24**), derivada da oxidação do anel piperazínico; 4) a formilciprofloxacina (**25**), resultante da introdução de um grupo formila (CHO) no NH livre do anel da piperazina; a 8-hidroxiciprofloxacina (**26**), resultante da adicção de um grupo hidroxila ao carbono da posição 8 do anel quinolônico.[43] O desetileno ciprofloxacina pode ser formado tanto no organismo quanto em processos de degradação ambiental, como nos tratamentos de oxidação avançada aplicados para remover ciprofloxacina de águas residuais.[43]

Praticamente todos esses metabólitos primários derivam-se de modificações no anel piperazínico da ciprofloxacina. Em geral, esses compostos são encontrados em quantidades reduzidas, normalmente inferiores a 15% da dose administrada, e apresentam atividade antimicrobiana significativamente inferior à do fármaco original. Dessa forma, a ciprofloxacina inalterada permanece como o principal agente ativo no organismo após a administração. As bactérias e fungos presentes no ambiente também são capazes de degradar a ciprofloxacina intacta eliminada para o meio ambiente, bem como muitos outros xenobióticos.[44] Esses metabólitos exógenos acabam por parar nos efluentes das estações de tratamento de água, permitindo a dispersão por diversos compartimentos ambientais. As principais transformações promovidas por esses micro-organismos envolvem a clivagem do anel aromático e alterações na cadeia da piperazina. Na Figura 7 estão descritos alguns exemplos, compostos **27-30**, dentre os vários já detectados e identificados. Alguns dos metabólitos gerados são semelhantes aos produzidos pelo organismo humano, sugerindo que os processos microbianos podem mimetizar vias metabólicas humanas. A degradação da ciprofloxacina por micro-organismos ambientais também pode gerar produtos que mantêm a atividade biológica, potencializando as chances de desenvolvimento de resistência bacteriana.

Apesar da degradação por micro-organismos ser um método promissor para a biodegradação da ciprofloxacina no meio ambiente, é importante avaliar a relevância biológica dos metabólitos formados e seus efeitos ambientais,

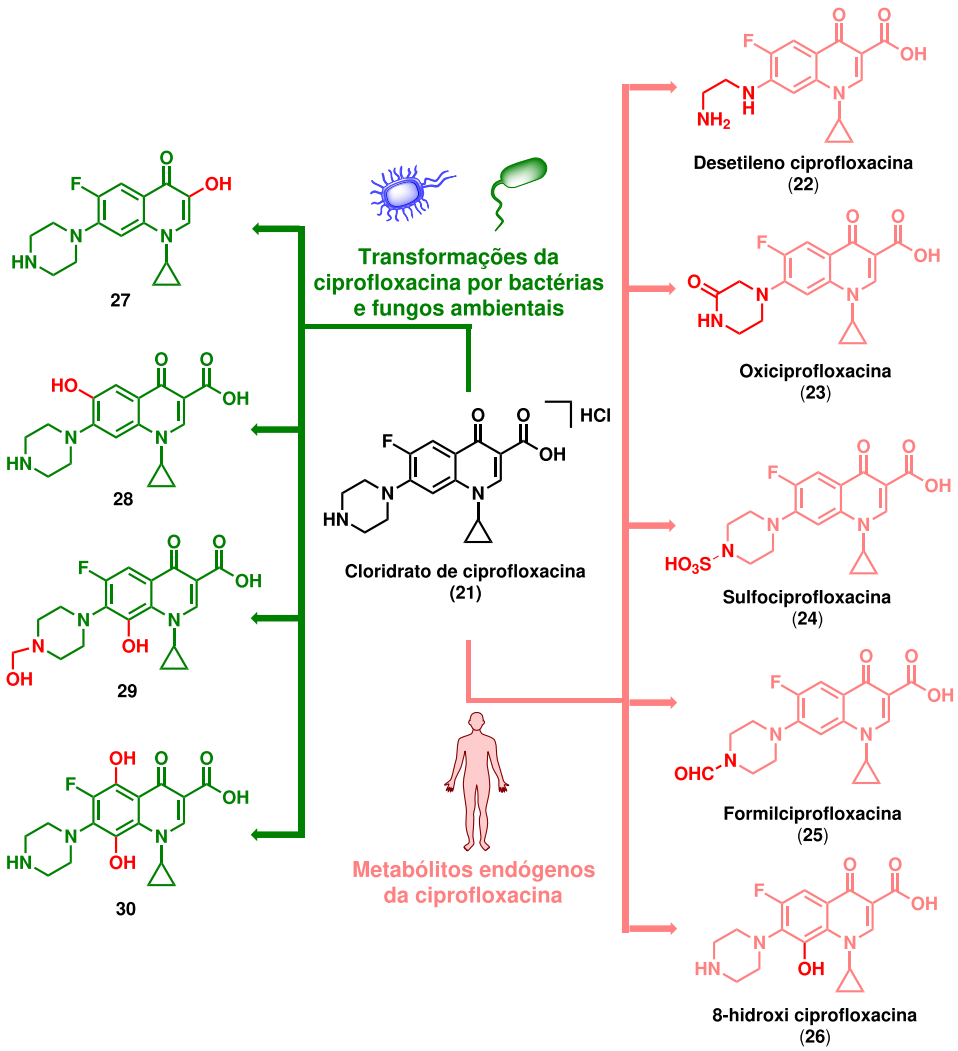


Figura 7. Exemplos de metabólitos formados a partir do cloridrato de ciprofloxacina (**21**)

dado o potencial impacto na resistência bacteriana e na ecotoxicidade. Há a necessidade de compreender melhor a complexidade da biotransformação desse antibiótico para mitigar riscos ambientais e de saúde pública associados a esses compostos.[45]

Um estudo global conduzido por Kelly e colaboradores sobre a presença da ciprofloxacina em diversos tipos de sistemas aquáticos urbanos foi realizado, incluindo águas superficiais, subterrâneas, sistemas costeiros e marinhos, além de efluentes de estações de tratamento de água municipal e hospitalar.[39] Esse estudo indicou que mais de 50% das amostras de água residuais municipais continham níveis de ciprofloxacina suficientemente altos para promover resistência antimicrobiana, cerca de 17% das amostras superaram concentrações potencialmente prejudiciais aos organismos aquáticos e 87% das amostras de esgotos municipais e 85% de efluentes hospitalares superaram os níveis aceitáveis considerados seguros. Também foi demonstrado que as regiões urbanas com rápido crescimento demográfico e insuficiente infraestrutura de tratamento de esgoto, especialmente na Ásia, apresentam maior risco de problemas relacionados à resistência bacteriana e impactos ambientais.

5. Considerações Finais

Ao serem utilizados no tratamento de doenças, os fármacos não desaparecem após exercerem sua ação terapêutica. Grande parte deles é excretada pelo organismo, sendo liberada no ambiente na forma não metabolizada, ainda ativa, ou como metabólitos potencialmente tóxicos. Esse processo, muitas vezes imperceptível, contribui de forma significativa para a contaminação ambiental, afetando negativamente a fauna e a flora aquáticas e terrestres. Considerando a elevada estabilidade química de muitos princípios ativos, sua persistência no ambiente é prolongada e, em determinados casos, os processos convencionais de tratamento de água podem gerar subprodutos ainda mais tóxicos. Esse cenário exige uma abordagem integrada e emergencial, especialmente em relação a outras variáveis críticas associadas às mudanças climáticas. Torna-se, portanto, imprescindível o avanço de pesquisas voltadas ao desenvolvimento de tecnologias de tratamento de água mais eficientes, como ozonização, fotocatálise e utilização de carvão ativado, bem como a aplicação dos princípios da Química Verde no desenvolvimento de fármacos e na formulação de medicamentos mais biodegradáveis e de menor impacto ambiental. Além disso, é fundamental implementar políticas públicas que regulamentem o descarte de medicamentos, tornando-o mais eficaz e promovendo uma interação mais ativa entre as indústrias farmacêuticas, os órgãos ambientais e a sociedade. Campanhas educativas sobre o descarte adequado de medicamentos vencidos ou não utilizados são essenciais para evitar o lançamento inadequado desses medicamentos em sistemas de esgoto ou no lixo comum. Portanto, a presença de fármacos no ambiente não pode ser considerada um problema secundário. A mitigação dessa contaminação invisível requer ações estruturadas, interdisciplinares e sustentáveis, de modo que os avanços da química medicinal estejam alinhados à preservação ambiental e à proteção da saúde das gerações presentes e futuras.

Referências Bibliográficas

1. Forezi, L. S. M.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; *Aqui tem Química*, Vol. 1, 1a. ed., Editora Interciência: Rio de Janeiro, 2023.
2. Ferreira, V. F.; da Silva, F. C.; Forezi, L. S. M.; *Aqui tem Química*, Vol. 2, 1a. ed., Editora e-Paper: Rio de Janeiro, 2024.
3. Ferreira, V. F.; Ferreira, P. G.; Farmácia, Química e a Qualidade de Vida. *Revista Virtual de Química* **2021**, *13*, 361. [Crossref]
4. Project Gutenberg. Disponível em: https://www.gutenberg.org/ebooks/search/?query=The+Sceptical+Chymist&submit_search=Go%21. Acesso em: 01 maio 2025.
5. Clericuzio, A.; A redefinition of Boyle's chemistry and corpuscular philosophy. *Annals of Science* **1990**, *47*, 561. [Crossref]
6. de Carvalho, A. S.; de Jesus, I. S.; Ferreira, P. G.; de Souza, A. S.; de Oliveira, R. P. R. F.; Futuro, D. O.; Ferreira, V. F.; Chemistry and Health: A Multidimensional Approach. *Sustainable Chemistry* **2025**, *6*, 2. [Crossref]
7. Nova Ambiental. Disponível em: https://www.novaambiental.com.br/boas-praticas-no-gerenciamento-de-residuos-de-industrias-quimico-farmaceuticas/#:~:text=Os%20Res%C3%ADduos%20da%20Ind%C3%BAstria%20Farmac%C3%AAutica,embalagens%20a%20serem%20descaracterizadas. Acesso em: 01 outubro 2025.
8. da Silva, V. W. P.; Figueira, K. L.; da Silva, F. G.; Zagui, G. S.; Meschede, M. S. C.; Descarte de medicamentos e os impactos ambientais: uma revisão integrativa da literatura. *Ciência & Saúde Coletiva* **2023**, *28*, 1113. [Crossref]
9. Talha, B.; Dhamoon, A. S.; *Ritonavir.* Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544312/. Acesso em: 01 outubro 2025.
10. Flynn, J. P.; Gerriets, V.; *Imatinib*. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551676/. Acesso em: 01 outubro 2025.
11. Miglani, R.; Parveen, N.; Kumar, A.; Ansari, M. A.; Khanna, S.; Rawat, G.; Panda, A. K.; Bisht, S. S.; Upadhyay, J.; Ansari, M. N.; Degradation of Xenobiotic Pollutants: An Environmentally Sustainable Approach. *Metabolites* **2022**, *12*, 818. [Crossref]
12. Godheja, J.; SK, S.; Siddiqui, S. A.; DR, M.; Xenobiotic compounds present in soil and water: A review on remediation strategies. *Journal of Environmental & Analytical Toxicology* **2016**, *6*, 392. [Link]

13. Fernandes, J. P.; Almeida, C. M. R.; Salgado, M. A.; Carvalho, M. F.; Mucha, A. P.; Pharmaceutical Compounds in Aquatic Environments-Occurrence, Fate and Bioremediation Prospective. *Toxics* **2021**, *9*, 257. [Crossref]
14. Brodin, T.; Bertram, M. G.; Arnold, K. E.; Boxall, A. B. A.; Brooks, B. W.; Cerveny, D.; Jörg, M.; Kidd, K. A.; Lertxundi, U.; Martin, J. M.; May, L. T.; McCallum, E. S.; Michelangeli, M.; Tyler, C. R.; Wong, B. B. M.; Kümmerer, K.; Orive, G.; The urgent need for designing greener drugs. *Nature Sustainability* **2024**, *7*, 949. [Crossref]
15. Wilkinson, J. L.; Boxall, A. B. A.; Kolpin, D. W.; Leung, K. M. Y; Lai, R. W. S.; Galbán-Malagón, C.; Adell, A. D.; Mondon, J.; Metian, M.; Marchant, R. A.; Bouzas-Monroy, A.; Cuni-Sanchez, A.; Coors, A.; Carriquiriborde, P.; Rojo, M.; Gordon, C.; Cara, M.; Moermond, M.; Luarte, T.; Petrosyan, V.; Perikhanyan, Y.; Mahon, C. S.; McGurk, C. J.; Hofmann, T.; Kormoker, T.; Iniguez, V.; Guzman-Otazo, J.; Tavares, J. L.; Gildasio De Figueiredo, F.; Razzolini, M. T. P.; Dougnon, V.; Gbaguidi, G.; Traoré, O.; Blais, J. M.; Kimpe, L. E.; Wong, M.; Wong, D.; Ntchantcho, R.; Pizarro, J.; Ying, G. G.; Chen, C. E.; Páez, M.; Martínez-Lara, J.; Otamonga, J. P.; Poté, J.; Ifo, S. A.; Wilson, P.; Echeverría-Sáenz, S.; Udikovic-Kolic, N.; Milakovic, M.; Fatta-Kassinos, D.; Ioannou-Ttofa, L.; Belušová, V.; Vymazal, J.; Cárdenas-Bustamante, M.; Kassa, B. A.; Garric, J.; Chaumot, A.; Gibba, P.; Kunchulia, I.; Seidensticker, S.; Lyberatos, G.; Halldórsson, H. P.; Melling, M.; Shashidhar, T.; Lamba, M.; Nastiti, A.; Supriatin, A.; Pourang, N.; Abedini, A.; Abdullah, O.; Gharbia, S. S.; Pilla, F.; Chefetz, B.; Topaz, T.; Yao, K. M.; Aubakirova, B.; Beisenova, R.; Olaka, L.; Mulu, J. K.; Chatanga, P.; Ntuli, V.; Blama, N. T.; Sherif, S.; Aris, A. Z.; Looi, L. J.; Niang, M.; Traore, S. T.; Oldenkamp, R.; Ogunbanwo, O.; Ashfaq, M.; Iqbal, M.; Abdeen, Z.; O'Dea, A.; Morales-Saldaña, J. M.; Custodio, M.; de la Cruz, H.; Navarrete, I.; Carvalho, F.; Gogra, A. B.; Koroma, B. M.; Cerkvenik-Flajs, V.; Gombač, M.; Thwala, M.; Choi, K.; Kang, H.; Ladu, J. L. C.; Rico, A.; Amerasinghe, P.; Sobek, A.; Horlitz, G.; Zenker, A. K.; King, A. C.; Jiang, J. J.; Kariuki, R.; Tumbo, M.; Tezel, U.; Onay, T. T.; Lejju, J. B.; Vystavna, Y.; Vergeles, Y.; Heinzen, H.; Pérez-Parada, A.; Sims, D. B.; Figy, M.; Good, D.; Teta C.; Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2022**, *119*, e2113947119. [Crossref]
16. Brand, J. A.; Michelangeli, M.; Shry, S. J.; Moore, E. R.; Bose, A, P. H.; Cerveny, D.; Martin, J. M.; Hellström, G.; McCallum, E. S.; Holmgren, A.; Thoré, E. S. J.; Fick, J.; Brodin, T.; Bertram, M. G.; Pharmaceutical pollution influences river-to-sea migration in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Science* **2025**, *388*, 217. [Crossref]
17. Parsons, J.; Droge, S.; Disponível em: https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Environmental_Chemistry/Environmental_Toxicology_(van_Gestel_et_al.)/03%3A_Environmental_Chemistry_-_From_Fate_to_Exposure/3.01%3A_Environmental_compartments. Acesso em: 01 outubro 2025.
18. Wermuth, C. G.; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; Mitscher, L. A.; Em *Annual Reports in Medicinal Chemistry;* Bristol, J. A.; eds, Academic Press: San Diego, 1998, cap. 36.
19. IPLUSO - Instituto Técnico da Lusofonia. *Tecnologia Farmacêutica*. Portugal, 2025.
20. Argaluza, J.; Domingo-Echaburu, S.; Orive, G.; Medrano, J.; Hernandez, R.; Lertxundi, U.; Environmental pollution with psychiatric drugs. *World Journal of Psychiatry* **2021**, *11*, 791. [Crossref]
21. Aris, A. Z.; Shamsuddin, A. S.; Praveena, S. M.; Occurrence of 17α-ethynylestradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota: a review. *Environment International* **2014**, *69*, 104. [Crossref]
22. Verified Marked Reports. Disponível em: https://www.verifiedmarketreports.com/product/ethinylestradiol-market/#:~:text=Ethinylestradiol%20Market%20Insights&text=As%20of%20recent%20estimates%2C%20the,of%20around%205.2%25%20through%202030. Acesso em: 16 maio 2025.
23. Laurenson, J. P.; Bloom, R. A.; Page, S.; Sadrieh, N.; Ethinyl Estradiol and Other Human Pharmaceutical Estrogens in the Aquatic Environment: A Review of Recent Risk Assessment Data. *The AAPS Journal* **2014**, *16*, 299. [Crossref]
24. Barr, W. J.; Yi, T.; Aga, D.; Acevedo, O.; Harper-Jr., W. F.; Using Electronic Theory to Identify Metabolites Present in 17α-Ethinylestradiol Biotransformation Pathways. *Environmental Science & Technology* **2012**, *46*, 760. [Crossref]
25. Zhang, H.; Wang, B.; Han, Y.-H.; Balimane, P.; Yang, Z.; Rodrigues, A. D.; Pharmacokinetic Drug Interactions Involving 17α-Ethinylestradiol. *Clinical Pharmacokinetics* **2007**, *46*, 133. [Crossref]
26. Nash, J. P.; Kime, D. E.; Van der Ven, L. T. M.; Wester, P. W.; Brion, F.; Maack, G.; Stahlschmidt-Allner, P.; Tyler, C. R.; Long-term exposure to environmental concentrations of the pharmaceutical ethynylestradiol causes reproductive failure in fish. *Environmental Health Perspectives* **2004**, *112*, 1725. [Crossref]
27. Tamagno, W. A.; Sofiatti, J. R. O.; Alves, C.; Sutorillo, N. F.; Vanin, A. P.; Bilibio, D.; Pompermaier, A.; Barcellos, L. J. G.; Synthetic estrogen bioaccumulates and changes the behavior and biochemical biomarkers in adult zebrafish. *Environmental Toxicology and Pharmacology* **2022**, *92*, 103857. [Crossref]
28. Kidd, K. A.; Blanchfield, P. J.; Mills, K. H.; Palace, V. P.; Evans, R. E.; Lazorchak, J. M.; Flick, R. W.; Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2007**, *104*, 8897. [Crossref]
29. Alfaro, R. A.; Davis, D. D.; *Diclofenac.* Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557879/. Acesso em: 03 outubro 2025.
30. Market Research Intellect. Disponível em: https://www.marketresearchintellect.com/product/global-diclofenac-market-size-and-forecast/. Acesso em: 16 maio 2025.

31. Bonnefille, B.; Gomez, E.; Courant, F.; Escande, A.; Fenet, H.; Diclofenac in the marine environment: A review of its occurrence and effects. *Marine Pollution Bulletin* **2018**, *131*, 496. [Crossref]
32. Acuña, V.; Ginebreda, A.; Mor, J. R.; Petrovic, M.; Sabater, S.; Sumpter, J.; Barceló, D.; Balancing the health benefits and environmental risks of pharmaceuticals: Diclofenac as an example. *Environment International* **2015**, *85*, 327. [Crossref]
33. Prusch, F.; Morel, A. P.; de Moraes, H. F.; Bertolazzi, S.; dos Santos, B. V.; Lunge, V. R.; da Silveira, M. E. T.; de Mello, J. R. B.; Intoxicações em aves de rapina necrófagas: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development* **2022**, *8*, 42216. [Crossref]
34. Sathishkumar, P.; Meena, R. A. A.; Palanisami, T.; Ashokkumar, V.; Palvannan, T.; Gu, F. L.; Occurrence, interactive effects and ecological risk of diclofenac in environmental compartments and biota - a review. *Science of the Total Environment* **2020**, *698*, 134057. [Crossref]
35. Facey, S. J.; Nebel, B. A.; Kontny, L.; Allgaier, M.; Hauer, B.; Rapid and complete degradation of diclofenac by native soil microorganisms. *Environmental Technology & Innovation* **2018**, *10*, 55. [Crossref]
36. Bartha, B.; Huber, C.; Schröder, P.; Uptake and metabolism of diclofenac in *Typha latifolia* – how plants cope with human pharmaceutical pollution. *Plant Science* **2014**, *227*, 12. [Crossref]
37. Bartels, P.; von Tümpling Jr, W.; Solar radiation influence on the decomposition process of diclofenac in surface waters. *Science of The Total Environment* **2007**, *374*, 143. [Crossref]
38. Joachim, S.; Beaudouin, R.; Daniele, G.; Geffard, A.; Bado-Nilles, A.; Tebby, C.; Palluel, O.; Dedourge-Geffard, O.; Fieu, M.; Bonnard, M.; Palos-Ladeiro, M.; Turiès, C.; Vulliet, E.; David, V.; Baudoin, P.; James, A.; Andres, S.; Porcher, J. M.; Effects of diclofenac on sentinel species and aquatic communities in semi-natural conditions. *Ecotoxicology and Environmental Safety* **2021**, *211*, 111812. [Crossref]
39. Kelly, K. R.; Brooks, B. W.; Em *Progress in Molecular Biology and Translational Science*; Teplow, D. B., ed.; Academic Press: USA, 2018, cap. 3. [Crossref]
40. Sítio Data Intelo. Disponível em: https://dataintelo.com/report/ciprofloxacin-hydrochloride-market. Acesso em: 13 maio 2025.
41. Sharma, R.; *Ciprofloxacin Hydrochloride Market*. Disponível em: https://www.archivemarketresearch.com/reports/ciprofloxacin-hydrochloride-api-343556?utm_source=chatgpt.com#summary. Acesso em: 13 maio 2025.
42. Apreja, M.; Sharma, A.; Balda, S.; Kataria, K.; Capalash, N.; Sharma, P.; Antibiotic residues in environment: antimicrobial resistance development, ecological risks, and bioremediation. *Environmental Science and Pollution Research* **2022**, *29*, 3355. [Crossref]
43. LeBel, M.; Ciprofloxacin: Chemistry, Mechanism of Action, Resistance, Antimicrobial Spectrum, Pharmacokinetics, Clinical Trials, and Adverse Reactions. *Pharmacotherapy* **1988**, *8*, 3. [Crossref]
44. Girardi, C.; Greve, J.; Lamshöft, M.; Fetzer, I.; Miltner, A.; Schäffer, A.; Kästner, M.; Biodegradation of ciprofloxacin in water and soil and its effects on the microbial communities. *Journal of Hazardous Materials* **2011**, *198*, 22. [Crossref]
45. Rusch, M.; Spielmeyer, A.; Zorn, H.; Hamscher, G.; Degradation and transformation of fluoroquinolones by microorganisms with special emphasis on ciprofloxacin. *Applied Microbiology and Biotechnology* **2019**, *103*, 6933. [Crossref]