



UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS - UNIEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS,
FARMACOLOGIA & TERAPÊUTICA

FLÓRIDA LORENA PIRES DE PAIVA

**ESTUDO DA FOTODEGRADAÇÃO DO CIPROFLOXACINO:
ANÁLISE DE RISCO AMBIENTAL E PROCESSO DE DEGRADAÇÃO**

ANÁPOLIS, GO

2026

FLÓRIDA LORENA PIRES DE PAIVA

**ESTUDO DA FOTODEGRADAÇÃO DO CIPROFLOXACINO:
ANÁLISE DE RISCO AMBIENTAL E PROCESSO DE DEGRADAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Farmacologia & Terapêutica da Universidade Evangélica de Goiás, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Danilo Dias

ANÁPOLIS/GO

2026

P146

Paiva, Flórida Lorena Pires de

Estudo da fotodegradação do ciprofloxacino: análise de risco ambiental e processo de degradação / Flórida Lorena Pires de Paiva

- Anápolis: Universidade Evangélica de Goiás, 2026.

71 p.; il.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Danilo Dias.

Dissertação (mestrado) – Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas – Universidade Evangélica de Goiás, 2026.

1. Ciprofloxacino 2. Fotodegradação 3. Análise de risco ambiental. 4. Curcumina 5. Contaminantes emergentes. 6. Resistência antimicrobiana I. Dias, Lucas Danilo. II. Título.

CDU 615



Para obter e validar o documento em versão digital, faça a leitura do código ao lado ou utilize o link abaixo:

Dedico esta conquista, primeiramente, a mim mesma, por nunca desistir do sonho do mestrado e por acreditar no poder transformador da ciência, do aprendizado e do conhecimento. E a Deus, que com Sua bênção, força e graça, me sustentou em cada etapa desta caminhada, permitindo que eu superasse desafios e alcançasse esta conquista.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pois sem Ele nada disso seria possível. Foi Ele quem me concedeu o dom, a capacidade, a força e a perseverança para enfrentar cada etapa deste processo, além da graça de alcançar esta conquista. Em todos os momentos, senti Sua presença guiando meus passos, renovando minha fé e fortalecendo meu propósito. Por permitir que eu tivesse saúde, determinação e coragem para superar todos os obstáculos encontrados ao longo desta caminhada, minha eterna gratidão.

À minha mãe, pelo incentivo, pelo apoio constante e por acreditar em mim.

Ao meu marido, pela parceria, paciência, compreensão e por caminhar ao meu lado durante toda esta jornada. Seu apoio, companheirismo e incentivo foram fundamentais para que eu pudesse seguir em frente e concluir mais esta importante etapa da minha vida.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Farmacologia & Terapêutica da Universidade Evangélica de Goiás, pelos ensinamentos, orientações e contribuições valiosas para minha formação acadêmica e profissional.

Ao meu orientador, Lucas Danilo Dias, expresso meu especial agradecimento pelo incentivo, dedicação, disponibilidade e pelos ensinamentos compartilhados ao longo da construção deste trabalho. Sua orientação foi essencial para o desenvolvimento desta pesquisa e para meu crescimento científico.

Por fim, a todos que participaram, direta ou indiretamente, do desenvolvimento desta pesquisa e contribuíram para minha formação, meu crescimento e esta conquista, expresso meus mais sinceros agradecimentos.

“Na natureza, nada se cria, nada se perde, tudo se transforma.”

Antoine Lavoisier

RESUMO

O ciprofloxacino (CIP) é um antibiótico frequentemente detectado em efluentes domésticos, hospitalares e industriais e, conseqüentemente, em águas superficiais, em razão de sua excreção parcial na forma inalterada e da remoção incompleta por processos convencionais de tratamento de esgoto, sendo classificado como um Contaminante Emergente (CE) de relevância ecotoxicológica. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar a redução do teor do CIP sob diferentes condições de fotodegradação, empregando a curcumina (CUR) como agente fotoativo natural como estratégia de mitigação ambiental, integrada aos princípios da Análise de Risco Ambiental (ARA) para discutir os potenciais impactos associados aos principais produtos de transformação descritos na literatura. Assim realizou-se a caracterização do CIP com base em suas propriedades físico-químicas e ambientais, em seguida, aplicou-se a Fase I da ARA, conforme o modelo conceitual proposto pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), para estimar a exposição ambiental do fármaco. Posteriormente, foi avaliada a fotodegradação do CIP utilizando curcumina, associada ou não ao peróxido de hidrogênio, como estratégia de mitigação ambiental. Na etapa seguinte, realizou-se um levantamento dos principais produtos de transformação formados durante os processos de fotólise e oxidação descritos na literatura. Por fim, esses produtos foram submetidos a uma Análise Preliminar de Perigos (APP), ferramenta qualitativa de identificação de perigos, aplicada de forma teórica para discutir os potenciais riscos ambientais associados à sua formação. A aplicação integrada da Fase I da ARA e da APP permitiu identificar cenários potenciais de risco relacionados à elevada suscetibilidade do CIP à degradação fotoinduzida, indicando que os produtos de transformação descritos na literatura podem apresentar atividade antimicrobiana residual e, conseqüentemente, representar riscos ambientais relevantes. No âmbito experimental, a degradação do CIP aumentou progressivamente ao longo das 72 horas de irradiação. A fotólise direta apresentou baixa eficiência (7,3%), enquanto os sistemas contendo curcumina e peróxido de hidrogênio promoveram maiores percentuais de degradação, destacando-se o sistema CUR/H₂O₂/luz, que atingiu 28,8% de degradação. Os resultados demonstram que a degradação química do CIP não equivale, necessariamente, à eliminação do risco ambiental, uma vez que os processos de transformação podem gerar produtos cujos efeitos ecotoxicológicos ainda demandam investigação. Além disso, os achados indicam que a CUR apresenta potencial como agente fotoativo natural em processos de fotodegradação do CIP, podendo ser explorada como estratégia complementar na mitigação da contaminação ambiental por esse fármaco.

Palavras-chave: ciprofloxacino; fotodegradação; análise de risco ambiental; curcumina; contaminantes emergentes; resistência antimicrobiana; análise preliminar de perigos.

ABSTRACT

Ciprofloxacin (CIP) is an antibiotic frequently detected in domestic, hospital, and industrial wastewater and, consequently, in surface waters due to its partial excretion in the unchanged form and its incomplete removal by conventional wastewater treatment processes, being classified as an Emerging Contaminant (EC) of recognized ecotoxicological relevance. This study aimed to evaluate the reduction of ciprofloxacin concentration under different photodegradation conditions using curcumin (CUR) as a natural photoactive agent as an environmental mitigation strategy, integrated with the principles of Environmental Risk Assessment (ERA) to discuss the potential impacts associated with the main transformation products reported in the literature. Initially, CIP was characterized based on its physicochemical and environmental properties. Subsequently, Phase I of the Environmental Risk Assessment, according to the conceptual framework proposed by the European Medicines Agency (EMA), was applied to estimate the environmental exposure of the drug. Thereafter, the photodegradation of CIP was evaluated using curcumin, with or without hydrogen peroxide, as an environmental mitigation strategy. A literature review was then conducted to identify the main transformation products generated during ciprofloxacin photolysis and oxidation processes. Finally, these transformation products were subjected to a Preliminary Hazard Analysis (PHA), a qualitative hazard identification tool, applied theoretically to discuss the potential environmental risks associated with their formation. The integrated application of ERA Phase I and PHA enabled the identification of potential risk scenarios related to the high susceptibility of CIP to photoinduced degradation, indicating that the transformation products reported in the literature may retain residual antimicrobial activity and, consequently, represent relevant environmental hazards. Experimentally, CIP degradation increased progressively throughout the 72-hour irradiation period. Direct photolysis showed low degradation efficiency (7.3%), whereas systems containing curcumin and hydrogen peroxide achieved higher degradation rates, with the CUR/H₂O₂/light system presenting the highest degradation efficiency (28.8%). The results demonstrate that the chemical degradation of CIP does not necessarily correspond to the elimination of environmental risk, since transformation processes may generate products whose ecotoxicological effects remain insufficiently understood. Furthermore, the findings indicate that curcumin has potential as a natural photoactive agent in CIP photodegradation processes and may represent a promising complementary strategy for mitigating environmental contamination by this pharmaceutical.

Keywords: ciprofloxacin; photodegradation; environmental risk assessment; curcumin; emerging contaminants; antimicrobial resistance, preliminary hazard analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química do ciprofloxacino com destaque para os principais grupos funcionais	34
Figura 2 – Estrutura química da curcumina e principais grupos funcionais relacionados às suas propriedades fotoquímicas.....	47
Figura 3 – Árvore decisória da análise de risco ambiental do cloridrato de ciprofloxacino baseada na diretriz da EMA e adaptada ao presente estudo.	58
Figura 4 – Perfil cinético da degradação do ciprofloxacino sob diferentes condições de fotodegradação.....	62

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Principais Contaminantes Emergentes detectados em ambientes aquáticos, concentrações máximas reportadas e potenciais consequências ambientais e sanitárias da degradação do ciprofloxacino sob condições de estresse	26
Quadro 2 – Perfil de degradação do ciprofloxacino sob condições de estresse	42
Quadro 3 – Análise de Risco Ambiental ligado aos produtos de degradação do ciprofloxacino, por meio da metodologia APP.....	60
Quadro 4 – Critérios adotados para classificação da frequência, severidade e risco ambiental na Análise Preliminar de Perigos (APP).....	60

LISTA DE ABREVIATURAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APP	Análise Preliminar de Perigos
ARA	Análise de Risco Ambiental
BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutica (<i>Biopharmaceutics Classification System</i>)
CE	Contaminantes Emergentes
CETESB	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
CHMP	Comitê de Medicamentos para Uso Humano (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CIP	Ciprofloxacino
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
COD	Carbono Orgânico Dissolvido
COT	Carbono Orgânico Total
CUR	Curcumina
DDD	Doses Diárias Definidas
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>)
ECDC	Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EMA	Agência Europeia de Medicamentos (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos (<i>Food and Drug Administration</i>)
Fpen	Fator de Penetração de Mercado (<i>Market Penetration Factor</i>)
GMP	Boas Práticas de Fabricação (<i>Good Manufacturing Practices</i>)
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (High Performance Liquid Chromatography)
ICH	Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>)

IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
ISO	Organização Internacional de Normalização (<i>International Organization for Standardization</i>)
LC-MS	Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas (<i>Liquid Chromatography – Mass Spectrometry</i>)
NEPA	Lei Nacional de Política Ambiental (<i>National Environmental Policy Act</i>)
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PEC	Concentração Ambiental Prevista (<i>Predicted Environmental Concentration</i>)
PEC _{sw}	Concentração Ambiental Prevista em Águas Superficiais (<i>Predicted Environmental Concentration in Surface Water</i>)
PIC/S	Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>)
PNEC	Concentração Prevista Sem Efeito (<i>Predicted No-Effect Concentration</i>)
POA	Processos Oxidativos Avançados
QSAR	Relação Quantitativa Estrutura-Atividade (<i>Quantitative Structure-Activity Relationships</i>)
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio (<i>Reactive Oxygen Species</i>)
RQ	Quociente de Risco Ambiental
SNGPC	Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados
TGA	Análise Termogravimétrica (<i>Thermogravimetric Analysis</i>)
USP	Farmacopeia dos Estados Unidos (<i>United States Pharmacopeia</i>)
XRPD	Difração de Raios X em Pó (<i>X-Ray Powder Diffraction</i>)

LISTA DE SÍMBOLOS

$^1\text{O}_2$	Oxigênio singlete
$\bullet\text{OH}$	Radical hidroxila
$[\text{O}_2\bullet]^-$	Radical superóxido
h^+	Lacuna eletrônica (buraco de valência)
H_2O	Água
H_2O_2	Peróxido de hidrogênio
CO_2	Dióxido de carbono
O_2	Gás oxigênio (dioxigênio)
TiO_2	Dióxido de titânio
$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$	Fórmula molecular do ciprofloxacino
pK_a	Logaritmo negativo da constante de acidez (constante de dissociação ácida)
pK_{a1}	Primeira constante de dissociação ácida do ciprofloxacino ($\approx 6,1$) – referente ao grupo carboxílico
pK_{a2}	Segunda constante de dissociação ácida do ciprofloxacino ($\approx 8,7$) – referente ao nitrogênio piperazínico
$h\nu$	Energia de um fóton (h = constante de Planck; ν = frequência da radiação)
$\pi \rightarrow \pi^*$	Transição eletrônica de orbital π ligante para orbital π^* antiligante
$\rightarrow$	Seta de reação – indica sentido de uma reação química ou transformação
$\approx$	Aproximadamente igual a
$\leq$	Menor ou igual a
$\times$	Sinal de multiplicação
®	Marca registrada
$^\circ\text{C}$	Grau Celsius
nm	Nanômetro
mM	Milimolar

$\mu\text{g/L}$	Micrograma por litro
μm	Micrometro
g/mol	Gramma por mol
W/cm^2	Watt por centímetro quadrado
J/cm^2	Joule por centímetro quadrado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
2	ESTADO DA ARTE	36
2.1	Impactos ambientais e sanitários associados ao descarte de fármacos no meio ambiente	26
2.2	Análise de risco ambiental de medicamentos no contexto regulatório internacional	29
2.3	Degradação de fármacos para remediação ambiental	31
2.4	Ciprofloxacino: características e relevância	34
2.5	Potenciais riscos associados à presença residual de ciprofloxacino	36
2.5.1	Citotoxicidade e genotoxicidade do ciprofloxacino	37
2.6	Produtos de transformação e riscos associados	38
2.6.1	Degradação hidrolítica	39
2.6.2	Degradação oxidativa	39
2.6.3	Fotodegradação	39
2.6.4	Degradação térmica	40
2.6.5	Degradação mediada por matriz e excipientes	40
2.6.6	Implicações para a análise de risco	40
2.7	Fotodegradação e mitigação de riscos associados ao ciprofloxacino	44
2.8	Curcumina como fotoativo: fundamentos e aplicações	47
3	OBJETIVOS	49
3.1	Objetivo geral	49
3.2	Objetivos específicos	49
4	METODOLOGIA	50
4.1	Levantamento bibliográfico	50
4.2	Análise de Risco Ambiental	51
4.3	Desenvolvimento de um processo de fotodegradação do ciprofloxacino utilizando curcumina como agente fotoativo	54
4.3.2	Processo de fotodegradação	55
4.3.3	Coleta e preparo das amostras	55
4.3.4	Análise cromatográfica	55

5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	57
5.1	Análise de Risco Ambiental associado aos produtos de degradação do ciprofloxacino por meio da análise preliminar de perigos.....	57
5.2	Desenvolvimento E Aplicação De Processo Catalítico Para Fotodegradação Do Ciprofloxacino.....	62
5.2.1	Efeito do H ₂ O ₂ (G2).....	62
5.2.2	Efeito fotocatalítico da curcumina (G3 e G4).....	63
5.2.3	Efeito sinérgico entre CUR e H ₂ O ₂ (G5 e G6).....	64
5.2.4	Considerações mecanísticas.....	64
6	CONCLUSÃO.....	65
	REFERÊNCIAS	67

1 INTRODUÇÃO

A presença dos Contaminantes Emergentes (CE) tem sido reconhecida como uma preocupação crescente devido aos potenciais impactos ecotoxicológicos decorrentes de sua liberação nos ecossistemas aquáticos (Daughton e(&) Ternes, 1999; Boxall et al., 2004; Aus Der Beek et al., 2016). Os CEs englobam diferentes classes de substâncias, as moléculas farmacologicamente ativas destacam-se em razão de seu uso contínuo, elevada produção e capacidade de induzir respostas biológicas mesmo em baixas concentrações ambientais (Daughton e(&) Ternes, 1999; Boxall et al., 2004; Kümmerer, 2009). Desenvolvidas para exercer efeitos terapêuticos específicos em seres humanos e animais, essas substâncias podem alcançar o ambiente por meio da excreção após o uso, de efluentes hospitalares e industriais e do descarte inadequado de medicamentos vencidos ou não utilizados, sendo posteriormente submetidas a sistemas convencionais de tratamento de esgoto, os quais não são eficazes em sua completa remoção (Daughton e(&) Ternes, 1999; Boxall et al., 2004).

Entre os diferentes grupos de CE, os antibióticos assumem papel de destaque devido à sua ampla utilização terapêutica, à frequente detecção em matrizes ambientais e à sua capacidade de alterar a microbiota ambiental, desencadeando efeitos ecotoxicológicos e contribuindo para a disseminação da resistência antimicrobiana (Kümmerer, 2009; Martínez, 2009; Michael et al., 2013).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a resistência antimicrobiana foi associada a aproximadamente 5 milhões de óbitos em 2019, além de representar impacto econômico expressivo, com projeções indicando custos adicionais de até 1 trilhão de dólares ao sistema global de saúde até 2050 (Murray et al., 2022; Paiva et al., 2024). Sob a perspectiva da Saúde Única (*One Health*), esse fenômeno constitui um desafio global, uma vez que integra as dimensões da saúde humana, animal e ambiental, reconhecendo que a contaminação dos ecossistemas por antimicrobianos pode favorecer a seleção e disseminação de genes de resistência com repercussões diretas para a saúde pública (OHHLEP, 2022; OMS, 2023). Nesse contexto, estratégias destinadas à redução da contaminação ambiental por antibióticos assumem relevância não apenas pelo potencial de minimizar os impactos ecotoxicológicos associados a esses compostos, mas também por contribuírem para a mitigação de fatores ambientais envolvidos na seleção e disseminação da resistência antimicrobiana (Martínez, 2009).

Com base em evidências reportadas na literatura, Insumo Ativo Farmacêutico (IFA) ciprofloxacino (CIP), pertencente à classe das fluoroquinolonas, foi escolhido como modelo de estudo devido à sua elevada relevância ambiental, decorrente do amplo consumo, da frequente

ocorrência em matrizes aquáticas e do potencial de exercer efeitos ecotoxicológicos e promover a disseminação da resistência antimicrobiana (Kümmerer, 2009; Michael et al., 2013; Aus der Beek et al., 2016; Paiva et al., 2024). Dados compilados do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) registraram 33.270.000 dispensações de ciprofloxacino no Brasil entre 2014 e 2021, evidenciando seu elevado consumo e potencial de introdução contínua nos ecossistemas aquáticos (Paiva et al., 2024). Esses aspectos, aliados à relevância clínica e ambiental do fármaco, justificaram a escolha do CIP como molécula modelo para o presente estudo.

Considerando a persistência e os potenciais riscos ecotoxicológicos associados à presença de CE nos ecossistemas aquáticos, diferentes estratégias de remediação ambiental têm sido investigadas, destacando-se os Processos Oxidativos Avançados (POA) e os processos de fotodegradação, cuja eficiência pode ser potencializada pelo emprego de agentes fotossensibilizantes capazes de gerar espécies reativas de oxigênio envolvidas na degradação dos contaminantes (Pignatello; Oliveros; Mackay, 2006; Rivera-Utrilla et al., 2013). Nesse contexto, a curcumina (CUR) destaca-se como um agente fotoativo natural promissor para aplicação em processos de fotodegradação de CE, devido à sua capacidade de absorver radiação na região do visível e promover a formação de espécies reativas capazes de induzir a degradação de compostos orgânicos persistentes (Priyadarsini, 2009; Priyadarsini, 2014; Dias et al., 2020; Paiva et al., 2024).

Embora os processos de degradação sejam frequentemente propostos como estratégias de mitigação ambiental (Pignatello; Oliveros; Mackay, 2006), a transformação química de um contaminante não implica, necessariamente, a eliminação do risco associado à sua presença no ambiente. Produtos de transformação podem apresentar persistência, atividade biológica residual e propriedades ecotoxicológicas distintas daquelas observadas para a molécula original (Kümmerer, 2009; Celiz; Tello; Kahhat, 2009). Apesar dos avanços relacionados ao desenvolvimento de estratégias de degradação de CE, ainda existem lacunas quanto à compreensão dos potenciais riscos associados aos produtos de transformação gerados durante esses processos, especialmente no que se refere à persistência ambiental, à manutenção da atividade biológica residual e à contribuição para a pressão seletiva relacionada à resistência antimicrobiana (Kümmerer, 2009; Celiz; Tello; Kahhat, 2009; Martínez, 2009; Michael et al., 2013). Dessa forma, torna-se necessária a incorporação de ferramentas que permitam identificar, caracterizar e discutir os potenciais riscos associados aos produtos gerados durante os processos degradativos utilizados na remediação ambiental.

Nesse sentido, a aplicação dos princípios da Análise de Risco Ambiental (ARA) constitui uma abordagem relevante para subsidiar a tomada de decisão técnica e ambientalmente responsável (EMA, 2024) e pode ser empregada, no contexto brasileiro, como uma ferramenta complementar aos Sistemas de Gestão Ambiental baseados na ABNT NBR ISO 14001:2015, contribuindo para a identificação, avaliação e mitigação de potenciais impactos ambientais associados aos produtos farmacêuticos ao longo de seu ciclo de vida.

Dessa forma, o presente estudo propôs uma abordagem integrativa ao combinar a aplicação da Fase I da ARA, conforme estabelecido pela *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use* (EMA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1), com a investigação experimental da fotodegradação do CIP utilizando CUR como agente fotoativo natural sob diferentes condições reacionais. Essa integração permitiu explorar estratégias de mitigação destinadas à redução do percentual desse fármaco no ambiente, bem como discutir os potenciais riscos associados aos produtos de transformação descritos na literatura. Ao integrar a perspectiva da análise de risco aos experimentos de processos degradativos, o presente estudo contribui para o avanço do conhecimento acerca da mitigação ambiental de antibióticos e para a incorporação da análise de risco na avaliação de tecnologias aplicadas à remediação de CE.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Impactos Ambientais e Sanitários Associados ao Descarte de Fármacos no Meio Ambiente

Os CE correspondem a um conjunto diversificado de substâncias químicas e biológicas cuja presença no ambiente tem suscitado crescente interesse científico, sobretudo em virtude dos potenciais efeitos adversos sobre os ecossistemas e a saúde humana (Richardson; Ternes, 2011; Luo et al., 2014; Richardson; Kimura, 2016). Esse grupo abrange compostos de diferentes origens e aplicações, incluindo fármacos, produtos de higiene pessoal, hormônios, agrotóxicos, plastificantes, retardantes de chama, drogas ilícitas, microplásticos e subprodutos oriundos de processos industriais e de desinfecção da água (Richardson; Ternes, 2011; Luo et al., 2014). Embora muitos desses compostos estejam presentes nos diferentes compartimentos ambientais há décadas, o aprimoramento das técnicas analíticas tem possibilitado sua detecção em concentrações cada vez menores, ampliando o conhecimento acerca de sua ocorrência, distribuição e possíveis implicações ecotoxicológicas.

Os impactos ambientais e sanitários associados à presença de CE têm sido evidenciados em diferentes estudos, os quais demonstram que concentrações ambientalmente relevantes podem desencadear alterações fisiológicas, endócrinas e reprodutivas em organismos não alvo, além de contribuir para a disseminação da resistência antimicrobiana. O Quadro 1 apresenta exemplos de contaminantes frequentemente detectados em ambientes aquáticos, suas concentrações máximas reportadas na literatura e as principais consequências associadas à exposição ambiental.

Quadro 1 – Principais CE detectados em ambientes aquáticos, concentrações máximas reportadas e potenciais consequências ambientais e sanitárias

Composto	Classe Terapêutica	Concentração máxima reportada	Matriz/Local	Principais consequências	Referência
17 α -etinilestradiol	Hormônio sintético	5–6 ng.L ⁻¹ (exposição experimental)	Lago (Canadá)	Feminização de peixes machos, redução do sucesso reprodutivo e colapso populacional da espécie <i>Pimephales promelas</i> .	Kidd et al. (2007)

Composto	Classe Terapêutica	Concentração máxima reportada	Matriz/Local	Principais consequências	Referência
17 β -estradiol	Hormônio	6.806 ng.L ⁻¹	Rio Atibaia, Campinas/SP	Potencial de desregulação endócrina, alterações reprodutivas e desenvolvimento sexual anormal em organismos aquáticos.	Montagner ; Jardim (2011)
Estrona	Hormônio	2.420 ng.L ⁻¹	Curitiba/PR	Alterações endócrinas e comprometimento da reprodução em organismos aquáticos.	Padilha; Leitzke (2013)
Diclofenaco	Anti-inflamatório	470 ng.L ⁻¹	Curitiba/PR	Potenciais efeitos hepáticos, renais e alterações fisiológicas em peixes e invertebrados aquáticos.	Goulart (2017)
Ibuprofeno	Anti-inflamatório	4.155,5 ng.L ⁻¹	Nova Lima/MG	Alterações bioquímicas, estresse oxidativo e prejuízos ao desenvolvimento de organismos aquáticos.	Dias (2014)
Paracetamol	Analgésico	13.440 ng.L ⁻¹	Campinas/SP	Toxicidade crônica e potencial interferência no metabolismo de organismos expostos continuamente.	Montagner ; Jardim (2011)
Cafeína	Estimulante	753.500 ng.L ⁻¹	Curitiba/PR	Indicador de aporte de esgoto doméstico e exposição simultânea a outros contaminantes de origem antrópica.	Froehner et al. (2011)
Ciprofloxacino	Antibiótico	Detectado em águas superficiais em diferentes países (ng.L ⁻¹ – μg.L ⁻¹)	Ambientes aquáticos diversos	Seleção e disseminação de bactérias resistentes, alteração das comunidades microbianas e potencial ecotoxicológico.	Kümmerer (2009); Martínez (2009)

Fonte: Adaptado de Farto (2024) e complementado com dados das referências citadas.

Os dados apresentados no Quadro 1 evidenciam que os CE podem desencadear efeitos adversos expressivos mesmo quando presentes em baixas concentrações ambientais. Estudos realizados em diferentes matrizes aquáticas demonstram que a exposição contínua a esses compostos pode resultar em alterações endócrinas, fisiológicas e reprodutivas em organismos não alvo, comprometendo a estrutura e o funcionamento dos ecossistemas aquáticos.

Dentre os diversos grupos que compõem os CE, os resíduos farmacêuticos têm recebido atenção especial devido às suas propriedades intrínsecas, como atividade biológica específica, introdução contínua no ambiente e potencial de persistência em matrizes aquáticas (Daughton e (&)Ternes; Boxall et al., 2004; Kümmerer, 2009). Após sua liberação nos ecossistemas, esses compostos podem ser submetidos a diferentes processos de transformação, incluindo adsorção, biodegradação, hidrólise, oxidação e reações fotoquímicas, os quais influenciam diretamente sua mobilidade, permanência no ambiente e a formação de produtos de transformação (Kümmerer, 2009). Nesse contexto, a avaliação dos riscos ambientais associados à presença dessas substâncias não deve restringir-se à quantificação do composto parental, sendo necessário considerar fatores como especiação química, biodisponibilidade e interações decorrentes da exposição simultânea a múltiplos contaminantes. Tais aspectos podem modificar significativamente as respostas biológicas observadas, resultando em efeitos aditivos, sinérgicos ou antagônicos (Boxall et al., 2004; Cedergreen, 2014).

No caso dos antibióticos, os impactos ambientais extrapolam a toxicidade direta sobre organismos não alvo. A presença de concentrações subinibitórias em ambientes aquáticos pode favorecer a seleção e a disseminação de bactérias resistentes e de genes de resistência, contribuindo para a manutenção de reservatórios ambientais de resistência antimicrobiana (Martínez, 2009). Esse cenário assume especial relevância diante das estimativas da OMS, segundo as quais a resistência antimicrobiana esteve associada a aproximadamente 4,95 milhões de mortes em 2019, sendo diretamente responsável por 1,27 milhão de óbitos em escala global (WHO, 2023). Além disso, produtos de transformação gerados durante processos naturais ou induzidos de degradação podem manter atividade antimicrobiana residual ou apresentar toxicidade ainda insuficientemente caracterizada, ampliando as incertezas relacionadas à avaliação dos riscos ambientais (Gavrilescu et al., 2015). Dessa forma, estratégias voltadas à mitigação da contaminação farmacêutica devem contemplar não apenas a remoção do composto parental, mas também a caracterização dos potenciais riscos associados aos subprodutos formados durante sua degradação.

Embora ferramentas regulatórias de classificação de resíduos sejam importantes para o gerenciamento ambiental, a avaliação baseada exclusivamente em parâmetros físico-químicos

pode ser insuficiente para representar adequadamente o comportamento e os efeitos de micropoluentes farmacêuticos. Por esse motivo, abordagens complementares, como bioensaios e avaliação ecotoxicológica, tornam-se particularmente pertinentes na investigação de CE e seus produtos de transformação (Pandard *et al.*, 2006).

As ferramentas de avaliação de impacto ambiental são, portanto, fundamentais para entender os efeitos das substâncias químicas liberadas no ambiente. Esses instrumentos permitem estimar a ecotoxicidade a partir de fatores como especiação química, biodisponibilidade e interações em misturas, incluindo efeitos aditivos, sinérgicos ou antagônicos, os quais podem alterar de forma expressiva as respostas biológicas observadas (Boxall *et al.*, 2004; Cedergreen, 2014).

2.2 Análise de Risco Ambiental de Medicamentos no Contexto Regulatório Internacional

A ARA de medicamentos de uso humano tem adquirido relevância crescente no âmbito da regulação sanitária e ambiental, em razão da detecção progressiva de resíduos farmacêuticos em diferentes compartimentos ambientais, como águas superficiais, sedimentos e solos. Diante desse cenário, autoridades regulatórias passaram a incorporar a ARA como parte do processo de autorização de comercialização de medicamentos (Boxall *et al.*, 2004).

Na União Europeia, a ARA para medicamentos de uso humano encontra-se formalmente estabelecida pela diretriz, publicada em 2006 pelo Comitê de Medicamentos para Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) da Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency – EMA*) (EMA, 2006). Essa diretriz estabelece um procedimento de avaliação faseado, composto por duas etapas principais. Na primeira fase (*Phase I*), estima-se a exposição ambiental do fármaco com base no consumo previsto e na Concentração Ambiental Prevista (*Predicted Environmental Concentration – PEC*). Caso determinados limites de ação sejam excedidos, procede-se à segunda fase (*Phase II*), que compreende a avaliação detalhada do destino ambiental e dos efeitos ecotoxicológicos da substância ativa e de seus possíveis produtos de transformação (EMA, 2006).

Essa diretriz foi posteriormente revisada pela EMA, com a publicação da *Revision 1*, adotada em fevereiro de 2024 e em vigor desde setembro do mesmo ano. A revisão ampliou o escopo da avaliação ambiental ao incorporar avanços científicos relacionados à ecotoxicologia, à persistência ambiental e à avaliação de riscos associados a antimicrobianos, além de estabelecer diretrizes mais precisas sobre medidas de mitigação ambiental e a atualização do relatório de avaliação de risco ao longo do ciclo de vida do medicamento (EMA, 2024).

Apesar da existência dessa diretriz europeia específica, não há ainda harmonização regulatória internacional plena para a ARA de medicamentos de uso humano. Organizações internacionais de referência no campo da harmonização regulatória farmacêutica, como o Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* – ICH), não publicaram, até o momento, diretrizes específicas voltadas à avaliação ambiental de medicamentos (ICH, 2025).

De maneira semelhante, o Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* – PIC/S), organização internacional dedicada à harmonização de inspeções regulatórias e de boas práticas de fabricação, não contempla diretrizes específicas para a ARA de medicamentos. O escopo do PIC/S concentra-se na harmonização de requisitos relativos às Boas Práticas de Fabricação (*Good Manufacturing Practices* – GMP) e aos sistemas de inspeção das autoridades regulatórias (PIC/S, 2025).

Nos Estados Unidos, a avaliação ambiental associada à aprovação de medicamentos é conduzida no âmbito da Lei Nacional de Política Ambiental (*National Environmental Policy Act* – NEPA), por meio de orientações específicas da Administração de Alimentos e Medicamentos (*Food and Drug Administration* – FDA). Nesse modelo regulatório, os solicitantes devem apresentar uma avaliação ambiental ou justificar a exclusão categórica dessa exigência, conforme o potencial impacto ambiental do medicamento proposto (FDA, 1998).

Observa-se, portanto, que, embora existam iniciativas regulatórias relevantes em diferentes jurisdições, a abordagem europeia permanece como uma das estruturas mais consolidadas para a ARA de medicamentos de uso humano. As metodologias científicas empregadas nesses processos apresentam, contudo, certo grau de convergência internacional, dado que os estudos ecotoxicológicos exigidos nos processos regulatórios seguem, em grande medida, protocolos internacionalmente harmonizados, como os estabelecidos pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) e pela Organização Internacional de Normalização (*International Organization for Standardization* – ISO).

No contexto brasileiro, não há exigência regulatória específica para a apresentação de ARA no dossiê de registro de medicamentos de uso humano junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). As questões ambientais relacionadas a produtos farmacêuticos são tratadas predominantemente no âmbito da legislação ambiental e da gestão de resíduos, sem integração sistemática ao processo regulatório de autorização de comercialização (ANVISA, 2023).

2.3 Degradação de Fármacos para Remediação Ambiental

A remediação ambiental de fármacos compreende o conjunto de estratégias destinadas à redução da presença, da persistência e dos efeitos de compostos bioativos em matrizes ambientais, especialmente em águas superficiais, subterrâneas e efluentes. Essas estratégias envolvem processos físicos, biológicos e químicos capazes de remover ou transformar contaminantes farmacêuticos, reduzindo sua concentração e, conseqüentemente, seu potencial de impacto ambiental. Entre os principais mecanismos empregados destacam-se a remoção física, a biodegradação, a fotodegradação, os POA e a mineralização, os quais diferem quanto ao mecanismo de ação, à eficiência e à aplicabilidade, em função das propriedades físico-químicas do contaminante e das condições operacionais do sistema de tratamento (Bisognin; Wolff; Carissimi, 2017).

Os processos de remoção física promovem a separação dos contaminantes da fase aquosa, sem alterar significativamente sua estrutura química. Entre os principais métodos destacam-se a adsorção em carvão ativado e as tecnologias de separação por membranas, como ultrafiltração, nanofiltração e osmose reversa (Rivera-Utrilla et al., 2013; Kanakaraju et al., 2018). Apesar de eficientes na remoção de diversos micropoluentes, esses processos apenas transferem os contaminantes para outra fase, exigindo tratamento ou disposição adequada dos resíduos gerados (Rivera-Utrilla et al., 2013).

No caso da biodegradação, é uma técnica considerada um dos principais mecanismos naturais de atenuação ambiental, uma vez que esse processo consiste na transformação de compostos orgânicos por microrganismos que utilizam essas substâncias como fonte de carbono e energia, convertendo-as em produtos mais simples, como dióxido de carbono (CO_2), água (H_2O) e sais inorgânicos (Chojnacka et al., 2022). A biodegradação constitui a base das estratégias de biorremediação, nas quais bactérias, fungos, algas e enzimas são empregadas para acelerar a degradação de contaminantes presentes em diferentes compartimentos ambientais. Entretanto, sua eficiência depende das características estruturais e das propriedades físico-químicas do fármaco, de sua biodisponibilidade, da atividade das comunidades microbianas e das condições ambientais do meio (Bagnall et al., 2013; Chojnacka et al., 2022). Em consequência, compostos recalcitrantes, como as fluoroquinolonas, frequentemente apresentam baixa suscetibilidade à degradação biológica, favorecendo sua persistência ambiental e sua remoção incompleta em sistemas convencionais de tratamento de esgoto (Kümmerer, 2009; Michael et al., 2013). Essas limitações reforçam a necessidade de tecnologias capazes de promover a degradação química desses contaminantes de forma mais eficiente.

Nesse contexto, os processos fotoquímicos têm recebido crescente atenção por promoverem a degradação estrutural dos contaminantes, em vez de sua simples transferência entre fases, característica que os diferencia das tecnologias baseadas exclusivamente em separação física (Andreozzi et al., 1999; Kanakaraju et al., 2018). A fotodegradação pode ocorrer pela ação da radiação solar ou artificial, por meio da fotólise direta, quando o próprio contaminante absorve a radiação incidente, ou da fotólise indireta, quando espécies reativas de oxigênio (EROs) são geradas no meio reacional e promovem a oxidação dos compostos orgânicos. Entre as principais EROs destacam-se o radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$), o oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), o radical superóxido [$\text{O}_2\bullet^-$] e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (Andreozzi et al., 1999; Gonzaga et al., 2023). A eficiência desse processo depende do comprimento de onda da radiação, da intensidade luminosa, das propriedades físico-químicas do contaminante e da composição da matriz aquática, fatores que influenciam diretamente a formação das espécies reativas e a extensão da degradação (Gonzaga et al., 2023).

Assim, para potencializar a eficiência desses processos, diferentes fotoativos naturais e sintéticos vêm sendo investigados. Entre eles, a CUR destaca-se por apresentar elevada absorção na região do visível (300–500 nm), baixa toxicidade na ausência de luz, elevada disponibilidade e capacidade de gerar espécies reativas de oxigênio após fotoativação, características que a tornam um fotoativo promissor para aplicações em remediação ambiental. Dahl et al. (1989) demonstraram sua elevada absorção espectral e reduzida toxicidade na ausência de luz. Posteriormente, Chignell et al. (1994) verificaram que sua fotoativação promove a formação de espécies reativas de oxigênio, principalmente oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) e radical superóxido ($\text{O}_2\bullet^-$), responsáveis pela oxidação de diferentes compostos orgânicos. Esses mecanismos foram corroborados por Dovigo et al. (2011), consolidando o potencial da CUR em processos fotodinâmicos. Mais recentemente, Paiva et al. (2024) demonstraram a aplicabilidade desse mecanismo na fotodegradação do CIP, reforçando seu potencial como fotoativo natural para a degradação de contaminantes farmacêuticos de interesse ambiental.

Além da utilização de fotoativos naturais, outra estratégia amplamente empregada para intensificar a degradação de micropoluentes farmacêuticos consiste na aplicação dos POA. Essas tecnologias fundamentam-se na geração de espécies altamente reativas, principalmente o radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$), capaz de oxidar compostos orgânicos de elevada estabilidade química e baixa biodegradabilidade (Kanakaraju et al., 2018). A elevada reatividade dessas espécies favorece a ruptura de estruturas moleculares complexas, aumentando significativamente a eficiência da degradação de contaminantes persistentes. Entre os principais POA descritos na literatura destacam-se a ozonização, os processos Fenton e foto-Fenton, a fotocatalise

heterogênea com dióxido de titânio (TiO_2), a oxidação eletroquímica e os processos baseados em peróxido de hidrogênio (Jiao et al., 2022; Aziz et al., 2025). A fotocatalise heterogênea com TiO_2 destaca-se por sua elevada estabilidade química e eficiência degradativa (Roslan et al., 2024), enquanto tecnologias emergentes, como a oxidação eletroquímica e o plasma ativado, também apresentam resultados promissores na degradação de micropoluentes recalcitrantes (Kumar; Saxena, 2026).

Por fim, a mineralização corresponde à conversão completa do contaminante orgânico em dióxido de carbono (CO_2), água (H_2O) e íons inorgânicos, sendo considerada o desfecho mais desejável dos processos de degradação, uma vez que elimina integralmente a estrutura química responsável pela atividade farmacológica e pelo potencial tóxico do composto (Andreozzi et al., 1999). Embora represente o cenário ideal da remediação ambiental, a completa mineralização nem sempre é alcançada, mesmo em processos altamente eficientes, podendo resultar na formação de produtos intermediários durante a degradação.

Dessa forma, a eficiência de qualquer tecnologia de remediação não deve ser avaliada exclusivamente pela remoção do composto parental. Mesmo quando ocorre degradação significativa do contaminante, podem ser formados produtos de transformação com atividade biológica residual, persistência ambiental ou toxicidade semelhante ou superior à da molécula original. Assim, a avaliação da degradação de fármacos deve incorporar parâmetros complementares, como teor remanescente, carbono orgânico total (COT), identificação dos produtos de transformação e ensaios de toxicidade residual, permitindo uma análise mais robusta da efetiva mitigação do risco ambiental (Boxall et al., 2004; Gavrilescu et al., 2015).

Os resultados compilados por Farto (2024) evidenciam que a eficiência das tecnologias empregadas em estações de tratamento de esgoto brasileiras varia, significativamente, em função do processo utilizado e das características físico-químicas de cada contaminante. Enquanto sistemas baseados em adsorção em carvão ativado, biorreatores de membranas, osmose reversa e ozonização podem alcançar elevadas eficiências de remoção para determinados compostos, diversos fármacos permanecem parcialmente removidos ou persistem após o tratamento convencional. Esses resultados evidenciam as limitações das tecnologias atualmente empregadas e reforçam a necessidade do desenvolvimento de estratégias complementares capazes de promover não apenas a remoção, mas também a degradação efetiva desses contaminantes.

Nesse cenário, torna-se evidente que a mitigação da contaminação por fármacos não depende exclusivamente da remoção do composto parental, mas da adoção de tecnologias capazes de promover sua degradação de forma eficiente e ambientalmente segura. Processos

fotoquímicos mediados por fotoativos naturais, como a CUR, apresentam potencial para atender a esse propósito, especialmente quando associados à avaliação de seus riscos ecotoxicológicos.

Dessa forma, a investigação da fotodegradação do CIP mediada por CUR, associada à avaliação dos produtos de transformação descritos na literatura e dos riscos ambientais potencialmente decorrentes de sua formação, constitui uma abordagem promissora para o desenvolvimento de estratégias de remediação ambiental mais eficientes, sustentáveis e alinhadas aos princípios da ARA, fundamentando a abordagem experimental proposta neste estudo.

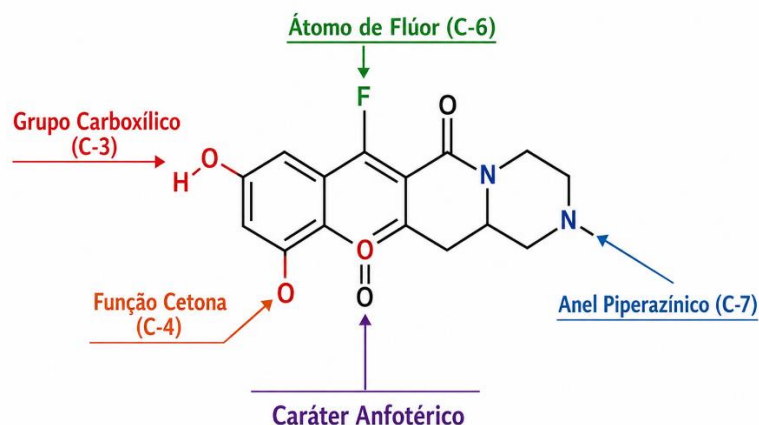
2.4 Ciprofloxacino: características e relevância

O CIP apresenta fórmula molecular $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, descrito como pó ou cristais de coloração branca a amarelo-claro. A substância apresenta-se praticamente insolúvel em água, porém solúvel em ácido acético diluído e muito pouco solúvel em álcool etílico, conforme descrito em compêndios oficiais (Sigma-Aldrich, 2024; Anvisa, 2019). O IFA possui massa molar de 331,34 g/mol, ponto de fusão na faixa de 225 a 257 °C e pH entre 3,0 e 4,5 em solução aquosa a 10 mg/mL, o que reflete seu comportamento ácido em meio aquoso (Sigma-Aldrich, 2024).

A perda por secagem é limitada a no máximo 1,0%, e recomenda-se o armazenamento em recipientes hermeticamente fechados e protegidos da luz, à temperatura de 25 °C, com excursões permitidas entre 15 °C e 30 °C, ao abrigo de calor excessivo (United States Pharmacopeia, 2009). No estado sólido, registros cristalográficos indicam a existência de diferentes formas polimórficas, entre as quais formas hidratadas, o que pode influenciar propriedades físicas do insumo. Do ponto de vista biofarmacêutico, o CIP é classificado como substância de baixa solubilidade e permeabilidade variável, enquadrando-se entre as classes II e IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (*Biopharmaceutics Classification System – BCS*) (Lindenberg; Kopp; Dressman, 2004). A Figura 1 apresenta a estrutura química do ciprofloxacino (CIP).

Figura 1 - Estrutura química do ciprofloxacino com destaque para os principais grupos funcionais

Estrutura do Ciprofloxacino



Fonte: Adaptado de Andersson e MacGowan (2003), Martindale (2023) e USP (2024).

Na Figura 1, observa-se a estrutura química do CIP, um derivado do núcleo quinolônico fluorinado. A molécula apresenta um átomo de flúor na posição C-6, responsável pelo aumento da atividade antimicrobiana e da penetração celular, além de um grupo carboxílico em C-3, uma função cetona em C-4 e um anel piperazínico ligado à posição C-7. Esses grupos funcionais são determinantes para a atividade farmacológica, conferem caráter anfotérico à molécula e influenciam diretamente seu comportamento ácido-base, sua solubilidade e sua estabilidade química e fotoquímica (Andersson; MacGowan, 2003; Martindale, 2023; USP, 2024). O CIP apresenta solubilidade limitada em água em pH neutro, com dissolução fortemente dependente do pH do meio. Trata-se de molécula anfótera, com valores de $pK_{a1} \approx 6,1$, associado ao grupo carboxílico, e $pK_{a2} \approx 8,7$, relacionado ao nitrogênio do anel piperazínico. Essa característica resulta em diferentes estados de ionização conforme o pH, com influência direta sobre a solubilidade, a permeabilidade, a biodisponibilidade e a estabilidade química do composto (Yalkowsky; He, 2003; Merck Index, 2013).

Quanto à estabilidade, o CIP é relativamente estável sob condições controladas de temperatura e pH, porém é suscetível à fotodegradação quando exposto à radiação luminosa, especialmente na região do ultravioleta. A extensão desse processo depende de fatores como intensidade da radiação, tempo de exposição, pH e composição da matriz, podendo resultar na formação de produtos de transformação (Torres et al., 2017; Thuan et al., 2022).

A exposição do CIP à luz pode resultar na formação de produtos de transformação com atividade antibacteriana residual, além de compostos potencialmente citotóxicos ou genotóxicos, a depender das condições de exposição e do meio em que ocorre a degradação. Essas transformações podem representar um fator crítico do ponto de vista da qualidade do IFA,

uma vez que podem comprometer o teor do fármaco, alterar o perfil de impurezas e impactar diretamente a segurança do paciente (Halling-Sørensen *et al.*, 2002; Kümmerer, 2009).

A fotossensibilidade do CIP configura-se como perigo intrínseco associado à sua estrutura molecular, ao passo que a exposição à luz ao longo das etapas de síntese, manipulação, armazenamento, distribuição e uso constitui o principal fator de risco externo. O risco de degradação fotoinduzida decorre, portanto, da interação entre essas duas dimensões, o que reforça a necessidade de estratégias de controle fundamentadas em ciência e risco, conforme os princípios do guia de gestão de riscos de qualidade ICH Q9(R1) (ICH, 2023).

A compreensão das características estruturais, físico-químicas e fotoquímicas do CIP é, assim, tecnicamente indispensável para a análise de risco associada à sua degradação, bem como para o desenvolvimento de medidas eficazes de mitigação, entre as quais proteção à luz, escolha adequada de materiais de embalagem e definição de condições apropriadas de armazenamento e manuseio do IFA e do medicamento acabado.

2.5 Potenciais riscos associados à presença residual de ciprofloxacino

Para compreender os perigos associados ao CIP, é preciso considerar não apenas suas propriedades físico-químicas e farmacológicas, mas também seu perfil de segurança, o que abrange efeitos adversos e características toxicológicas. De acordo com a bula do medicamento de referência na forma farmacêutica de comprimido revestido, o CIP pode estar associado a reações adversas que variam desde manifestações de menor gravidade até eventos clinicamente relevantes (Brasil, 2026).

Entre os eventos descritos, sobressaem reações nos sistemas gastrointestinal e neurológico, reações cutâneas de fotossensibilidade e eventos de maior gravidade associados à classe das fluoroquinolonas, os quais sustentam recomendações específicas de precaução e monitoramento durante o uso terapêutico. Esses riscos, documentados na literatura de referência e em documentos regulatórios, reforçam a importância do controle de exposição ao fármaco e a seus produtos relacionados (Goodman; Gilman, 2018; EMA, 2019).

Estudos experimentais e observacionais relatam, ademais, potenciais efeitos citotóxicos e genotóxicos associados ao CIP e a alguns de seus produtos de degradação. Ensaio *in vitro* demonstraram indução de danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA), estresse oxidativo e alterações cromossômicas, particularmente sob condições de exposição à luz ou na presença de espécies reativas de oxigênio. Embora a relevância clínica desses achados dependa do nível e da via de exposição, tais evidências configuram perigo potencial a ser considerado em

avaliações de risco relacionadas à degradação, a impurezas e a resíduos (Halling-Sørensen *et al.*, 2002; Torres *et al.*, 2017).

2.5.1 Citotoxicidade e genotoxicidade do ciprofloxacino

O CIP é um antimicrobiano pertencente à classe das fluoroquinolonas, amplamente utilizado no tratamento de infecções bacterianas, cuja atividade farmacológica ocorre principalmente por meio da inibição das enzimas DNA girase e topoisomerase IV. Essas enzimas são essenciais para os processos de replicação, transcrição, recombinação e reparo do DNA bacteriano, o que justifica sua seletividade para células procarióticas (Drlica; Zhao, 1997; Hooper; Jacoby, 2015). No entanto, apesar dessa seletividade, estudos experimentais indicam que, em determinadas condições de exposição, especialmente em concentrações elevadas ou por períodos prolongados, o CIP pode desencadear efeitos tóxicos em células eucarióticas, incluindo alterações citotóxicas e genotóxicas (Gürbay; Gönens; Hincal, 2003; Itoh *et al.*, 2006; Kalghatgi *et al.*, 2013). Essa preocupação torna-se relevante tanto no contexto clínico, em razão das reações adversas associadas ao uso terapêutico, quanto no contexto ambiental, devido à exposição de organismos não alvo a resíduos do fármaco e seus produtos de transformação (Halling-Sørensen *et al.*, 2002; Martínez, 2009; Baggio; Ananda-Rajah, 2021).

No campo da farmacovigilância, evidências recentes reforçam que as fluoroquinolonas, incluindo o CIP, apresentam perfil de segurança que exige monitoramento contínuo. No Brasil, estudo baseado no VigiMed/VigiFlow, entre 2018 e 2021, identificou o CIP entre os antibacterianos sistêmicos mais frequentemente associados a notificações de eventos adversos. No cenário internacional, revisões regulatórias conduzidas pela Agência Europeia de Medicamentos resultaram em restrições de uso das fluoroquinolonas em razão de reações adversas graves, incapacitantes e potencialmente permanentes, envolvendo principalmente os sistemas musculoesquelético, nervoso e psiquiátrico. Análises recentes do FDA Adverse Event Reporting System também demonstraram sinais de eventos adversos psiquiátricos associados às fluoroquinolonas, incluindo o CIP (EMA, 2019; Barbosa *et al.*, 2022; Xie *et al.*, 2024).

A citotoxicidade associada ao CIP tem sido relacionada principalmente à indução de estresse oxidativo, à disfunção mitocondrial e a alterações no metabolismo celular. Estudos conduzidos em culturas celulares demonstraram que a exposição ao fármaco pode reduzir a viabilidade celular, aumentar a peroxidação lipídica e comprometer os sistemas antioxidantes intracelulares, indicando desequilíbrio redox e possível dano estrutural às membranas celulares. Além disso, alterações na função mitocondrial podem intensificar a geração de espécies reativas

de oxigênio, contribuindo para o agravamento do dano celular, ativação de vias apoptóticas e comprometimento da homeostase celular. Esses achados sugerem que a toxicidade do CIP em células eucarióticas não decorre apenas de uma ação direta sobre o DNA, mas também de mecanismos indiretos mediados por alterações oxidativas e bioenergéticas (Gürbay; Gönens; Hincal, 2003; Kalghatgi et al., 2013; Rusu et al., 2023).

A genotoxicidade induzida pelo CIP tem sido evidenciada pela capacidade do fármaco de promover danos ao DNA de forma dependente do tempo e da concentração. Esses danos incluem quebras de fita simples, sítios alcalino-lábeis e aumento da migração do material genético em ensaios cometa, além da formação de micronúcleos em células expostas, indicando instabilidade cromossômica. A presença de micronúcleos sugere que lesões iniciais no DNA podem evoluir para alterações cromossômicas mais persistentes, com possível impacto sobre a integridade genômica. Esses efeitos têm sido atribuídos, principalmente, à interferência indireta nos mecanismos de replicação e reparo do DNA, associada ao estresse oxidativo e à geração de espécies reativas de oxigênio. Assim, embora o CIP tenha como alvo primário enzimas bacterianas, os dados experimentais e de farmacovigilância reforçam a necessidade de avaliação integrada de seus efeitos citotóxicos, genotóxicos e ecotoxicológicos, especialmente em cenários de exposição crônica, ambiental ou envolvendo organismos não alvo (Itoh et al., 2006; Martínez, 2009; Rusu et al., 2023).

2.6 Produtos de transformação e riscos associados

A análise de biossegurança do CIP é um outro aspecto relevante e refere-se às suas vias de degradação e refere-se às suas vias de degradação, as quais se correlacionam com a estabilidade do fármaco, seu perfil de impurezas e os riscos associados à sua qualidade, segurança e eficácia. De acordo com as diretrizes do ICH, os guias ICH Q1A(R2), Q1B, Q3A(R2) e Q3B(R2), a identificação e o controle das vias de degradação constituem elementos centrais da estratégia de garantia da qualidade ao longo do ciclo de vida do produto farmacêutico (ICH, 1996, 2003, 2006a, 2006b).

O CIP apresenta múltiplas vias de degradação, determinadas por fatores intrínsecos relacionados à sua estrutura química, como a presença de grupos cromóforos e funções suscetíveis a reações redox, e por fatores extrínsecos, como pH, luz, temperatura, oxigênio e composição da matriz do meio (Yalkowsky; He, 2003; Torres *et al.*, 2017; Halling-Sørensen *et al.*, 2002).

2.6.1 Degradação hidrolítica

A degradação hidrolítica do CIP ocorre predominantemente sob condições extremas de pH, tanto ácido quanto alcalino. A presença do grupo carboxílico na posição C-3 e da função carbonila em C-4 propicia reações de hidrólise, especialmente em meios alcalinos, nos quais pode ocorrer abertura parcial do anel quinolônico ou modificações estruturais com consequente perda da atividade antibacteriana. Em meios fortemente ácidos, protonações excessivas do anel piperazínico alteram a estabilidade da molécula e possibilitam reações secundárias (Yalkowsky; He, 2003; Tercero *et al.*, 2014). Embora o fármaco seja relativamente estável em pH fisiológico, a degradação hidrolítica representa via relevante em estudos de degradação forçada, o que é empregue para avaliar o comportamento do fármaco e para o desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade.

2.6.2 Degradação oxidativa

A degradação oxidativa é uma das principais vias para o CIP, verificada na presença de agentes oxidantes ou oxigênio molecular, sob condições de estresse. O anel piperazínico é o principal sítio de oxidação, podendo resultar na formação de N-óxidos e outros derivados oxidados com propriedades toxicológicas distintas das da molécula original, com impacto sobre o perfil de impurezas do fármaco (Torres *et al.*, 2017; Thuan *et al.*, 2022). Essa via é particularmente relevante do ponto de vista da análise de risco, dado que a oxidação pode ocorrer durante o armazenamento, especialmente em formulações líquidas ou na presença de traços de peróxidos provenientes de excipientes ou materiais de embalagem.

2.6.3 Fotodegradação

A fotodegradação constitui uma das principais vias de degradação do CIP, sendo amplamente descrita na literatura e reconhecida pelo guia ICH Q1B para avaliação da fotoestabilidade de fármacos. A molécula apresenta grupos cromóforos conjugados capazes de absorver radiação nas regiões do ultravioleta e do visível, desencadeando processos de excitação eletrônica e reações fotoquímicas subsequentes. Entre os principais mecanismos descritos destacam-se a oxidação do anel piperazínico, a desfluoração na posição C-6, a hidroxilação e a descarboxilação, resultando na formação de diversos produtos de transformação (Halling-Sørensen *et al.*, 2002; Toni *et al.*, 2011; Torres *et al.*, 2017).

A relevância dessa via de degradação decorre do fato de que a fotodegradação ocorre naturalmente em ambientes aquáticos superficiais e frequentemente origina múltiplos produtos de transformação estruturalmente distintos do composto original. Alterações como oxidação da piperazina, desfluoração e modificação do núcleo quinolônico podem modificar propriedades físico-químicas e biológicas da molécula, de modo que alguns produtos descritos na literatura mantêm atividade antibacteriana residual ou apresentam potencial citotóxico, genotóxico e ecotoxicológico. Dessa forma, a fotodegradação não é considerada a via intrinsecamente mais tóxica, mas aquela para a qual existe maior número de evidências demonstrando que os produtos de transformação podem representar riscos ambientais relevantes, justificando sua investigação em estudos de ARA (Halling-Sørensen et al., 2002; Michael et al., 2013; Thuan et al., 2022).

2.6.4 Degradação térmica

A degradação térmica do CIP é menos pronunciada em comparação às vias hidrolítica, oxidativa e fotoquímica, podendo ocorrer sob temperaturas elevadas, especialmente em processos industriais inadequadamente controlados. O aumento da temperatura pode acelerar reações químicas secundárias, intensificando outras vias de degradação, como oxidação e hidrólise, em conformidade com os princípios cinéticos da equação de Arrhenius (ICH, 2003).

2.6.5 Degradação mediada por matriz e excipientes

Além das vias clássicas de degradação, o CIP pode sofrer transformações químicas decorrentes da interação com a matriz do produto farmacêutico e com excipientes. A presença de íons metálicos pode levar a reações de complexação, ao passo que excipientes contendo impurezas oxidantes podem acelerar a degradação. Interações com materiais de embalagem também podem influenciar a taxa de degradação, em sistemas líquidos ou semissólidos (Kümmerer, 2009).

2.6.6 Implicações para a análise de risco

No âmbito da gestão de risco da qualidade, conforme o ICH Q9(R1), as vias de degradação do CIP representam perigos intrínsecos associados à molécula. O risco decorre da interação desses perigos com cenários de exposição, como falhas no controle de pH, exposição

à luz, presença de oxigênio ou armazenamento inadequado. A identificação sistemática dessas vias subsidia a definição de estratégias de controle, incluindo estudos de degradação forçada, seleção de embalagens adequadas, especificações de impurezas, condições de armazenamento e rotulagem apropriada.

Os estudos compilados demonstram elevada suscetibilidade do CIP à degradação fotoinduzida, especialmente em sistemas aquosos expostos à radiação ultravioleta ou visível. A redução do teor do fármaco ocorre de forma dependente da intensidade luminosa, do tempo de exposição e da presença de catalisadores, com taxas de degradação superiores a 90% observadas em sistemas fotocatalíticos. As principais vias envolvem reações oxidativas mediadas por espécies reativas, como $\bullet\text{OH}$, superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$) e lacunas eletrônicas (h^+), resultando em clivagem do anel quinolônico, oxidação do grupo piperazínico e defluoração da molécula (Paul; Miller; Strathmann, 2010; Michael et al., 2013; Toni et al., 2011; Thuan et al., 2022).

Embora a degradação do CIP contribua para a redução do teor do fármaco, ela também pode resultar na formação de produtos de transformação que, conforme descrito na literatura, podem apresentar atividade antibacteriana residual e potencial toxicidade, evidenciando a necessidade de sua avaliação sob a perspectiva da análise de risco (Halling-Sørensen et al., 2002; Toni et al., 2011; Michael et al., 2013). Esses achados reforçam a importância da fotossensibilidade do CIP como um perigo intrínseco, cujo risco depende da interação entre as propriedades da molécula e sua exposição à radiação luminosa ao longo do ciclo de vida do IFA.

O Quadro 2 possui caráter comparativo e orientativo, sendo elaborado a partir de dados extraídos de estudos independentes conduzidos sob diferentes condições experimentais, metodologias analíticas e objetivos de investigação. Assim, os resultados apresentados não correspondem a um conjunto de estudos executados de acordo com um protocolo único ou integralmente conduzidos segundo as diretrizes ICH, nem devem ser interpretados como diretamente equivalentes entre si. Neste trabalho, esses dados foram organizados e comparados tomando como referência a estrutura conceitual dos guias ICH Q1A(R2) e ICH Q1B, considerando as principais condições de estresse empregadas em estudos de degradação forçada (hidrólise ácida e alcalina, oxidação, fotodegradação e degradação térmica), bem como o teor remanescente do fármaco e o perfil de produtos de degradação relatados na literatura (ICH, 1996; ICH, 2003; FDA, 1998).

Na prática, estudos de degradação forçada destinados à caracterização do perfil de estabilidade de um fármaco devem ser conduzidos de forma integrada, empregando uma mesma amostra, condições experimentais controladas e método analítico indicativo de estabilidade, de

modo a permitir a comparação direta entre as diferentes condições de estresse e a adequada identificação dos produtos de degradação (ICH, 2003; ICH, 2006a; ICH, 2006b). Dessa forma, o Quadro 2 não representa um estudo experimental único, mas uma síntese crítica da literatura, estruturada segundo os princípios preconizados pelas diretrizes ICH, com a finalidade de ilustrar o comportamento esperado do CIP frente às principais vias de degradação e subsidiar a discussão sob a perspectiva da ARA.

Quadro 2 – Perfil de degradação do ciprofloxacino sob condições de estresse de acordo com a literatura

Condição de estresse	Teor do cipro. ^I (%)	Imp. A ^{II} (%)	Imp. B ^{III} (%)	Imp. C ^{IV} (%)	Imp. não espec. ^V (%)	Imp. Totais ^{VI} (%)	Observações relevantes	Referências
Controle (tempo zero)	99,5–99,8	ND ^{VII}	ND	ND	≤ 0,05	≤ 0,10	Dentro das especificações farmacopeicas	USP (2024); Martindale (2023)
Hidrólise ácida (0,1 M HCl, 60 °C)	94,0–96,0	0,5–0,8	0,2–0,4	ND	0,3–0,5	1,2–1,6	Formação de produtos hidrolíticos do núcleo quinolônico	Tercero <i>et al.</i> (2014); Toni <i>et al.</i> (2011)
Hidrólise alcalina (0,1 M NaOH, 60 °C)	90,0–93,0	1,0–1,5	0,6–1,0	0,2–0,4	0,5–0,7	2,5–3,5	Maior suscetibilidade em meio alcalino	Halling-Sørensen <i>et al.</i> (2002); Kümmerer (2009)
Oxidação (H ₂ O ₂ 3%, 25 °C)	88,0–92,0	1,2–1,8	0,8–1,3	0,4–0,6	0,6–1,0	3,5–4,5	Oxidação predominante do anel piperazínico	Tercero <i>et al.</i> (2014); Kümmerer (2009)
Fotodegradação (ICH Q1B)	85,0–90,0	1,8–2,3	1,2–1,6	0,7–1,0	0,9–1,3	4,6–6,0	Via crítica de degradação; alta fotossensibilidade	ICH (1996); Thuan <i>et al.</i> (2022); Toni <i>et al.</i> (2011)
Estresse térmico (80 °C)	96,0–98,0	0,3–0,5	0,1–0,3	ND	0,2–0,4	0,7–1,0	Estabilidade térmica relativa	ICH (2006a); Martindale (2023)

^I Teor de cipro = Teor de CIP. ^{II} Imp. A = Impureza A. ^{III} Imp. B = Impureza B. ^{IV} Imp. C = Impureza C. ^V Imp. não espec. = Impurezas não especificadas. ^{VI} Imp. totais = Impurezas totais. ^{VII} ND = Não disponível.

Fonte: Elaborado pela autora com base nas referências citadas.

De modo geral, os estudos compilados evidenciam que o CIP apresenta comportamento distinto frente às diferentes condições de estresse, refletindo a influência das características estruturais da molécula sobre seus mecanismos de degradação. Na condição controle, o teor do fármaco permaneceu entre 99,5 e 99,8%, com níveis de impurezas compatíveis com as

especificações farmacopeicas, confirmando sua estabilidade em condições adequadas de armazenamento e ausência de degradação significativa (USP, 2024; Martindale, 2023).

Nos estudos de hidrólise ácida, conduzidos em solução de 0,1 M HCl a 60 °C, observou-se redução moderada do teor do CIP, acompanhada da formação de baixas concentrações de produtos de degradação. Tercero et al. (2014) demonstraram que, nessas condições, predominam reações de hidrólise envolvendo o núcleo quinolônico, enquanto Toni et al. (2011) verificaram que a degradação ocorre de forma limitada, indicando maior estabilidade da molécula em meio ácido quando comparada ao meio alcalino.

Em contraste, a hidrólise alcalina promoveu degradação mais pronunciada, com maior redução do teor do fármaco e aumento do conteúdo de impurezas totais. Halling-Sørensen et al. (2002) observaram elevada susceptibilidade do CIP em meio básico, atribuída à maior reatividade dos grupos funcionais da molécula sob essas condições, enquanto Kümmerer (2009) destacou que a degradação alcalina favorece modificações estruturais capazes de reduzir a atividade biológica do composto. Esses resultados demonstram que o meio alcalino representa uma condição mais crítica para a estabilidade química do CIP.

Nos ensaios de degradação oxidativa utilizando peróxido de hidrogênio, verificou-se redução ainda mais acentuada do teor do fármaco, acompanhada pelo aumento da formação de impurezas. Segundo Tercero et al. (2014), a oxidação ocorre predominantemente no anel piperazínico, enquanto Kümmerer (2009) ressalta que espécies reativas de oxigênio podem promover sucessivas transformações estruturais, favorecendo a formação de múltiplos produtos de degradação. Esses achados demonstram a elevada susceptibilidade do CIP a processos oxidativos, especialmente na presença de agentes oxidantes fortes.

Entre todas as condições avaliadas, a fotodegradação apresentou a maior redução do teor do CIP e o maior conteúdo de impurezas totais. Os estudos reunidos indicam que a absorção de radiação ultravioleta ou visível desencadeia processos fotoquímicos capazes de promover diversas modificações estruturais na molécula. Toni et al. (2011) identificaram diferentes produtos de transformação gerados pela exposição à luz, enquanto Thuan et al. (2022) demonstraram elevadas taxas de degradação em sistemas fotocatalíticos, frequentemente superiores a 90%. Esses resultados justificam a classificação da fotodegradação como uma das principais vias de transformação do CIP, tanto sob a perspectiva da estabilidade quanto da ARA, uma vez que diversos produtos de transformação descritos na literatura mantêm atividade biológica residual ou requerem investigação quanto ao seu potencial toxicológico.

Por outro lado, o estresse térmico promoveu alterações discretas quando comparado às demais condições de degradação. Mesmo sob temperaturas elevadas (80 °C), o teor

remanescente do CIP permaneceu superior a 96%, indicando estabilidade térmica relativamente elevada. Esse comportamento está de acordo com as recomendações do ICH Q1A(R2), que emprega temperaturas elevadas para acelerar reações de degradação durante estudos de estabilidade, bem como com as informações descritas na Farmacopeia e no Martindale (ICH, 2003; Martindale, 2023).

Em conjunto, os estudos demonstram que a susceptibilidade do CIP às diferentes condições de estresse segue a tendência: fotodegradação > oxidação > hidrólise alcalina > hidrólise ácida > degradação térmica. Essa hierarquia evidencia que a estabilidade da molécula é fortemente influenciada pela exposição à luz, à presença de agentes oxidantes e ao pH do meio, fornecendo subsídios para o estabelecimento de estratégias de controle durante o desenvolvimento farmacêutico, o armazenamento e a avaliação dos riscos associados aos produtos de degradação.

2.7 Fotodegradação e mitigação de riscos associados ao ciprofloxacino

A fotodegradação é um processo de transformação química induzido pela absorção de radiação eletromagnética, geralmente na região do ultravioleta ou visível, com consequente ruptura de ligações químicas e formação de produtos de degradação. No contexto farmacêutico, a fotodegradação é reconhecida como mecanismo relevante tanto para a avaliação da estabilidade de fármacos quanto para a mitigação de riscos associados à presença de resíduos farmacêuticos em diferentes matrizes (ICH, 1996; Kümmerer, 2009).

Trata-se de via crítica de degradação, formalmente abordada no guia ICH Q1B, que estabelece diretrizes para estudos de fotoestabilidade de substâncias ativas e produtos farmacêuticos. Esses estudos permitem identificar a suscetibilidade do fármaco à luz, caracterizar produtos de degradação e embasar decisões relacionadas à formulação, à embalagem e ao armazenamento, com contribuição direta para a garantia da qualidade e da segurança do medicamento (ICH, 1996).

Para além da aplicação em estudos de estabilidade, a fotodegradação tem sido investigada como estratégia de mitigação de risco ambiental, especialmente no tratamento de CE, como antibióticos, antidepressivos e outros fármacos frequentemente detectados em efluentes de estações de tratamento de esgoto. A exposição desses compostos à radiação luminosa, isoladamente ou associada a catalisadores, pode promover sua transformação em

espécies menos persistentes e, potencialmente, menos tóxicas (Halling-Sørensen *et al.*, 2002; Tercero *et al.*, 2014).

Em comparação a métodos convencionais de tratamento, como processos biológicos ou físico-químicos clássicos, a fotodegradação apresenta algumas vantagens, como capacidade de degradar compostos recalcitrantes, menor dependência de microrganismos, possibilidade de aplicação em condições ambientais variadas e redução do risco de formação de metabólitos biologicamente ativos persistentes. Processos fotodegradativos podem ser integrados, ainda, a tecnologias de oxidação avançada, ampliando a eficiência global do tratamento (Kümmerer, 2009; Toni *et al.*, 2011).

A eficiência da fotodegradação está diretamente relacionada à escolha do fotocatalisador, que desempenha importante função na geração de espécies reativas, como $\bullet\text{OH}$ e oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), responsáveis pelo ataque às estruturas químicas dos fármacos. Um fotocatalisador adequado deve apresentar elevada capacidade de absorção de luz, estabilidade química, baixa toxicidade, custo acessível e potencial de reutilização. Semicondutores inorgânicos têm sido tradicionalmente empregados para essa finalidade; contudo, há crescente interesse em materiais alternativos de origem natural ou híbrida, alinhados aos princípios da química verde (Herrmann, 2010).

A CUR desponta, nesse cenário, como agente ativo promissor em processos fotodegradativos. Trata-se de um polifenol natural extraído do *Curcuma longa*, conhecido por suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e fotossensibilizantes. A CUR apresenta forte absorção na região do visível, o que colabora para sua ativação sob luz natural ou artificial e viabiliza a geração de espécies reativas capazes de promover a degradação de compostos orgânicos complexos (Priyadarsini, 2014).

Embora a fotodegradação seja tradicionalmente tratada como fenômeno indesejável, associado à perda de qualidade de medicamentos por exposição à luz, sob a perspectiva da gestão de risco baseada em conhecimento, ela pode ser empregada de forma estratégica como ferramenta de mitigação, ao permitir a identificação, a compreensão e o controle de vias críticas de degradação com impacto direto sobre a segurança, a eficácia e a qualidade do produto farmacêutico (ICH, 2005).

Conforme a diretriz ICH Q1B, a exposição controlada à luz constitui ensaio essencial para avaliar a suscetibilidade do IFA e produtos acabados à degradação fotoinduzida, viabilizando a identificação de mecanismos de degradação relevantes ao longo do ciclo de vida do medicamento (ICH, 1996). Sob essa perspectiva, a fotodegradação deixa de ser apenas

ensaio confirmatório e passa a desempenhar papel central na geração de conhecimento científico sobre o comportamento do fármaco frente a um fator ambiental crítico.

A aplicação da fotodegradação como estratégia de mitigação de risco está alinhada aos princípios da ICH Q9, que define risco como a combinação da probabilidade de ocorrência de um dano, da severidade de suas consequências e da capacidade de detecção (ICH, 2005). A condução de estudos de fotodegradação permite identificar precocemente se a luz constitui via crítica de degradação, reduzindo a probabilidade de falhas tardias, como reprovações em estudos de estabilidade ou desvios observados após a comercialização do produto.

A fotodegradação controlada possibilita, ademais, a geração e a caracterização de produtos de degradação em níveis adequados para avaliação analítica e toxicológica. Essa abordagem é fundamental para atender aos requisitos das diretrizes ICH Q3A e ICH Q3B, que estabelecem a necessidade de identificar, qualificar e controlar impurezas relacionadas ao fármaco e ao produto acabado, especialmente quando estas podem comprometer a segurança do paciente (ICH, 2006a; ICH, 2006b). A identificação antecipada de impurezas fotoinduzidas permite avaliar seu potencial tóxico, genotóxico ou fototóxico, contribuindo para a redução da severidade do risco clínico associado à exposição do paciente.

Do ponto de vista do controle da qualidade, os dados provenientes de estudos de fotodegradação fornecem subsídios técnicos para a definição de estratégias de controle, entre as quais a seleção de embalagens fotoprotetoras, a necessidade de rotulagem específica e o desenvolvimento de métodos analíticos indicativos de estabilidade. Essas ações reduzem a incerteza associada à detecção de impurezas relevantes, fortalecendo a capacidade do sistema de qualidade no monitoramento e controle de riscos ao longo do ciclo de vida do produto, conforme preconizado pelas diretrizes ICH Q8 e ICH Q9 (ICH, 2009; ICH, 2005).

A fotodegradação, quando aplicada de maneira planejada e cientificamente fundamentada, configura-se como ferramenta estratégica de mitigação de risco, ao transformar um potencial fator de falha em fonte de conhecimento para a tomada de decisão regulatória, com consequente redução do risco residual ao paciente e fortalecimento do sistema de garantia da qualidade ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento.

A utilização da CUR como agente fotoativo representa abordagem inovadora e sustentável, com potencial aplicação na degradação de fármacos fotossensíveis como o CIP. Além de reduzir a persistência ambiental desses compostos, essa estratégia contribui para a mitigação do risco ecotoxicológico e para a diminuição da pressão seletiva associada ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana (Toni *et al.*, 2011; Thuan *et al.*, 2022). A fotodegradação associada a agentes ativos de origem natural, em especial a CUR, configura-se,

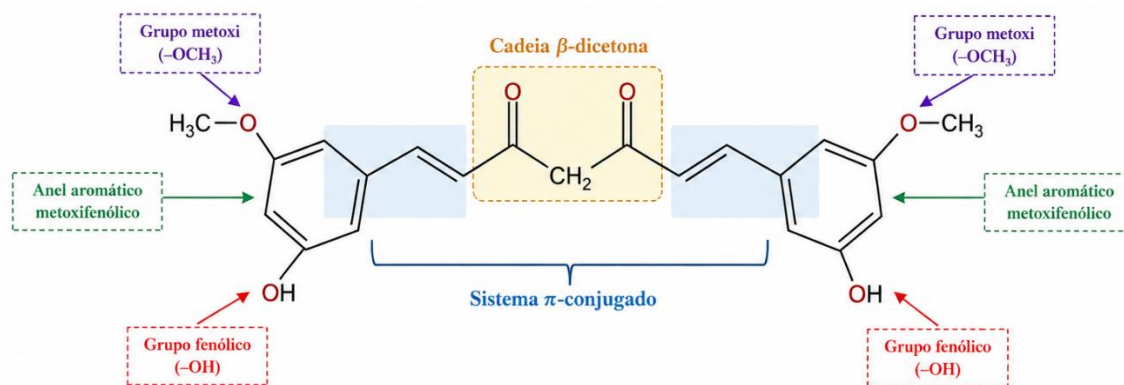
portanto, como estratégia tecnicamente fundamentada e alinhada às demandas contemporâneas de sustentabilidade, segurança e inovação tecnológica.

2.8 Curcumina como fotoativo: fundamentos e aplicações

A CUR é o principal curcuminóide extraído dos rizomas de *Curcuma longa* L., correspondendo a aproximadamente 77% dos curcuminóides presentes na planta. Além de seu amplo emprego como corante natural na indústria alimentícia e de suas aplicações farmacológicas descritas na literatura, como atividades antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana, a CUR apresenta propriedades fotoquímicas que despertaram interesse para aplicações em processos de degradação fotoinduzida (Marchi et al., 2016; Priyadarsini, 2014). No presente estudo, sua escolha fundamentou-se na sua capacidade de absorver radiação na região do visível e atuar como composto fotoativo de origem natural, favorecendo a geração de espécies reativas capazes de promover transformações químicas em moléculas orgânicas.

Quimicamente, a CUR apresenta estrutura altamente conjugada, constituída por dois anéis aromáticos metoxifenólicos unidos por uma cadeia β -dicetona, conforme ilustrado na Figura 2. Essa organização estrutural confere à molécula intenso sistema π -conjugado, responsável pela absorção de luz visível, pelo tautomerismo ceto-enólico e pela elevada reatividade fotoquímica (Tonnesen; Karlsen, 1985; Priyadarsini, 2014). Essas características favorecem processos de transferência eletrônica e energética, justificando seu emprego em estudos de fotodegradação.

Figura 2 – Estrutura química da curcumina e principais grupos funcionais relacionados às suas propriedades fotoquímicas



Fonte: Adaptado de PubChem (CID 969516) e Priyadarsini (2014).

Sob o aspecto fotofísico, a CUR apresenta transições eletrônicas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, com máximo de absorção entre 420 e 430 nm, permitindo sua ativação por luz visível. Após a absorção de energia luminosa, a molécula pode retornar ao estado fundamental por processos radiativos ou não radiativos ou participar de reações de transferência de energia e elétrons. No estado fotoexcitado, atua como fotoativo, promovendo a formação de espécies reativas de oxigênio, como oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$) e ânion superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$), capazes de induzir reações de oxidação e transformação química em compostos orgânicos (Priyadarsini, 2009; Das; Priyadarsini, 2015). Essas propriedades tornam a CUR um composto de interesse para estudos de degradação fotoinduzida.

A investigação da fotodegradação do CIP e de seus produtos de transformação apresenta interface com princípios descritos nos guias ICH Q1B, relacionados aos estudos de fotoestabilidade, e ICH Q9, voltados à gestão de riscos. O conhecimento das vias de degradação e dos possíveis produtos formados pode contribuir para a compreensão dos riscos associados à exposição ambiental desses compostos, além de fornecer subsídios para discussões relacionadas à caracterização de impurezas previstas nos guias ICH Q3A(R2) e Q3B(R2). Nesse contexto, o emprego da CUR como composto fotoativo de origem natural representa uma estratégia de interesse para estudos de degradação fotoinduzida, ampliando a compreensão dos mecanismos envolvidos e de seus potenciais impactos ambientais (ICH, 1996; ICH, 2003; ICH, 2005; ICH, 2006a; ICH, 2006b).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Aplicar a fase I da ARA, conforme a diretriz EMA, integrando um modelo experimental de fotodegradação do CIP com a CUR como estratégia potencial de mitigação ecotoxicológica e avaliar os riscos ambientais associados aos produtos de transformação descritos na literatura e subsidiar a discussão sobre sua progressão para a Fase II da ARA.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Caracterizar o CIP quanto às propriedades físico-químicas e ambientais relevantes para a ARA;
- b) Desenvolver e aplicar um modelo experimental de fotodegradação do CIP, empregando CUR como composto fotoativo, em diferentes condições reacionais, na presença e na ausência de peróxido de hidrogênio;
- c) Avaliar a influência da concentração de CUR e da adição de peróxido de hidrogênio na eficiência da fotodegradação do CIP;
- d) Monitorar a degradação do CIP por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), determinando a concentração residual do fármaco ao longo do tempo;
- e) Aplicar a Fase I da ARA ao CIP e discutir, por meio da APP, fundamentada em dados da literatura, os potenciais riscos ambientais associados aos produtos de transformação descritos para esse fármaco;
- f) Relacionar os resultados experimentais aos princípios da gestão ambiental baseada em risco e às diretrizes aplicáveis à estabilidade, fotoestabilidade e avaliação de risco de medicamentos.
- g) Discutir, com base na literatura, os produtos de transformação descritos na literatura para o CIP e seus potenciais riscos ambientais, utilizando a APP como ferramenta qualitativa de avaliação;

4 METODOLOGIA

4.1 Levantamento bibliográfico

O levantamento bibliográfico foi realizado com o objetivo de reunir evidências científicas que fundamentassem a caracterização do *CIP* como contaminante emergente, a compreensão de seus mecanismos de degradação, a identificação dos principais produtos de transformação descritos na literatura, o emprego da CUR como agente fotoativo e a aplicação da ARA em medicamentos de uso humano. Essa etapa também subsidiou a construção da APP utilizada para discussão dos potenciais riscos associados aos produtos de transformação do CIP.

As buscas bibliográficas foram realizadas nas bases de dados Web of Science, Scopus, PubMed, ScienceDirect e Google Scholar, sendo complementadas por consultas a documentos técnicos, diretrizes regulatórias e compêndios oficiais publicados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Food and Drug Administration (FDA), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), OMS, Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) e Farmacopeia Brasileira.

Para a estratégia de busca foram utilizados descritores em português e inglês, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, incluindo os termos *ciprofloxacin*, *photodegradation*, *forced degradation*, *transformation products*, *photocatalysis*, *curcumin*, *environmental risk assessment*, *emerging contaminants*, *advanced oxidation processes*, *antimicrobial resistance*, *environmental remediation*, *environmental fate* e seus correspondentes em português. A combinação desses descritores permitiu recuperar estudos relacionados aos objetivos propostos nesta pesquisa.

Foram incluídos artigos científicos originais, artigos de revisão, documentos técnicos, diretrizes regulatórias e compêndios oficiais publicados em português e inglês que apresentassem informações relacionadas às propriedades físico-químicas do CIP, aos processos de degradação química e fotoquímica, aos produtos de transformação, aos POA à utilização da CUR como agente fotoativo, à ARA de medicamentos e à resistência antimicrobiana. Também foram considerados estudos que abordassem metodologias analíticas, mecanismos de degradação e aplicações de ferramentas de análise de risco relacionadas aos objetivos desta dissertação.

Foram excluídos estudos duplicados, resumos publicados em anais de congressos, patentes, publicações sem acesso ao texto completo, trabalhos que não apresentavam metodologia claramente descrita ou que não possuíam relação direta com os objetivos desta pesquisa. Quando diferentes publicações abordavam o mesmo conjunto de dados, foi priorizada a versão mais completa e recente.

Após a seleção, os estudos foram submetidos à leitura integral e à análise crítica de seu conteúdo. As informações extraídas foram organizadas de acordo com os seguintes eixos temáticos: CE; ARA de medicamentos; propriedades físico-químicas do CIP; degradação hidrolítica, oxidativa, térmica e fotoquímica; produtos de transformação; POA; CUR como agente fotoativo; e potenciais riscos ambientais decorrentes da presença residual do CIP e de seus produtos de degradação. Essas informações fundamentaram a elaboração do referencial teórico, subsidiaram a construção da árvore decisória empregada na ARA e forneceram suporte científico para a interpretação e discussão dos resultados experimentais obtidos neste estudo.

4.2 Análise de Risco Ambiental

Com o objetivo de sistematizar as etapas metodológicas da ARA do cloridrato de CIP, foi elaborada uma árvore decisória baseada na diretriz da EMA para medicamentos de uso humano, adaptada às particularidades do presente estudo. A construção do fluxograma seguiu abordagem sequencial, contemplando desde a caracterização da substância ativa até a avaliação de estratégias de mitigação ambiental.

Inicialmente, procedeu-se à caracterização do IFA, o CIP, com base em propriedades físico-químicas relevantes, como massa molar, comportamento ácido-base, solubilidade dependente do pH e atividade farmacológica, a partir de informações do fabricante, compêndios farmacêuticos e literatura científica. Essa etapa possibilitou entender o comportamento do CIP nos diferentes compartimentos ambientais e subsidiar a avaliação de exposição e perigo.

Na sequência, foi estabelecida a dose máxima diária de exposição, adotando-se o valor de 1.500 mg/dia, correspondente ao regime terapêutico máximo oral descrito para uso clínico (Brasil, 2026). Esse parâmetro foi utilizado como base para o cálculo inicial da Concentração Ambiental Prevista em águas superficiais (*Predicted Environmental Concentration in surface water* – PEC_{sw}), conforme a equação recomendada pela EMA.

Para refinar a estimativa de exposição e ampliar a representatividade do cenário brasileiro, o Fator de Penetração de Mercado (F_{pen}) foi recalculado com base em dados reais de consumo obtidos junto ao Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados

(SNGPC), considerando o total de dispensações de CIP no Brasil no período de 2014 a 2021. A partir desses dados, estimou-se a média anual e diária de usuários, o que viabilizou o cálculo de um Fpen refinado.

Com o valor refinado de Fpen, procedeu-se ao cálculo da Concentração Ambiental Prevista em águas superficiais (Predicted Environmental Concentration in Surface Water – PECsw), cujo resultado foi comparado ao valor de ação de 0,01 µg/L estabelecido pela EMA. Como o valor obtido foi superior ao limite regulatório, concluiu-se que, de acordo com a diretriz, o CIP seria elegível para prosseguir para a Fase II da ARA. Entretanto, essa etapa não foi desenvolvida experimentalmente no presente estudo. Dessa forma, a árvore decisória apresentada representa o fluxo metodológico completo da diretriz, enquanto a execução prática desta pesquisa limitou-se à Fase I da ARA, complementada pela avaliação qualitativa dos produtos de transformação.

Como etapa complementar do presente estudo, a avaliação de risco foi integrada ao processo experimental de fotodegradação oxidativa com emprego de CUR, peróxido de hidrogênio e radiação luminosa (CUR/H₂O₂/luz), com vistas à avaliação do potencial de mitigação ambiental pela redução da concentração do CIP e pela caracterização dos produtos de transformação formados, a qual a metodologia encontra-se descrita no item 4.3.

Em substituição aos ensaios ecotoxicológicos preconizados pela EMA, foi proposta uma abordagem complementar baseada na investigação da fotodegradação do CIP utilizando CUR como agente fotoativo e na discussão qualitativa dos potenciais riscos associados aos principais produtos de transformação descritos na literatura, empregando a metodologia de APP.

A Análise Preliminar de Perigos (APP) foi aplicada aos produtos de transformação do cloridrato de ciprofloxacino descritos na literatura científica, utilizando uma planilha estruturada (Quadro 3), elaborada com base nos princípios da metodologia APP e adaptada ao contexto da ARA. Para cada cenário analisado, foram identificados o perigo, o mecanismo de formação, os potenciais efeitos ambientais, os fatores atenuantes, a frequência de ocorrência, a severidade dos impactos e a categoria de risco ambiental correspondente.

A identificação dos perigos contemplou os principais produtos de transformação relatados para o ciprofloxacino, incluindo derivados oxigenados, compostos defluorinados, produtos descarboxilados, fragmentos oriundos da abertura do anel piperazínico e o ciprofloxacino residual. Esses produtos foram considerados potenciais perigos ambientais em razão da possibilidade de manterem atividade biológica residual, apresentarem ecotoxicidade ou contribuírem para a seleção de microrganismos resistentes.

Os mecanismos de formação foram estabelecidos com base nos processos de degradação descritos na literatura, abrangendo fotólise direta e indireta, reações de oxidação mediadas por espécies reativas de oxigênio, especialmente radical hidroxila ($\bullet\text{OH}$) e oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), bem como reações oxidativas sequenciais características de processos de oxidação avançada (Pignatello; Oliveros; Mackay, 2006).

A avaliação dos efeitos considerou os potenciais impactos ambientais atribuídos aos produtos de transformação, incluindo toxicidade para organismos aquáticos, persistência ambiental e manutenção de atividade antimicrobiana residual, fatores que podem favorecer alterações ecossistêmicas e contribuir para o desenvolvimento da resistência antimicrobiana (Kelly et al., 2018).

A frequência foi classificada qualitativamente em escala de cinco níveis, variando de muito baixa (1) a muito alta (5), considerando a probabilidade de formação de cada produto de transformação a partir dos mecanismos fotoquímicos e oxidativos descritos para o ciprofloxacino. A severidade também foi classificada em cinco níveis, de desprezível (1) a catastrófica (5), de acordo com a magnitude do potencial impacto ambiental decorrente da presença desses produtos.

A classificação do risco ambiental foi obtida pela combinação entre a frequência de ocorrência e a severidade dos efeitos, utilizando uma matriz qualitativa de risco que permitiu enquadrar cada cenário em categorias de risco baixo, moderado, alto ou muito alto. Nos casos em que inexistiam dados ecotoxicológicos específicos para determinado produto de transformação, adotou-se o princípio da precaução, classificando esses cenários como de risco muito alto até que evidências experimentais permitam caracterizar adequadamente sua toxicidade e seu comportamento ambiental.

A escala qualitativa de cinco níveis foi adotada por proporcionar maior discriminação entre os cenários avaliados, mantendo a simplicidade operacional da APP e permitindo a padronização da classificação dos produtos de transformação do ciprofloxacino, uma vez que a diretriz da EMA não estabelece critérios específicos para a aplicação da APP a esses produtos.

O fluxograma apresentado na Figura 3 e Quadro 3, nas discussões dos resultados sintetiza, de forma esquemática, todas as etapas metodológicas empregadas na ARA do cloridrato de CIP, abrangendo a abordagem regulatória clássica, o refinamento por dados epidemiológicos nacionais e a integração com a estratégia experimental de degradação.

4.3 Desenvolvimento de um processo de fotodegradação do ciprofloxacino utilizando curcumina como agente fotoativo

4.3.1 Preparação das soluções e delineamento experimental

Uma solução aquosa concentrada de cloridrato de CIP (CIP) foi preparada na concentração de 9,43 mM, em volume final de 100 mL, com ajuste de pH para 7,0. A concentração de CIP foi mantida fixa em todos os grupos experimentais, de modo a permitir a comparação do efeito do peróxido de hidrogênio (H_2O_2), da CUR e da associação entre ambos no processo de fotodegradação.

A CUR foi utilizada como fotossensibilizador/fotocatalisador homogêneo nas concentrações de 4,71 mM e 9,43 mM, correspondentes às razões molares CIP:CUR de 1:0,5 e 1:1, respectivamente. Essa faixa foi definida para avaliar, de forma comparativa, a influência da concentração de CUR sobre a degradação da CIP, considerando sua capacidade de atuar em processos fotoquímicos mediados por luz e espécies reativas de oxigênio. Essa abordagem também permite verificar se o aumento da concentração de CUR favorece o processo ou se pode ocorrer competição pela radiação incidente e/ou pelas espécies reativas formadas no meio reacional (Yang et al., 2024; Gamage et al., 2017).

Devido à baixa solubilidade aquosa da CUR em pH próximo à neutralidade, a CUR foi previamente solubilizada em volume mínimo de etanol e, posteriormente, adicionada ao meio reacional aquoso. O volume de solvente orgânico foi mantido constante nos grupos contendo CUR, a fim de minimizar possíveis interferências na comparação entre as condições experimentais (Priyadarsini, 2014; Wang et al., 2017).

O H_2O_2 foi empregado na concentração final de 1,16 M, como condição de excesso oxidante em relação à CIP. Essa condição foi adotada como abordagem exploratória para favorecer a formação de espécies reativas durante a irradiação, especialmente em sistemas baseados em POA. A concentração de H_2O_2 é reconhecida como um parâmetro relevante nesses processos, pois interfere diretamente na geração de espécies oxidantes e na eficiência de degradação de contaminantes farmacêuticos, incluindo a ciprofloxacina (Babuponnusami; Muthukumar, 2014; Kanakaraju et al., 2019).

Após o preparo das soluções, H_2O_2 e/ou CUR foram adicionados conforme o delineamento experimental, resultando nos seguintes grupos:

- G1: 9,43 mM de CIP;
- G2: 9,43 mM de CIP + 1,16 M de H_2O_2 ;

- G3: 9,43 mM de CIP + 4,71 mM de CUR;
- G4: 9,43 mM de CIP + 9,43 mM de CUR;
- G5: 9,43 mM de CIP + 1,16 M de H₂O₂ + 4,71 mM de CUR;
- G6: 9,43 mM de CIP + 1,16 M de H₂O₂ + 9,43 mM de CUR.

A CUR foi adicionada conforme a concentração definida para cada grupo experimental, com o objetivo de avaliar o efeito da sua concentração no processo de fotodegradação da CIP e sua possível interação com o H₂O₂ no meio reacional.

O delineamento foi estruturado com a CIP presente em todos os grupos, uma vez que o objetivo central foi avaliar sua degradação na presença de CUR e/ou H₂O₂. A avaliação da CUR isolada sob irradiação foi considerada como uma condição complementar, relevante para estudos posteriores, especialmente em razão da fotossensibilidade e da possível autodegradação da CUR em meio aquoso (Priyadarsini, 2014; Wang et al., 2017).

4.3.2 Processo de fotodegradação

As soluções dos grupos G1 a G6 foram submetidas à irradiação contínua por lâmpada fluorescente com intensidade de $6,4 \times 10^{-4}$ W/cm², durante período total de 72 horas. O sistema experimental foi mantido sob condições controladas, com garantia de homogeneidade do meio reacional e exposição uniforme à fonte de luz, de modo a permitir a ativação fotocatalítica da CUR e a geração de espécies reativas de oxigênio, especialmente nos sistemas contendo peróxido de hidrogênio.

4.3.3 Coleta e preparo das amostras

Para o monitoramento cinético da degradação, foram retiradas alíquotas de 5 mL do meio reacional nos seguintes tempos: 0, 24, 48 e 72 horas. As amostras coletadas foram imediatamente filtradas em filtros Millex-FH® (MilliporeSigma, Burlington, MA, EUA) com porosidade de 0,45 µm, para remoção de partículas e interferentes antes da análise cromatográfica.

4.3.4 Análise cromatográfica

A quantificação do CIP residual foi realizada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), em sistema Shimadzu LC-2050®, nas seguintes condições:

- Coluna: C18 (4,6 mm × 150 mm × 5 µm);
- Comprimento de onda: 280 nm;
- Fase móvel: solução de ácido acético a 2%: acetonitrila (84:16, v/v);
- Vazão: 1,0 mL/min;
- Volume de injeção: 10 µL;
- Tempo de corrida: 14 minutos.

Os cromatogramas obtidos foram processados pelo *software* LabSolutions (versão LC 5.92), com determinação da concentração residual do fármaco ao longo do tempo e avaliação da eficiência dos diferentes sistemas de degradação.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Avaliação do risco ambiental associado aos produtos de degradação do ciprofloxacino por meio da análise preliminar de perigos

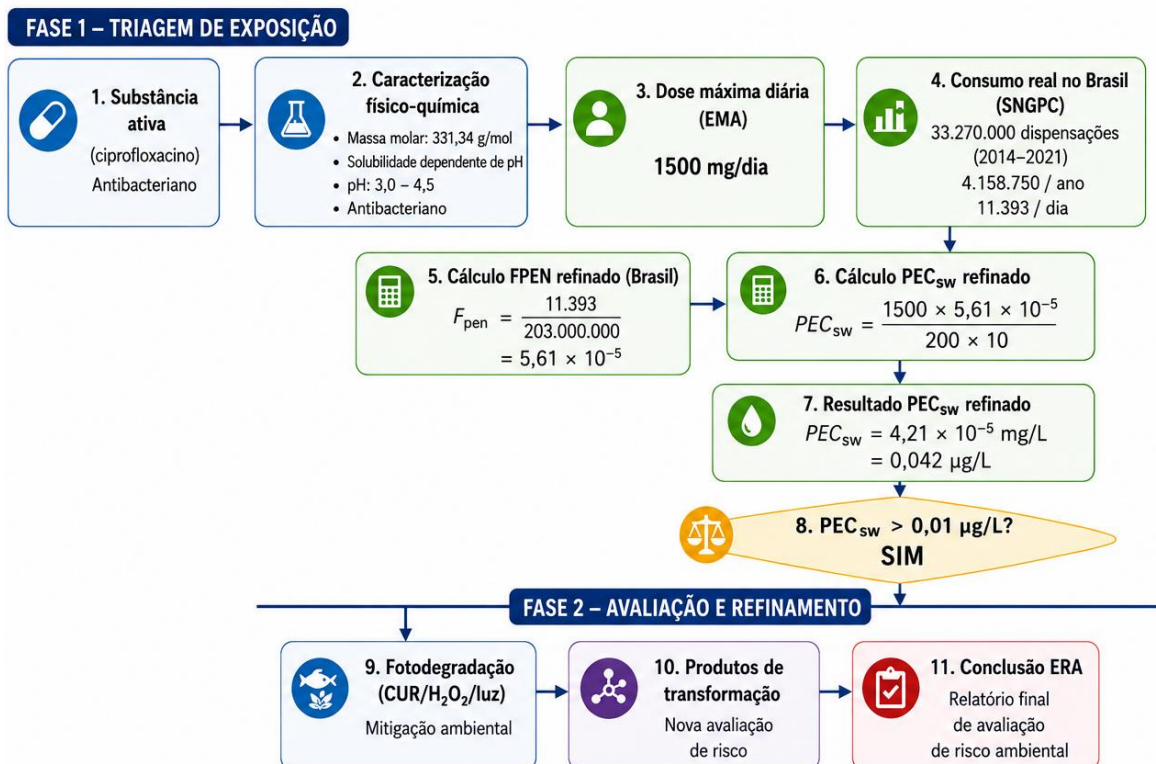
A ARA associado à degradação do CIP foi realizada por meio da metodologia APP, ferramenta qualitativa estruturada empregue na identificação sistemática de perigos, suas causas, consequências e medidas de controle, com classificação do risco baseada na frequência de ocorrência e na severidade dos efeitos (CETESB, 2003; ABNT, 2015). No contexto de CE, essa abordagem mostra-se relevante, uma vez que a degradação de fármacos não implica necessariamente na eliminação do risco ambiental, podendo resultar na formação de produtos de transformação com propriedades toxicológicas distintas e, em alguns casos, potencialmente mais persistentes ou biologicamente ativos que o composto parental.

O CIP é frequentemente detectado em matrizes ambientais, entre as quais águas superficiais, sedimentos e efluentes de estações de tratamento, em razão de sua elevada estabilidade química e remoção incompleta por processos convencionais (Halling-Sørensen *et al.*, 2002; Kümmerer, 2009). A degradação desse composto ocorre por mecanismos fotoquímicos e oxidativos, com formação de uma variedade de produtos de transformação, entre os quais derivados hidroxilados, compostos descarboxilados, produtos defluorinados e fragmentos provenientes da abertura do anel piperazínico e do núcleo quinolônico (Canonica *et al.*, 2008; Michael *et al.*, 2013).

Embora esses processos contribuam para a redução da concentração do composto parental, a literatura indica que os produtos de transformação podem manter atividade antimicrobiana residual ou apresentar toxicidade significativa para organismos aquáticos, representando risco ambiental relevante (Halling-Sørensen *et al.*, 2002; Kümmerer, 2009). A exposição crônica a concentrações subinibitórias de antibióticos e seus produtos de degradação pode, ademais, propiciar o desenvolvimento e a disseminação de resistência antimicrobiana no ambiente, uma das principais preocupações associadas à presença de antibióticos em ecossistemas aquáticos (Kelly *et al.*, 2018).

O fluxograma apresentado na Figura 3 a seguir sintetiza, de forma esquemática, todas as etapas metodológicas empregadas na ARA; do cloridrato de CIP, abrangendo a abordagem regulatória clássica, o refinamento por dados epidemiológicos nacionais e a integração com a estratégia experimental de degradação.

Figura 3 – Árvore decisória da Análise de Risco Ambiental do cloridrato de ciprofloxacino baseada na diretriz da EMA e adaptada ao presente estudo.



Fonte: Elaborado pela autora com auxílio de ferramenta de Inteligência Artificial, com base na diretriz EMA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. (2024), dados do SNGPC/ANVISA e literatura científica

Os resultados da APP indicaram que a maioria dos produtos de degradação do CIP apresenta risco ambiental classificado como alto ou muito alto, sobretudo em razão da ausência de dados toxicológicos completos e do potencial de atividade antimicrobiana residual. Esses resultados reforçam que a degradação química não deve ser interpretada exclusivamente como processo de eliminação do risco, mas como processo de transformação que pode redistribuir o risco entre diferentes espécies químicas presentes no ambiente.

A aplicação da metodologia APP possibilitou a identificação sistemática dos cenários de maior relevância ambiental, fornecendo suporte técnico para a interpretação dos resultados experimentais e para a avaliação da segurança ambiental do processo de degradação investigado.

O Quadro 3 apresenta os cenários qualitativos de risco ambiental elaborados para os principais produtos de transformação do CIP descritos na literatura como passíveis de formação durante processos de fotodegradação e oxidação avançada. A construção desses cenários baseou-se no uso da ferramenta da APP, considerando informações disponíveis sobre os mecanismos de degradação do CIP, os potenciais produtos de transformação, seus efeitos

ambientais reportados e as medidas de mitigação sugeridas no presente trabalho para futuros trabalhos e complemento da Fase II da ARA.

Ressalta-se que os produtos de transformação apresentados no Quadro 3 não foram identificados experimentalmente no presente estudo por técnicas como cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS/MS). Dessa forma, a classificação dos cenários de risco ambiental constitui uma inferência qualitativa, fundamentada nas evidências disponíveis na literatura e nos critérios estabelecidos pela metodologia APP, não correspondendo a uma avaliação ecotoxicológica experimental dos produtos de transformação.

Assim, o quadro deve ser interpretado como uma ferramenta de apoio à discussão dos potenciais riscos ambientais associados aos processos de degradação do CIP, permitindo identificar os cenários que, segundo as evidências atualmente disponíveis, demandam maior atenção e futuras investigações experimentais para confirmação estrutural e ecotoxicológica.

Quadro 3 – Avaliação do Risco Ambiental ligado aos produtos de degradação do ciprofloxacino, por meio da metodologia APP

Cenário	Perigo	Processo de degradação	Causa	Efeitos ambientais	Fatores atenuantes	F ¹	S ¹	F × S	Classificação ¹	Risco ambiental associado	Recomendações	Referências
1	Formação de CIP-N-óxido e derivados oxigenados	Fotodegradação fotossensibilizada (CUR/H ₂ O ₂ /luz)	Geração de ROS (¹ O ₂ e •OH)	Atividade antimicrobiana residual e toxicidade ainda pouco conhecida	Monitoramento por LC-MS, bioensaios e redução do COT	5	4	20	Muito alto	Elevado potencial de persistência e ecotoxicidade desconhecida	Manter classificação conservadora até confirmação experimental	Priyadarsini (2014); Halling-Sørensen et al. (2002)
2	Abertura do anel piperazínico	Oxidação avançada	Oxidação sequencial por ROS	Formação de aminas potencialmente tóxicas e persistentes	Otimizar as condições até mineralização	4	5	20	Muito alto	Formação de compostos potencialmente ecotóxicos	Confirmar por LC-MS e bioensaios	Pignatello et al. (2006); Van Doorslaer et al. (2011)
3	Defluoração do núcleo quinolônico	Fotodegradação indireta	Ataque radicalar	Alteração estrutural e possível modificação da toxicidade	Monitoramento estrutural	4	4	16	Alto	Alteração das propriedades físico-químicas e ecotoxicológicas	Aplicar QSAR e validação experimental	Andreozzi et al. (2003); Michael et al. (2013)
4	Descarboxilação	Fotodegradação oxidativa	Fotólise indireta e oxidação radicalar	Formação de compostos mais móveis no ambiente	Controle de pH e identificação estrutural	4	4	16	Alto	Possível aumento da biodisponibilidade ambiental	Manter monitoramento até confirmação da segurança	Van Doorslaer et al. (2011); Pignatello et al. (2006)
5	Hidroxilação e formação de oxoderivados	Oxidação por ROS	Ataque de radicais hidroxila	Formação de derivados com toxicidade variável	Ensaaios ecotoxicológicos	5	3	15	Alto	Formação de espécies reativas com potencial ecotoxicológico	Reclassificar somente após comprovação experimental	Andreozzi et al. (2003); Michael et al. (2013)
6	Formação de produtos tardios e fragmentos	Mineralização parcial	Oxidação progressiva	Redução parcial da atividade antimicrobiana	Monitoramento de COT e ecotoxicidade	3	2	6	Moderado	Risco dependente da extensão da mineralização	Confirmar ausência de toxicidade residual	Pignatello et al. (2006); Gavrilescu et al. (2015)

¹ A frequência, severidade e classificação do risco foram definidos conforme critérios descritos no Quadro 4.

Fonte: Elaborado pela autora (2026) com base nas referências citadas no quadro.

Quadro 4 – Critérios adotados para classificação da frequência, severidade e risco ambiental na Análise Preliminar de Perigos (APP)

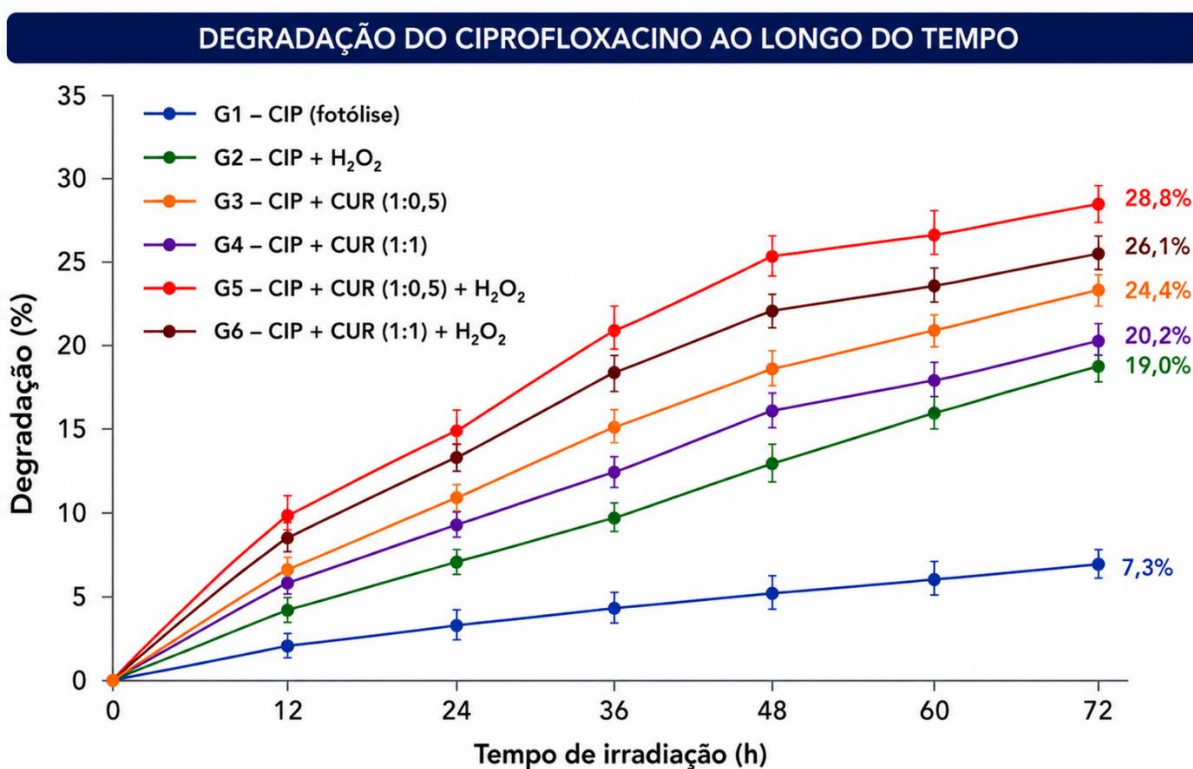
Parâmetro	Classificação	Nível	Critério adotado
Frequência de formação	Muito baixa	1	Produto raramente descrito na literatura ou formado apenas em condições experimentais específicas.
	Baixa	2	Produto pouco frequente, dependente de condições específicas de pH, intensidade luminosa ou agente oxidante.
	Moderada	3	Produto descrito em diferentes estudos, porém sem formação predominante.
	Alta	4	Produto frequentemente identificado durante a fotodegradação ou processos oxidativos do ciprofloxacino.
	Muito alta	5	Produto amplamente relatado como principal via de degradação do ciprofloxacino em diferentes condições experimentais.
Severidade dos impactos ambientais	Desprezível	1	Não há evidências de impactos ecotoxicológicos relevantes.
	Baixa	2	Efeitos ambientais leves, reversíveis e restritos ao local de ocorrência.
	Moderada	3	Potencial de toxicidade para organismos aquáticos ou persistência ambiental moderada.
	Alta	4	Potencial significativo de ecotoxicidade, persistência ambiental ou atividade antimicrobiana residual.
	Catastrófica	5	Potencial de causar impactos ecotoxicológicos severos, favorecer resistência antimicrobiana ou apresentar toxicidade desconhecida relevante, aplicando-se o princípio da precaução.
Índice de risco Frequência x Severidade	Baixo	1 a 4	Resultante da combinação entre baixa frequência e baixa severidade, indicando risco ambiental reduzido.
	Moderado	5 a 9	Resultante da combinação de frequência e severidade intermediárias, recomendando monitoramento ambiental.
	Alto	10 a 16	Resultante da elevada frequência ou elevada severidade, exigindo medidas de controle e mitigação.
	Muito alto	17 a 25	Resultante da associação entre alta frequência e alta severidade ou da ausência de dados ecotoxicológicos suficientes, adotando-se o princípio da precaução.

Fonte: Elaborado pela autora (2026).

5.2 Desenvolvimento e aplicação de processo catalítico para fotodegradação do ciprofloxacino

A Figura 4 apresenta uma representação integrada do processo catalítico desenvolvido neste estudo para a fotodegradação do CIP. O esquema reúne, de forma sistematizada, o delineamento experimental empregado, as condições operacionais utilizadas, a evolução da degradação do fármaco ao longo do tempo, os principais mecanismos fotoquímicos envolvidos e a interpretação dos resultados obtidos. A representação ilustra a atuação da CUR como fotossensibilizador homogêneo e sua interação com o peróxido de hidrogênio na geração de espécies reativas de oxigênio, evidenciando o efeito sinérgico observado entre esses sistemas e sua contribuição para o aumento da eficiência de degradação do CIP. Trata-se de uma figura de caráter esquemático, elaborada para sintetizar os principais achados experimentais e facilitar a compreensão do mecanismo proposto.

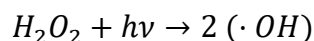
Figura 4 – Perfil cinético da degradação do ciprofloxacino sob diferentes condições de fotodegradação.



Observou-se que a amostra (G1) apresentou baixa degradação ao longo do tempo, atingindo aproximadamente 7,3% após 72 h de irradiação. Esse comportamento indica que a fotólise direta do CIP sob a radiação incidente é limitada, o que sugere relativa estabilidade fotoquímica da molécula nas condições experimentais empregadas.

5.2.1 Efeito do H₂O₂ (G2)

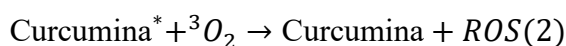
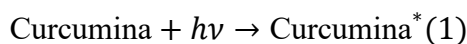
A adição de H_2O_2 (G2) promoveu aumento significativo na degradação do CIP, com alcance de cerca de 19% após 72 h. Esse efeito pode ser atribuído à geração de $\bullet OH$ via fotólise do peróxido de hidrogênio, especialmente em comprimentos de onda na região do ultravioleta:



Os radicais $\bullet OH$ são altamente reativos e não seletivos, promovendo a oxidação do CIP por mecanismos de abstração de hidrogênio e ataque eletrofílico, com consequente aumento da taxa de degradação.

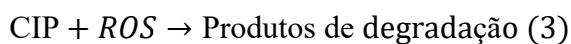
5.2.2 Efeito fotocatalítico da curcumina (G3 e G4)

No grupo G3 (CIP + CUR, razão 1:0,5), registrou-se degradação de 20,2 e 24,4%, respectivamente, evidenciando o papel da CUR como fotocatalisador eficiente. Quando fotoexcitada, a CUR gera espécies reativas de oxigênio (*Reactive Oxygen Species* – ROS), como 1O_2 e radicais superóxido $[O_2\bullet]^-$:



Curcumina*: curcumina em estado excitado após a absorção de um fóton de luz ($h\nu$).

Essas ROS são responsáveis pela oxidação do CIP:



No grupo G4 (razão 1:1), entretanto, o aumento da concentração de CUR não resultou em ganho proporcional na degradação do CIP. Esse comportamento sugere efeito de saturação e competição, em que a própria CUR passa a atuar como substrato competitivo pelas ROS:



A elevada concentração do fotocatalisador pode ainda contribuir para a autoabsorção da luz, denominada efeito filtro interno, com consequente redução da eficiência fotocatalítica global.

5.2.3 Efeito sinérgico entre CUR e H₂O₂ (G5 e G6)

Os grupos G5 e G6 apresentaram os maiores níveis de degradação, com valores superiores a 20% já em 48 h e os maiores percentuais ao final de 72 h, sendo G5 com 28,8% e G6 com 26,1%. Esse comportamento indica efeito sinérgico entre CUR e H₂O₂, no qual: (i) a CUR gera ROS via transferência de energia e de elétrons; (ii) o H₂O₂ atua como fonte adicional de •OH; e (iii) o sistema combinado amplia a densidade de espécies oxidantes no meio.

Entretanto, assim como observado nos sistemas contendo apenas CUR, o aumento da concentração do fotocatalisador em G6 não resultou em incremento proporcional da degradação em relação a G5, o que reforça a hipótese de competição por ROS e limitação cinética do sistema.

5.2.4 Considerações mecanísticas

Os resultados indicam que a degradação do CIP ocorre predominantemente por mecanismos fotooxidativos mediados por ROS, sendo influenciada por: (i) geração de espécies reativas (¹O₂, •OH, [O₂•]⁻); (ii) competição entre substrato (CIP) e fotocatalisador (CUR); (iii) disponibilidade de oxigênio molecular; e (iv) intensidade luminosa e absorção espectral.

A CUR sofre, simultaneamente, fotodegradação com formação de múltiplos produtos (DP1–DP9), o que reduz sua disponibilidade ao longo do tempo e compromete a eficiência catalítica.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu ampliar a compreensão sobre o comportamento ambiental do ciprofloxacino ao integrar sua caracterização físico-química, a avaliação de sua exposição ambiental, a investigação de sua fotodegradação e a discussão dos riscos associados aos produtos de transformação descritos na literatura. Essa abordagem evidenciou que a análise da degradação de fármacos deve contemplar não apenas a redução do composto parental, mas também as implicações ambientais decorrentes dos produtos gerados durante esse processo.

A caracterização do ciprofloxacino confirmou propriedades que justificam sua relevância ambiental, especialmente sua persistência e potencial de introdução contínua nos ecossistemas aquáticos. Sob a perspectiva da ARA, a estimativa da concentração ambiental prevista em águas superficiais acima do limite de ação estabelecido pela EMA reforça a necessidade de avaliações ambientais mais aprofundadas para esse fármaco.

Os resultados experimentais demonstraram que a eficiência da fotodegradação foi influenciada tanto pela concentração de curcumina quanto pela presença de peróxido de hidrogênio. A associação entre curcumina, H_2O_2 e luz apresentou o melhor desempenho, destacando-se o sistema G5 como a condição de maior potencial para aplicações em mitigação ambiental, por proporcionar a maior eficiência degradativa. Esses resultados evidenciam que a curcumina representa uma alternativa promissora como fotoativo natural em processos destinados à remediação de contaminantes farmacêuticos.

Entretanto, a redução da concentração do ciprofloxacino não pode ser interpretada, isoladamente, como evidência de redução do risco ambiental. A análise dos produtos de transformação descritos na literatura indicou que esses compostos podem apresentar persistência ambiental, toxicidade e manutenção de atividade antimicrobiana residual, demonstrando que a degradação química do fármaco não garante, necessariamente, a eliminação de seus potenciais impactos ambientais.

Nesse contexto, a aplicação da ARA mostrou-se uma ferramenta útil para organizar e priorizar qualitativamente cenários de risco associados aos produtos de transformação do ciprofloxacino. Embora fundamentada exclusivamente em evidências da literatura, essa abordagem permitiu integrar informações sobre mecanismos de formação, propriedades estruturais e potenciais efeitos ecotoxicológicos, contribuindo para uma análise mais abrangente dos riscos ambientais relacionados aos processos de degradação.

Como principal contribuição científica, esta pesquisa demonstra que a integração entre a ARA, os estudos experimentais de fotodegradação e a aplicação prospectiva da APP constitui

uma abordagem inovadora para a investigação de contaminantes farmacêuticos. Essa integração amplia a interpretação dos processos de degradação ao incorporar a perspectiva do risco ambiental, aproximando pesquisas experimentais das demandas atuais da ciência regulatória, da gestão ambiental baseada em risco e do desenvolvimento de tecnologias de remediação ambiental mais seguras e sustentáveis.

Por fim, recomenda-se que estudos futuros priorizem a identificação estrutural dos produtos de transformação por técnicas como Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas em Tandem (LC-MS/MS), associada à realização de ensaios ecotoxicológicos, microbiológicos e de atividade antimicrobiana residual. A validação experimental desses produtos permitirá verificar se a degradação do composto parental corresponde efetivamente à redução do risco ambiental, contribuindo para o aperfeiçoamento das estratégias de mitigação de contaminantes farmacêuticos e para o avanço das metodologias para ARA.

REFERÊNCIAS

- ABNT, Associação Brasileira de Normas Técnicas. **ABNT NBR ISO 14001: sistemas de gestão ambiental – requisitos com orientações para uso**. Rio de Janeiro, RJ: ABNT, 2015.
- ANDERSSON, M. I.; MACGOWAN, A. P. Development of the quinolones. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, supl. 1, p. 1-11, 2003.
- ANDREOZZI, R. *et al.* Advanced oxidation processes (AOP) for water purification and recovery. **Catalysis Today**, v. 53, p. 51-59, 1999.
- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira – volume 2**. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019.
- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC)**. Brasília: ANVISA, 2023.
- AUS DER BEEK, T. *et al.* Pharmaceuticals in the environment – Global occurrences and perspectives. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 35, n. 4, p. 823-835, 2016.
- AZIZ, K. H. H. *et al.* Recent advances in advanced oxidation processes for the removal of pharmaceuticals from water. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 13, n. 1, p. 234-245, 2025.
- BABUPONNUSAMI, A.; MUTHUKUMAR, K. A review on Fenton and improvements to the Fenton process for wastewater treatment. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, v. 2, n. 1, p. 557-572, 2014.
- BARBOSA, L. M. *et al.* Consumo de antibióticos no Brasil: tendências recentes e implicações para a saúde pública. **Revista de Saúde Pública**, v. 59, 2025.
- BISOGNIN, R. P.; WOLFF, D. B.; CARISSIMI, E. Revisão sobre fármacos no ambiente. **Revista DAE**, v. 66, n. 210, p. 78-95, 2018.
- BOXALL, A. B. A. *et al.* Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? **Environmental Health Perspectives**, v. 112, n. 10, p. 1105-1110, 2004.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bula do medicamento ciprofloxacino**. Brasília: ANVISA, 2026.
- CANONICA, S. *et al.* Oxidation of organic compounds induced by ozone and hydroxyl radicals in water. **Environmental Science & Technology**, v. 42, p. 359-365, 2008.
- CEDERGREEN, N. Quantifying synergy: a systematic review of mixture toxicity studies. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 33, p. 146–159, 2014.
- CELIZ, M. D.; TELLO, A. C.; KAHHAT, R. L. Photodegradation of organic pollutants on the water environment under sunlight irradiation and the role of iron additives: A review. **Environment International**, v. 35, n. 2, p. 330–340, 2009.

CETESB, Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. **Análise preliminar de perigos (APP)**. São Paulo: CETESB, 2003.

CHOJNACKA, K. *et al.* Biodegradation of pharmaceuticals in aquatic environments. **Science of the Total Environment**, v. 808, 2022.

DAS, R.; PRIYADARSINI, K. I. Photochemical and photophysical properties of curcumin. **Photochemistry and Photobiology**, v. 91, p. 115-125, 2015.

DAUGHTON, C. G.; TERNES, T. A. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? **Environmental Health Perspectives**, v. 107, supl. 6, p. 907-938, 1999.

ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control. **Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual epidemiological report for 2022**. Stockholm: ECDC, 2023.

EMA, European Medicines Agency. **Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: review of disabling and potentially long-lasting side effects**. Amsterdam: EMA, 2019.

EMA, European Medicines Agency. **Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use – Revision 1**. Amsterdam: European Medicines Agency, 2024. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf Acesso em: 14 mar. 2026.

EMA, European Medicines Agency. **Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use - First version**. Amsterdam: European Medicines Agency, 2006.

GAVRILESCU, M. *et al.* Emerging pollutants in the environment: present and future challenges. **New Biotechnology**, v. 32, p. 147-156, 2015.

GAMAGE, M. C.; *et al.* Visible-light-driven photocatalytic degradation of organic pollutants mediated by curcumin. **RSC Advances**, v. 7, 2017.

GONZAGA, M. *et al.* Photochemical degradation of pharmaceutical compounds in aquatic systems. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 30, 2023.

GOODMAN, L.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018.

GÜRBAY, Aylin; GONENS, Sevil; HINCAL, Filiz. Biphasic response of ciprofloxacin in human fibroblast cell cultures. **Human & Experimental Toxicology**, London, v. 22, n. 5, p. 257–264, 2003.

HALLING-SØRENSEN, B. *et al.* Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – A review. **Chemosphere**, v. 36, p. 357-393, 2002.

HERRMANN, J. M. Heterogeneous photocatalysis: fundamentals and applications to the removal of various types of pollutants. **Catalysis Today**, v. 53, p. 115-129, 2010.

ICH, International Council for Harmonisation. **Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products**. Geneva: ICH, 2003.

ICH, International Council for Harmonisation. **Q1B: Photostability testing of new drug substances and products**. Geneva: ICH, 1996.

ICH, International Council for Harmonisation. **Q3A(R2): Impurities in new drug substances**. Geneva: ICH, 2006a.

ICH, International Council for Harmonisation. **Q3B(R2): Impurities in new drug products**. Geneva: ICH, 2006b.

ICH, International Council for Harmonisation. **Q9(R1): Quality risk management**. Geneva: ICH, 2023.

ICH, International Council for Harmonisation. **Q9: Quality risk management**. Geneva: ICH, 2005.

ITOH, T.; FUJIMOTO, Y.; YAMAMOTO, A.; et al. Genotoxic potential of quinolone antimicrobials in the in vitro comet assay and micronucleus test. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, v. 603, n. 2, p. 135–144, 2006

JIAO, S. *et al.* Advanced oxidation processes for pharmaceutical removal from wastewater. **Chemical Engineering Journal**, v. 430, 2022.

KANAKARAJU, D. *et al.* Removal of pharmaceuticals from wastewater using advanced oxidation processes. **Environmental Technology & Innovation**, v. 10, p. 175–188, 2018.

KELLY, D. W. *et al.* Antibiotic resistance in aquatic environments: a review. **Environmental Pollution**, v. 234, p. 678–690, 2018.

KUMAR, S.; SAXENA, R. Emerging plasma-based technologies for pharmaceutical degradation. **Journal of Environmental Management**, v. 350, 2026.

KÜMMERER, K. **Pharmaceuticals in the environment**: sources, fate effects and risks. 3. ed. Berlin: Springer, 2009.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization essential medicines list according to the BCS. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, p. 265–278, 2004.

LOPES, R. S. *et al.* Uso de fluoroquinolonas no Brasil e implicações para resistência antimicrobiana. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 40, 2024.

MANZAN, A. C. C. M *et al.* Extration of essential oil and pigments from *Curcuma longa* [L.] by steam distillation and extraction with volatile solvents. **J. Agric. Food Chem.**, v. 51, n. 23, p. 6802–6807, 2003.

MARCHI, J. P. *et al.* Curcuma longa L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v. 20, n. 3, p. 189-194, 2016.

MARTINDALE. **The complete drug reference**. 41. ed. London: Pharmaceutical Press, 2023.

MARTÍNEZ, J. L. Environmental pollution by antibiotics and resistance determinants. **Environmental Pollution**, v. 157, p. 2893-2902, 2009.

MERCK INDEX. **An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals**. 15. ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2013.

MICHAEL, I. *et al.* Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment. **Water Research**, v. 47, n. 3, p. 957–995, 2013.

MURRAY, C. J. L. *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019. **The Lancet**, v. 399, p. 629-655, 2022.

One Health High-Level Expert Panel (OHHLEP). One Health High-Level Expert Panel (OHHLEP) definition of One Health. *One Health*, v. 14, p. 100269, 2022.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **Antimicrobial resistance: global report on surveillance**. Geneva: WHO, 2023.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **Critically important antimicrobials for human medicine**. Geneva: WHO, 2019.

ONU, Organização das Nações Unidas. **Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development**. New York: UN, 2015.

PAIVA, Flórida L. P. de; SILVA, Maria Vivian C.; MENDONÇA, Ana Lara F.; ARAÚJO, Cristiane S.; SALLUM, Lóide O.; AGUIAR, Antonio S. N. de; LIMA, Alessandra R.; NAPOLITANO, Hamilton B.; CALVETE, Mário J. F.; DIAS, Lucas D. Photocatalytic degradation of ciprofloxacin: a combined experimental and theoretical study using curcumin and hydrogen peroxide. *MDPI. Separations*, Basel, v. 11, n. 9, p. 260, 2024.

PANDARD, P. *et al.* Selecting a battery of bioassays for ecotoxicological characterization of wastes. **Science of the Total Environment**, v. 363, p. 114-125, 2006.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME (PIC/S). **Guide to good manufacturing practice for medicinal products (PE 009)**. Geneva, 2025. Disponível em: [PIC/S Guide to GMP](#). Acesso em: 9 maio 2026.

PIGNATELLO, J. J.; OLIVEROS, E.; MACKAY, A. Advanced oxidation processes for organic contaminant destruction. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology**, v. 36, p. 1-84, 2006.

PRIYADARSINI, K. I. Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin. **Journal of Photochemistry and Photobiology C**, v. 10, p. 81-95, 2009.

PRIYADARSINI, K. I. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. **Molecules**, v. 19, p. 20091-20112, 2014.

RICHARDSON, Susan D.; TERNES, Thomas A. Water analysis: emerging contaminants and current issues. **Analytical Chemistry**, Washington, v. 86, n. 6, p. 2813-2848, 2014.

RIVERA-UTRILLA, J. *et al.* Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. **Chemosphere**, v. 93, p. 1268-1287, 2013.

ROSLAN, N. *et al.* Photocatalytic degradation of pharmaceuticals using TiO₂-based catalysts. **Catalysts**, v. 14, 2024.

SIGMA-ALDRICH. **Ciprofloxacin – Product information**. St. Louis: Sigma-Aldrich, 2024.

TERCERO, N. *et al.* Stability studies of ciprofloxacin under stress conditions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 89, p. 54-62, 2014.

TERNES, T. A. *et al.* Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment. **Environmental Science & Technology**, v. 38, p. 392-399, 2004.

THUAN, N. H. *et al.* Photodegradation of ciprofloxacin in water. **Chemosphere**, v. 287, 2022.

TONI, A. *et al.* Photochemical degradation of ciprofloxacin. **Journal of Photochemistry and Photobiology A**, v. 217, p. 223-231, 2011.

TONNESEN, H. H.; KARLSEN, J. Studies on curcumin and curcuminoids. **Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung**, v. 180, p. 402-404, 1985.

TORRES, N. H. *et al.* Oxidative degradation pathways of ciprofloxacin. **Journal of Hazardous Materials**, v. 331, p. 304-312, 2017.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. **USP 32–NF 27**. Rockville: USP Convention, 2009.

UNITED STATES. Food and Drug Administration (FDA). **Code of Federal Regulations: Title 21, Part 25 — Environmental impact considerations**. Washington, DC, 2025. Disponível em: Electronic Code of Federal Regulations (eCFR). Acesso em: 9 maio 2026.

VAN BOECKEL, T. P. *et al.* Global antibiotic consumption 2000–2010. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, p. 742-750, 2014.

YALKOWSKY, S. H.; HE, Y. **Handbook of aqueous solubility data**. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2003.

YANG, X.; *et al.* Curcumin-assisted photocatalytic degradation of organic pollutants: mechanisms and influencing factors. *Separations*, v. 11, n. 9, art. 260, 2024.

WANG, Y.; *et al.* Solubility and stability of curcumin in aqueous solution. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017.