



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

UNIVERSITY INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

Ocorrência ambiental de inibidores da aromatase utilizados como anticancerígenos: Anastrozol, Letrozol e Exemestano

Maria Leonor Teixeira Soares

Dissertação conducente ao **Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas**
(Ciclo Integrado)

Gandra, abril de 2026

Maria Leonor Teixeira Soares

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas (Ciclo Integrado)**

**Ocorrência ambiental de inibidores da aromatase utilizados como
anticancerígenos: Anastrozol, Letrozol e Exemestano**

Trabalho realizado sob a Orientação de
**Professora Doutora Alexandra Sofia Moreira Amendolia da Costa
Maia**

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Maria Leonor Teixeira Soares, declaro, para os devidos efeitos, que o presente trabalho é original, foi por mim elaborado e é fruto do meu trabalho pessoal, tendo atuado na sua elaboração com absoluta integridade.

Declaro que o trabalho não foi anteriormente submetido, no todo ou em parte, para outro fim académico e que, em todo o trabalho conducente à sua elaboração, não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio; as fontes consultadas e as contribuições de terceiros encontram-se devidamente identificadas e referenciadas ao longo do texto, de acordo com as normas académicas e científicas em vigor.

Declaro que qualquer semelhança com outros trabalhos, publicados ou não, é mera coincidência ou resultado de citação devidamente indicada.

Objetivos de Desenvolvimento Sustentável

A presença de inibidores da aromatase, como o anastrozol, letrozol e exemestano, em matrizes ambientais aquáticas levanta preocupações relevantes no contexto dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) estabelecidos pelas Nações Unidas [1]. Em particular, o ODS 6 – Água Potável e Saneamento destaca a importância da melhoria da qualidade de água através da redução da poluição por contaminantes emergentes, incluindo fármacos antineoplásicos, cuja remoção em estações de tratamento de águas residuais nem sempre é eficiente. Paralelamente, o ODS 12 – Consumo e Produção Responsáveis reforça a necessidade de uma gestão sustentável dos produtos farmacêuticos ao longo do seu ciclo de vida, minimizando a libertação no ambiente. Por fim, o ODS 14 – Vida na Água evidencia os potenciais impactos ecotoxicológicos destes compostos nos ecossistemas aquáticos, podendo afetar organismos não-alvo mesmo em concentrações vestigiais [1]. Assim, a monitorização e o desenvolvimento de estratégias eficazes para a remoção destes contaminantes emergentes são fundamentais para garantir a proteção dos recursos hídricos e a sustentabilidade ambiental.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer a mim, mesma, por nunca desistir e por acreditar que seria capaz de chegar até aqui. Foram anos de esforço, dedicação e aprendizagem constante, e este trabalho é o reflexo de toda a minha persistência.

Aos meus pais, devo imensa gratidão pelo amor incondicional, pela paciência e por sempre acreditarem nas minhas capacidades. À minha família, pelo apoio constante e pelo incentivo em cada desafio, e de forma muito especial ao meu avô, cuja memória e exemplo continuam a inspirar-me todos os dias, mesmo não estando fisicamente presente.

Às minhas amigas, em especial àquelas que traçaram comigo o percurso académico, agradeço pelos momentos de cumplicidade, pelas risadas que aliviaram o peso das responsabilidades e pelo apoio emocional que tornou esta caminhada mais leve e significativa, ficaram para sempre no meu coração.

Aos professores que me acompanharam ao longo destes cinco anos, agradeço pelos ensinamentos, pelo rigor académico e pela inspiração.

Um agradecimento muito especial à minha orientadora, Professora Doutora Alexandra Sofia Moreira Amendolia da Costa Maia, cuja paciência, dedicação e orientação fizeram toda a diferença neste percurso, ajudando-me a transformar desafios em crescimento e aprendizagem.

Por fim, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, deixo o meu sincero agradecimento. Este momento é também vosso.

Abstract

Aromatase inhibitors such as anastrozole, letrozole and exemestane are widely used in the treatment of hormone-dependent breast cancer. Their increasing consumption, combined with partial excretion in unchanged form or as biologically active metabolites, has led to their classification as emerging contaminants in the aquatic environment. The aim of this study was to evaluate the environmental occurrence of these aromatase inhibitors, focusing on wastewater, surface waters and, when available, other environmental matrices.

The methodology involved the analysis of environmental monitoring studies and the use of physicochemical properties data obtained from recognized databases. The analyzed studies indicate that letrozole and anastrozole are frequently detected in municipal wastewater, including treated effluents from wastewater treatment plants, highlighting the limited removal efficiency of conventional treatment processes. Information regarding exemestane is comparatively scarce, revealing important knowledge gaps concerning its environmental occurrence. In surface waters, reported concentrations are generally lower than those found in wastewater; however, they may still raise concerns related to chronic exposure of aquatic organisms.

Overall, the findings demonstrate that aromatase inhibitors exhibit environmental persistence and potential ecotoxicological relevance, although available data remain fragmented, particularly regarding sediments and other environmental matrices. Therefore, this work emphasizes the need for continuous monitoring, further investigation of environmental fate and a more comprehensive assessment of the ecological risks associated with aromatase inhibitors.

Keywords: Aromatase inhibitors, antineoplastic drugs, environmental occurrence, wastewater, surface water, emerging contaminants.

Resumo

Os inibidores da aromatase: anastrozol, letrozol e exemestano são amplamente utilizados no tratamento do cancro da mama hormono-dependente. O uso crescente destes fármacos, aliado à sua excreção parcial sob a forma inalterada ou como metabolitos biologicamente ativos, tem conduzido à sua identificação como contaminantes emergentes no ambiente aquático. O presente trabalho teve como objetivo analisar a ocorrência ambiental destes inibidores da aromatase, com foco nas águas residuais, águas de superfície e, quando disponível, noutras matrizes ambientais.

A metodologia envolveu a análise de estudos de monitorização ambiental e a utilização de dados de propriedades físico-químicas provenientes de bases de dados reconhecidas. Os estudos analisados indicam que o letrozol e o anastrozol são frequentemente detetados em águas residuais, evidenciando uma remoção incompleta pelos processos convencionais de tratamento. A informação disponível sobre o exemestano é mais limitada, refletindo lacunas no conhecimento relativamente à sua ocorrência ambiental. Em águas de superfície, as concentrações reportadas são geralmente inferiores às observadas em águas residuais, mas suscitam preocupações associadas à exposição crónica dos organismos aquáticos.

De modo geral, os resultados demonstram que os inibidores da aromatase apresentam persistência ambiental e potencial ecotoxicológico, embora a informação existente seja ainda fragmentada, sobretudo no que respeita a sedimentos e outras matrizes ambientais. Assim, este trabalho reforça a necessidade de monitorização contínua, do aprofundamento dos estudos de destino ambiental e da avaliação integrada do risco ecológico associado a estes fármacos.

Palavras-chave: Inibidores da aromatase, fármacos antineoplásicos, ocorrência ambiental, águas residuais, águas superficiais, contaminantes emergentes.

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Visão geral da problemática.....	1
1.2. Anticancerígenos inibidores da aromatase (IA)	2
1.3. Fontes, destinos e riscos para a saúde pública	5
1.4. Métodos analíticos utilizados na determinação de anticancerígenos em matrizes ambientais.....	7
1.5. Âmbito da dissertação e objetivos	9
2. Métodos	10
2.1. Questões de investigação PICO	10
2.2. Critérios de inclusão e exclusão	11
2.3. Limitações da revisão sistemática	12
2.4. Estratégia de pesquisa e seleção.....	13
3. Discussão.....	14
3.1. Ocorrência em compartimentos aquáticos.....	14
3.2. Ocorrência em outras matrizes ambientais	18
3.3. Limitações atuais.....	20
4. Perspetivas futuras / Conclusões	22
5. Referências Bibliográficas	24
6. Anexos.....	27

Índice de Figuras

Figura 1: Estruturas Químicas dos IA.	4
Figura 2: Principais vias pelas quais os medicamentos antineoplásicos entram nos diferentes compartimentos ambientais.....	5
Figura 3: Compartimentos ambientais onde são detetados fármacos anticancerígenos.	6
Figura 4: Ciclo ambiental dos fármacos antineoplásicos.	7
Figura 5: Fluxograma PRISMA sobre o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos a incluir na presente revisão sistemática.	14

Índice de Tabelas

Tabela 1: Propriedades Físico-químicas dos IA.	4
Tabela 2: Métodos analíticos usados na deteção de letrozol e anastrozol.	9
Tabela 3: Resultados experimentais reportados dos IA em matrizes ambientais.	17

Lista de abreviaturas e acrónimos

CEC – Contaminantes Emergentes

C18 – Octadecyl-bonded silica

DMF – Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

ESI – Ionização por Eletrospray (Electrospray Ionization)

ETAR – Estações de Tratamento de Águas Residuais

HLB SPE – Extração em Fase Sólida com sorvente hidrofílico-lipofílico (Hydrophilic-Lipophilic Balance Solid-Phase Extraction)

HRMS – Espetrometria de Massa de Alta Resolução (High-Resolution Mass Spectrometry)

HRMS/MS – Espetrometria de Massa de Alta Resolução em série

HPLC-HRMS – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espetrometria de Massa de Alta Resolução (High-Performance Liquid Chromatography-High-Resolution Mass Spectrometry)

HPLC-QqQ – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a Analisador de Massa Triplo Quadrupolo

IA – Inibidor da Aromatase

Kd – Coeficiente de distribuição

LC-HRMS – Cromatografia Líquida acoplada à Espetrometria de Massa de Alta Resolução (Liquid Chromatography-High-Resolution Mass Spectrometry)

LC-MS/MS – Cromatografia Líquida acoplada à Espetrometria de Massa (Liquid Chromatography - Mass Spectrometry)

LC-Q – Cromatografia Líquida acoplada a Analisador de Massa Quadrupolo

LLE – Extração Líquido-Líquido

LQ – Limite de Quantificação (Limit of Quantification)

MS/MS – Espetrometria de Massa

NA – Não aplicável

ND – Não Detetado (Not Detected)

OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

PICO – População, Intervenção, Comparação e Resultados

PRISMA – Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses

SPE – Extração em Fase Sólida (Solid Phase Extraction)

US-EPA – Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos

UV – Ultravioleta

WWTPs – Estações de Tratamento de Águas Residuais (Wastewater Treatment Plants)

1. Introdução

1.1. Visão geral da problemática

O cancro constitui uma das principais causas de mortalidade a nível mundial. Este cenário reflete não só a elevada prevalência da doença, mas também o aumento da utilização de terapêuticas antineoplásicas e eventual descarga [2,3].

Os medicamentos anticancerígenos, entre os quais se encontram os inibidores da aromatase (IA) como o anastrozol, letrozol e exemestano, são essenciais no tratamento de neoplasias hormono-dependentes, como o cancro da mama em mulheres pós-menopáusicas [3,4]. Contudo, a sua eficácia clínica contrasta com as preocupações ambientais associadas ao seu uso intensivo [5,6].

Estes compostos alcançam o ambiente principalmente através da excreção de fármacos inalterados e dos seus metabolitos após administração terapêutica, sendo subsequentemente transportados para os sistemas de saneamento urbanos e para as estações de tratamento de águas residuais (ETAR) [5,7]. Para além disso, os efluentes hospitalares constituem uma fonte pontual relevante, contribuindo significativamente para a carga destes compostos nos sistemas aquáticos [7].

Os tratamentos convencionais de águas residuais não são totalmente eficazes na remoção de compostos farmacêuticos de elevada complexidade estrutural, resultando na deteção destes fármacos em efluentes hospitalares, águas residuais domésticas, descargas industriais e até em águas superficiais [3,4,5,7]. Estudos de monitorização ambiental e modelação preditiva reportaram concentrações na ordem dos ng/L destes fármacos, mesmo após tratamento, evidenciando a sua persistência e potencial de acumulação no ambiente [2,6,8]; sendo a sua presença contínua no ambiente uma preocupação relacionada com a exposição crónica de organismos aquáticos, mesmo a baixas concentrações [9,10].

Vários estudos têm demonstrado que os anticancerígenos podem apresentar elevada persistência ambiental e baixa biodegradabilidade, o que favorece a sua acumulação em diferentes compartimentos ambientais e aumenta o risco de efeitos ecotoxicológicos [8,10]. Estes efeitos incluem alterações endócrinas, reprodutivas e de desenvolvimento em organismos aquáticos, reforçando o potencial impacto destes compostos nos ecossistemas [9].

Os anticancerígenos têm sido reconhecidos como contaminantes ambientais de preocupação emergente, embora a sua inclusão formal em listas de vigilância regulamentares oficiais varie consoante a jurisdição. A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (US-EPA) e a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) desenvolveram novos regulamentos para a gestão de produtos farmacêuticos perigosos no meio aquático, incluindo agentes antineoplásicos [12]. No entanto, os fármacos citostáticos têm recebido menos atenção regulatória em comparação com outros contaminantes farmacêuticos, apesar da sua crescente deteção em matrizes ambientais [6]. Os citostáticos monitorizados com maior frequência em ambientes aquáticos incluem o fluorouracilo, o metotrexato, o tamoxifeno, a ifosfamida e a ciclofosfamida [13]. As avaliações de risco têm demonstrado resultados preocupantes. Análises do quociente de risco baseadas em concentrações ambientais medidas revelaram que o ácido micofenólico e o tamoxifeno representam um risco elevado para os organismos aquáticos em concentrações observadas em águas superficiais, enquanto o metotrexato e o tegafur foram categorizados como compostos de risco moderado [13]. Quando foram utilizados dados ambientais de águas residuais para os cálculos, obtiveram-se valores elevados de quociente de risco (> 100) para a cisplatina e o imatinib [6]. A concentração de perigo calculada para fármacos anticancerígenos ($2,1 \times 10^{-6}$ mg/L, representando a concentração na qual 5% das espécies são potencialmente afetadas) indica que estes compostos são contaminantes perigosos reais para o ambiente [3]. A ausência de regulamentação específica e de programas de monitorização direcionados para estes compostos reforça a necessidade de intensificar a investigação científica, implementar medidas de vigilância e desenvolver estratégias de mitigação. Apenas através desta abordagem será possível prevenir riscos para os ecossistemas aquáticos e para a saúde pública humana a longo prazo [3,5,6]. Neste contexto, a ocorrência ambiental de fármacos anticancerígenos, deve ser reconhecida como uma questão emergente de saúde pública ambiental [3–6].

1.2. Anticancerígenos inibidores da aromatase (IA)

Os IA são agentes endócrinos que inibem a enzima aromatase, que desempenha um papel substancial na biossíntese de estrogénio [3,4]. Por isso, são utilizados na área da oncologia para o tratamento de tumores sensíveis ao estrogénio, como o cancro da

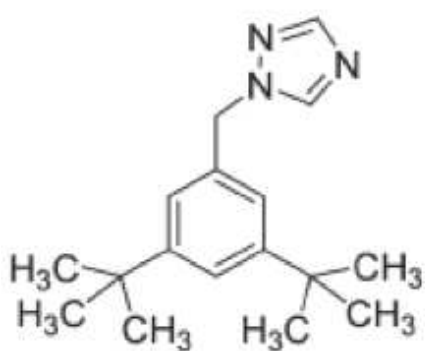
mama em mulheres pós-menopáusicas que apresentam recetores de estrogénio positivos [3,4].

Estes fármacos dividem-se em dois grupos principais, de acordo com a sua estrutura química: tipo I (esteróides) e tipo II (não-esteróides) [4]. Os inibidores do tipo I são metabolizados em espécies químicas reativas que se ligam covalentemente e de forma irreversível à enzima aromatase. Mimetizam o substrato natural da enzima, competem pelo local ativo e, uma vez ligados, bloqueiam permanentemente a sua atividade [4]. Os IA do tipo II atuam através de uma ligação reversível, estabelecida pela presença de heteroátomos (como N, S ou O) que possuem pares de eletrões livres [4].

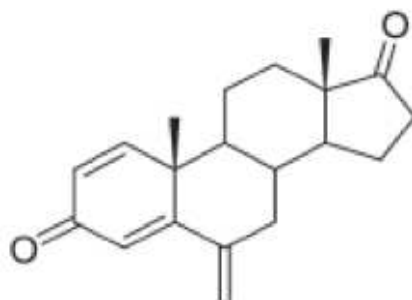
Os contaminantes emergentes, como estes antineoplásicos, podem ser absorvidos e bioacumulados em organismos transferindo-se ao longo das cadeias tróficas [11]. Apesar da relevância clínica dos IA, a sua ocorrência ambiental e os possíveis efeitos sobre organismos não-alvo são pouco conhecidos, evidenciando a necessidade de estudos sobre a sua deteção, destino e risco ambiental.

Tabela 1: Propriedades Físico-químicas dos IA [17,18,19].

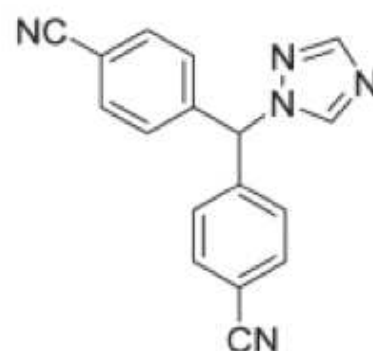
Composto	Tipo/Estrutura	Massa Molar (g/mol)/Forma Molecular	Log Kow	Solubilidade	pKa
<u>Exemestano</u>	Esteróide (Tipo I)	296,4; C ₂₀ H ₂₄ O ₂	3,1	Insolúvel em água; solúvel em DMF e metanol	pKa estimado baixo (\cong 2-3)
<u>Anastrozol</u>	Não-esteróide (Tipo II)	293,4; C ₁₇ H ₁₉ N ₅	2,1	Solúvel, em etanol, DMSO, DMF	pKa estimado baixo (\cong 1-2)
<u>Letrozol</u>	Não- esteróide (Tipo II)	285,3; C ₁₇ H ₁₁ N ₅	2,7	Solúvel em DMSO; Insolúvel em água e etanol	NA



Anastrozol



Exemestano



Letrozol

Figura 1: Estruturas Químicas dos IA.

1.3. Fontes, destinos e riscos para a saúde pública

Os contaminantes de preocupação emergente (CEC) incluem uma vasta gama de substâncias como fármacos de uso comum, agentes antineoplásicos, hormonas e produtos de higiene pessoal [2,6]. Estes compostos têm vindo a destacar-se como uma ameaça ambiental crescente, sobretudo pelo potencial teratogénico e oncogénico, e pela capacidade de alterar gradualmente o equilíbrio ecológico [2,5].

A mobilidade e persistência dos CEC no ambiente aquático depende das suas propriedades físico-químicas, como a polaridade, a aromaticidade e o coeficiente de distribuição (K_d), o que lhes permite dispersarem-se a longas distâncias em cursos de água e efluentes industriais [2,5,6]. No caso dos medicamentos antineoplásicos, o seu destino ambiental é semelhante ao de outros fármacos bioativos, acumulando-se em ecossistemas aquáticos através de múltiplas vias de entrada (Figura 2) [2,5,6].

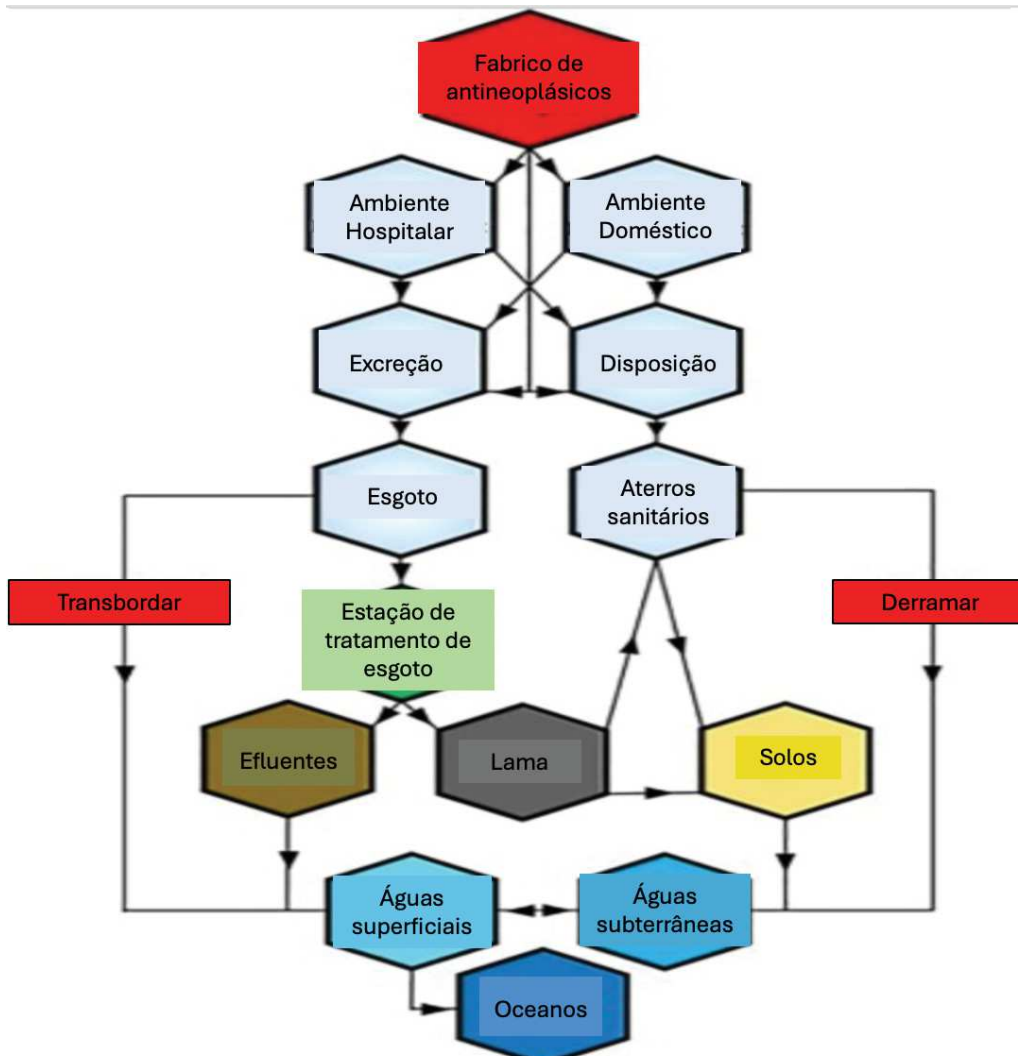


Figura 2: Principais vias pelas quais os medicamentos antineoplásicos entram nos diferentes compartimentos ambientais. Adaptado de Mukherjee S. *et al.*, 2021 [5].

As principais fontes destes compostos incluem os efluentes hospitalares, águas residuais domésticas provenientes de pacientes em tratamento ambulatorial, e descargas de instalações da indústria farmacêutica, muitas vezes em concentrações elevadas [2,3,5,6]. Estudos demonstram que os tratamentos convencionais em ETAR são ineficientes na remoção de muitos destes compostos, que acabam por ser considerados poluentes persistentes ou pseudo-persistentes [2,3,5,6]. Como resultado, são frequentemente detetados em águas superficiais, solos e até mesmo em água potável (Figura 3) [3,6].

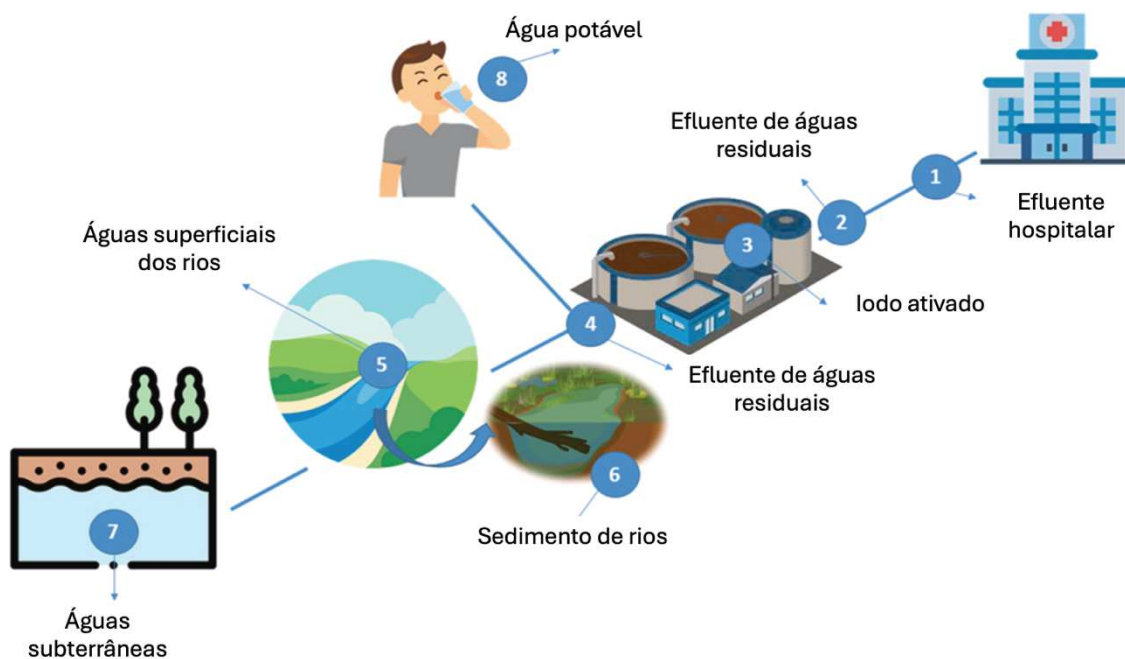


Figura 3: Compartimentos ambientais onde são detetados fármacos anticancerígenos. Adaptado de [Castellano-Hinojosa A. et al., 2023](#) [6].

Globalmente, o aumento da contaminação química em ambientes aquáticos tem suscitado grande preocupação [2,6]. A presença contínua de CEC, mesmo em baixas concentrações, representa riscos potenciais tanto para a saúde humana como para os ecossistemas, dada a sua capacidade de bioacumulação e os efeitos tóxicos associados [2]. Além disso, diversas atividades antropogénicas – como a agricultura, a aquicultura, a atividade urbana e a produção industrial – contribuem para a introdução de CEC na água através de escoação, descargas de esgoto ou descargas acidentais [6]. Entre todas estas fontes, as descargas das ETAR têm sido identificadas como uma das principais responsáveis pela disseminação destes contaminantes (Figura 4) [3,5,6].

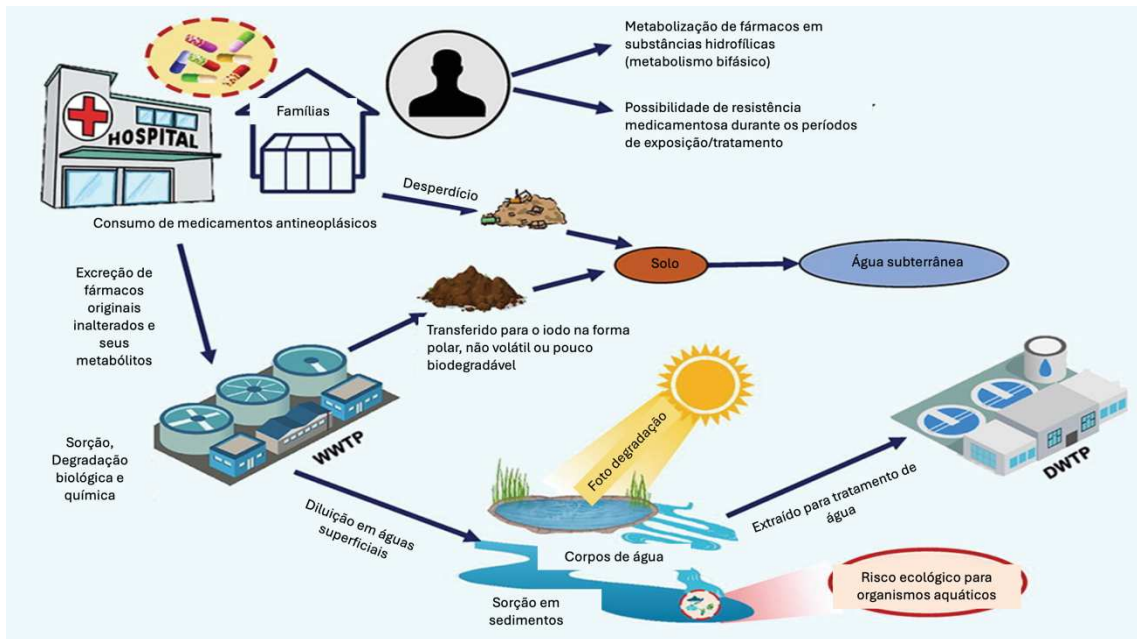


Figura 4: Ciclo ambiental dos fármacos antineoplásicos. Adaptado de Mukherjee S. et al., 2021 [5].

Assim, compreender a ocorrência, a origem e os riscos ecológicos dos CEC, em especial dos agentes antineoplásicos, torna-se fundamental para avaliar o impacto ambiental e delinear estratégias de atenuação eficazes [2,5,6].

1.4. Métodos analíticos utilizados na determinação de anticancerígenos em matrizes ambientais

A monitorização de fármacos anticancerígenos em matrizes ambientais tem despertado grande interesse, uma vez que estes compostos podem representar riscos ecológicos e à saúde humana [2,6]. Para efetuar a sua determinação em matrizes ambientais, recorre-se a métodos analíticos modernos capazes de identificar e quantificar concentrações muito baixas em meios complexos como águas superficiais, águas residuais e solos [3,4,6].

A deteção de fármacos citostáticos em matrizes ambientais apresenta várias dificuldades, uma vez que a maioria dos métodos analíticos descritos na literatura foram desenvolvidos para matrizes biológicas (como sangue e urina) [3,5,6]. Nas águas, estes compostos estão geralmente em concentrações muito baixas, o que torna necessária uma etapa de pré-concentração antes da análise [2,3,6]. A extração em fase sólida (SPE) é a técnica de preparação de amostras mais frequentemente utilizada na análise de fármacos antineoplásicos em matrizes aquosas, sendo amplamente aplicada em estudos

de monitorização ambiental [2-5]. Esta técnica pode ser realizada em diferentes modos, dependendo das propriedades físico-químicas dos compostos alvo, sendo a SPE em fase reversa, recorrendo a sorventes hidrofóbicos como C18, utilizada em alguns estudos para a extração de compostos [3-5]. No entanto, alguns estudos referem limitações associadas à SPE, nomeadamente a necessidade de grandes volumes de amostra e de procedimentos de pré-concentração adicionais, bem como dificuldades em atingir limites de deteção muito baixos para determinados compostos, mesmo quando acoplada a técnicas analíticas sensíveis [3-5]. Entre as metodologias analíticas, destacam-se sobretudo a LC-MS/MS pela elevada sensibilidade e especificidade [4,6].

Outros métodos analíticos são utilizados com menor frequência, incluindo a extração líquido-líquido (LLE) e abordagens direcionadas baseadas em LC-MS/MS com preparação mínima da amostra ou injeção direta, sendo, em geral, limitados à deteção de um ou dois fármacos citostáticos. [3-5].

Num estudo realizado na China, mais propriamente no rio Yangtze, a análise de CEC em águas superficiais iniciou-se com uma etapa de filtração através de filtros de fibra de vidro de 0,45 μm . De seguida, realizaram a extração dos analitos com cartuchos de SPE Oasis HLB. A análise foi realizada num Sistema HPLC Thermo Ultimate 3000 acoplado a um espectrofotómetro de massa Orbitrap quadrupolo (LC-Q Exactive, HRMS/MS), permitindo a identificação e quantificação dos compostos com elevada precisão devido à alta resolução do analisador de massa [15].

Noutro estudo sobre o destino ambiental, distribuição e remoção de medicamentos antineoplásicos realizou-se também a deteção de fármacos antineoplásicos em água doce e efluentes de esgoto doméstico/industrial/hospitalar através de métodos analíticos (Tabela 2) [5,6].

Tabela 2: Métodos analíticos usados na deteção de letrozol e anastrozol.

Composto	Método Analítico
<u>Letrozol</u>	Multiresíduo baseado na preparação de SPE seguida de uma rápida Ionização de electrospray LC (ESI) em tandem MS (MS/MS)
<u>Anastrozol</u>	Multiresíduo baseado na preparação de SPE seguida de uma rápida Ionização de electrospray LC (ESI) em tandem MS (MS/MS)

Num estudo sobre a ocorrência de CEC em caracóis e sedimentos na Bacia do Sul do Lago Vitória, no Quênia, as amostras foram analisadas por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa de alta resolução (LC-HRMS) [14].

Embora já existam técnicas capazes de identificar e quantificar fármacos anticancerígenos em matrizes ambientais, a deteção destes compostos permanece um desafio devido às baixas concentrações e à complexidade das matrizes analisadas [3,5,6].

1.5. Âmbito da dissertação e objetivos

A presente dissertação incide sobre a problemática da ocorrência ambiental de IA utilizados como agentes anticancerígenos, com particular foco no anastrozol, letrozol e exemestano [2]. Estes fármacos, amplamente prescritos no tratamento do cancro da mama hormono-dependente, têm vindo a suscitar crescente atenção no domínio científico e ambiental, não apenas pela sua eficácia clínica, mas também pelo seu potencial impacto ecológico [2,6]. A sua natureza bioativa, associada à resistência à degradação nos sistemas convencionais de tratamento de águas residuais, contribui para a sua classificação como CEC [2,5,6].

Neste contexto, esta pesquisa insere-se no âmbito da avaliação do destino e dos efeitos de compostos farmacêuticos no ambiente, procurando compreender os riscos inerentes à presença destes em ecossistemas aquáticos e a necessidade de estratégias de monitorização e redução [2,5,6].

O trabalho desenvolvido tem como principais objetivos a compilação e análise da literatura científica relativa à ocorrência de anastrozol, letrozol e exemestano em diferentes matrizes ambientais e, simultaneamente, identificar e caracterizar as principais fontes responsáveis pela emissão destes compostos. Pretende ainda examinar as propriedades físico-químicas que condicionam o comportamento, persistência e mobilidade dos mesmos em sistemas aquáticos, bem como avaliar os potenciais riscos ecológicos da sua presença no ambiente [2,5,6].

Por fim, visa contribuir para o aprofundamento do conhecimento no campo dos contaminantes de preocupação emergente, fornecer bases científicas que possam orientar futuras investigações e apoiar a formulação de métodos eficazes de controlo e gestão ambiental.

2. Métodos

2.1. Questões de investigação PICO

No presente trabalho, a formulação das questões de investigação seguiu a metodologia PICO (População, Intervenção, Comparação e Resultados), que permite estruturar de forma clara os objetivos e a linha de pesquisa. Assim, foram estabelecidas quatro questões complementares, de modo a abranger os diferentes aspetos relacionados com a ocorrência ambiental dos IA (anastrozol, letrozol e exemestano).

A primeira questão incide sobre a ocorrência ambiental destes compostos, procurando responder: “Qual a presença e concentração dos IA em diferentes matrizes aquáticas, como rios, lagos e águas residuais tratadas e não tratadas?”. Esta questão visa reunir e analisar a evidência disponível relativamente à sua deteção e quantificação em ambientes hídricos [2,3,5,6].

A segunda questão está centrada nas fontes de emissão, sendo formulada da seguinte forma: “Quais são as principais origens responsáveis pela introdução de anastrozol, letrozol e exemestano no ambiente?”. Aqui o foco é a identificação e caracterização das descargas hospitalares, domésticas e industriais que contribuem para a presença destes fármacos em ecossistemas aquáticos [2,3,5,6].

A terceira questão aborda as propriedades físico-químicas e a persistência ambiental destes compostos, questionando: “De que modo as características físico-

químicas dos inibidores da aromatase condicionam a sua mobilidade, estabilidade e persistência em ecossistemas aquáticos?”. Este ponto pretende compreender como fatores intrínsecos da estrutura molecular influenciam o destino e o comportamento destes contaminantes emergentes [2,5,6].

Por fim, a quarta questão foca-se nos riscos ecológicos, como: “Quais os potenciais impactos ecológicos resultantes da presença de IA em ecossistemas aquáticos?”. Esta questão procura avaliar os efeitos que a exposição a estes compostos pode ter sobre os organismos aquáticos e, por extensão, sobre a saúde ambiental [2,6].

Em conjunto, estas questões estruturadas segundo o modelo PICO permitem delinear de forma sistemática o estudo, abrangendo desde a ocorrência e fontes até ao comportamento e riscos associados, fornecendo assim uma base sólida para a análise crítica e discussão do tema [2,5,6].

2.2. Critérios de inclusão e exclusão

Com o intuito de orientar a análise e manter o rigor científico, foram aplicados critérios de inclusão e exclusão que permitiram filtrar os estudos mais adequados ao objetivo da investigação [2,5,6].

Critérios de inclusão: Estudos publicados em revistas científicas; artigos originais que abordem especificamente a ocorrência ambiental de IA (anastrozol, letrozol e exemestano); estudos que descrevam a presença destes compostos em diferentes matrizes ambientais (águas superficiais, águas residuais, águas subterrâneas, solos e sedimentos); estudos com dados sobre propriedades físico-químicas, destino ambiental ou potenciais riscos ecológicos; publicações em inglês ou português; artigos com período de publicação preferencialmente compreendido entre 2010 e 2026 [2,5,6].

Critérios de exclusão: Artigos sem acesso integral (apenas resumos ou abstracts); revisões narrativas sem suporte em dados experimentais ou observacionais; publicações duplicadas ou redundantes; estudos que se foquem apenas em contextos clínicos ou farmacológicos, sem referência ao impacto ambiental; artigos que abordem outros fármacos antineoplásicos que não os IA; cartas ao editor; abstracts de congressos.

A definição destes critérios visou garantir que apenas estudos relevantes e metodologicamente robustos fossem considerados, para permitir uma análise

consistente sobre a ocorrência, o comportamento e os impactos ambientais dos IA [2,5,6].

2.3. Limitações da revisão sistemática

Nesta revisão sistemática, apesar de concebida com base em critérios metodológicos rigorosos, apresenta um conjunto de limitações que importa salientar.

Verificou-se a escassez de literatura científica direcionada especificamente para os IA: anastrozol, letrozol, e exemestano em matrizes ambientais. Grande parte dos estudos existentes focam-se nos fármacos antineoplásicos de forma geral, sem uma análise diferenciada dos IA, o que restringe a profundidade da avaliação e conduz a potenciais lacunas no conhecimento [2,3,5,6].

Um segundo aspeto prende-se com a heterogeneidade metodológica observada nos estudos incluídos. Foram identificadas diferenças significativas nos métodos de amostragem, técnicas de extração e preparação das amostras, bem como nos métodos analíticos utilizados (e.g., LC-MS/MS, HPLC-HRMS). Essas variações afetam diretamente a comparabilidade entre os resultados, podendo originar discrepâncias nos níveis de deteção reportados e na avaliação da persistência e mobilidade destes compostos no ambiente. Além disso, os limites de deteção e quantificação variam amplamente entre os estudos, o que pode levar à subestimação ou sobrestimação da ocorrência real destes fármacos em diferentes ecossistemas [2,5,6].

Outra limitação a considerar refere-se à abrangência temporal e linguística da pesquisa bibliográfica. Embora a definição de um intervalo temporal seja essencial para assegurar atualidade e pertinência, tal delimitação pode ter excluído trabalhos relevantes publicados em períodos anteriores. Do mesmo modo, a opção de restringir a seleção a publicações em inglês ou português, ainda que justificada pela necessidade de garantir compreensão e análise crítica adequada, pode ter levado à exclusão de investigações publicadas noutras línguas, nomeadamente em regiões onde a utilização destes fármacos possa ser significativa.

Importa ainda destacar as restrições de acesso às publicações científicas, uma vez que artigos disponíveis apenas em formato de resumo ou abstract foram excluídos. Essa limitação pode ter condicionado a inclusão de dados relevantes que, por não se encontrarem integralmente disponíveis, não puderam ser analisados de forma crítica e consistente.

Por outro lado, a variabilidade geográfica dos estudos analisados representa um fator condicionante, dado que a distribuição ambiental dos inibidores da aromatase depende de fatores regionais, como padrões de prescrição médica, infraestruturas de saneamento e características hidrológicas locais. Assim, os resultados apresentados, embora elucidativos, não podem ser extrapolados de forma universal para todos os contextos ambientais [2,6].

Finalmente, cabe referir que a revisão sistemática não contemplou, de forma aprofundada, os potenciais efeitos sinérgicos ou cumulativos da presença simultânea de diferentes fármacos antineoplásicos no ambiente. A maioria dos estudos centra-se na deteção individual de compostos, desinteressando-se por possíveis interações químicas ou biológicas que poderiam amplificar os impactos ecológicos [2,6].

2.4. Estratégia de pesquisa e seleção

A estratégia utilizada para a realização da pesquisa e seleção dos estudos foi de acordo com as recomendações do PRISMA, com o objetivo de garantir a transparência, a reprodutibilidade e o rigor metodológico ao longo de todo o processo da revisão sistemática. Para a pesquisa bibliográfica foram utilizadas as bases de dados: Pubmed, ScienceDirect e Springer Nature. Foram aplicados descritores MeSH e palavras-chave de acordo com a seguinte expressão de pesquisa: ((“exemestane” OR “anastrozole” OR “letrozole”) AND (“environmental” OR “surface water” OR “sediments” OR “soils” OR “wastewater” OR “drinking water” OR “seawater” OR “groundwater”) AND (“occurrence”)).

Dada a elevada especificidade do tema, a pesquisa resultou num número limitado de estudos disponíveis na literatura científica. Após a identificação de dados, procedeu-se à verificação da existência de duplicados e, seguidamente foi efetuada a triagem com base na análise dos títulos e resumos, em que todos os estudos identificados cumpriram com os critérios de inclusão previamente definidos. Posteriormente, os artigos foram avaliados em texto integral, confirmando a credibilidade e elegibilidade para inclusão nesta revisão sistemática. Os processos de identificação, triagem, avaliação de elegibilidade e inclusão dos estudos estão sintetizados no fluxograma PRISMA (Figura 5) e disponíveis na checklist PRISMA 2020 (Anexo 1) [21].

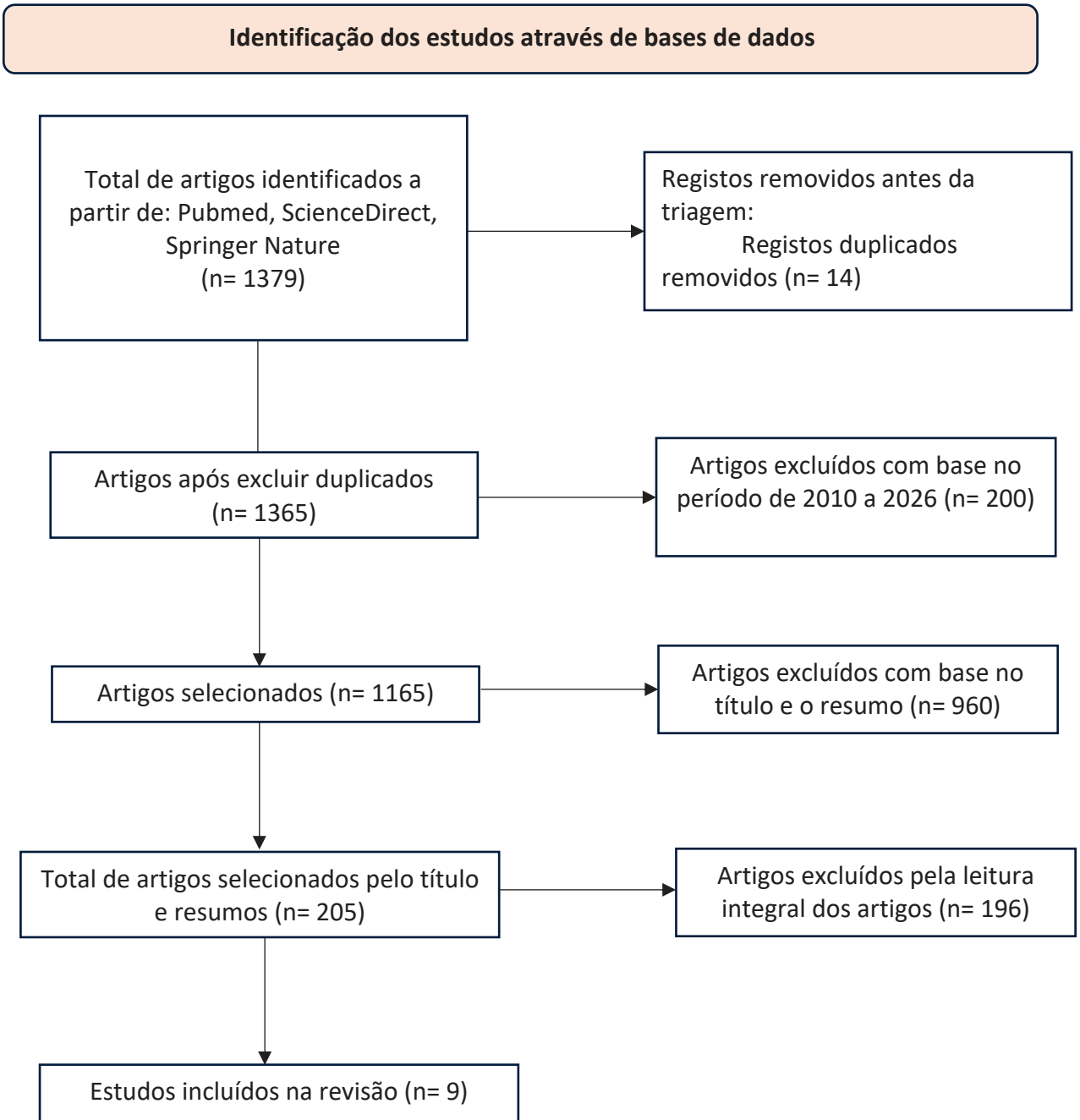


Figura 5: Fluxograma PRISMA sobre o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos a incluir na presente revisão sistemática.

3. Discussão

3.1. Ocorrência em compartimentos aquáticos

Os compartimentos aquáticos constituem o principal destino ambiental dos IA, sobretudo devido à excreção destes compostos após serem utilizados a nível clínico e à posterior descarga de efluentes de ETAR [2,6]. A literatura mostra que estes compostos podem ser detetados em águas residuais municipais e, em menor quantidade, em águas

de superfície, apesar de os dados de ocorrência disponíveis serem ainda reduzidos quando comparados com outros fármacos anticancerígenos [2,3,6].

Para além das concentrações reportadas, importa considerar que os IA são introduzidos no ambiente principalmente através da excreção de fármacos inalterados ou de metabolitos após administração terapêutica, sendo posteriormente transportados para os sistemas de tratamento de águas residuais [2,6]. As ETAR convencionais não foram originalmente concebidas para remover compostos farmacêuticos de elevada complexidade estrutural, o que explica a deteção destes compostos tanto em afluentes como em efluentes [2,5,6]. Alguns estudos indicam que muitos fármacos anticancerígenos apresentam taxas de remoção variáveis ou incompletas durante os processos de tratamento biológico, permitindo a sua libertação para ambientes aquáticos, como rios e lagos [3,6]. Consequentemente, mesmo concentrações na ordem ng/L pode contribuir para uma exposição ambiental contínua, sobretudo em regiões com elevada densidade populacional ou proximidade a unidades hospitalares.

Outro aspeto relevante está relacionado com as propriedades físico-químicas destes compostos, que influenciam diretamente o seu comportamento ambiental. Como por exemplo o letrozol que apresenta elevada sensibilidade química e baixa biodegradabilidade, características que podem favorecer a sua persistência nos sistemas aquáticos após o tratamento convencional de águas residuais [21].

Relativamente ao letrozol, este composto é mais frequentemente reportado em estudos de monitorização ambiental. A presença do letrozol em afluentes e efluentes de ETAR foi comprovada em concentrações na ordem dos ng/L, mostrando uma remoção incompleta durante os procedimentos habituais de tratamento [2,6]. A persistência deste fármaco após tratamento tem sido associada à sua estabilidade química e baixa biodegradabilidade [21].

Em relação ao anastrozol, embora seja largamente usado na prática clínica, a informação sobre a ocorrência ambiental em compartimentos aquáticos é limitada. Alguns estudos referem a presença deste composto em águas residuais, mas sem apresentação de dados quantitativamente específicos [2,6].

O exemestano não foi identificado em trabalhos experimentais que determinem a sua deteção em águas residuais ou de superfície. A ausência de informação revela, suscita que este fármaco é escassamente incluído em campanhas de monitorização ambiental, considerando uma relevante lacuna no conhecimento atual [2,5,6].

Adicionalmente é importante ter em conta que a ocorrência ambiental destes compostos pode ser subestimada na literatura científica. As concentrações frequentemente reportadas encontram-se próximas dos limites de deteção e quantificação dos métodos analíticos disponíveis, sendo necessária a utilização de técnicas de elevada sensibilidade, como LC-MS/MS, para a sua identificação em matrizes ambientais complexas [4]. Assim, esta limitação analítica pode contribuir para a aparente escassez de dados de monitorização ambiental relativos a alguns destes compostos.

Tabela 3: Resultados experimentais reportados dos IA em matrizes ambientais.

Fármaco	Matriz	Concentração	Metodologia analítica	Referência
Letrozol	Águas residuais municipais-Afluente	0,28 – 0,8 ng/L	LC-MS/MS	Liu et al., 2010 (4)
	Águas residuais municipais-Efluente	0,27 – 0,6 ng/L		Liu et al., 2010 (4)
	Águas residuais municipais	Até 5	LC-MS/MS	Alitalo et al., 2022 (21)
	Efluente de ETAR	2,3-2,4	LC-MS/MS	Alitalo et al., 2022 (21)
Anastrozol	Águas residuais hospitalares	0,3-3,7	LC-MS/MS	Liu et al., 2010 (4)
	Efluente de ETAR	≅0,3	LC-MS/MS	Liu et al., 2010 (4)
Exemestano	Águas residuais hospitalares e municipais	ND (<LQ)	LC-MS/MS	Liu et al., 2010 (4)

A Tabela 3 apresenta exclusivamente resultados experimentais obtidos por métodos analíticos para anastrozol, letrozol e exemestano em matrizes ambientais. Entre os compostos estudados, apenas o letrozol foi consistentemente detetado, enquanto o anastrozol e o exemestano não foram determinados acima do limite de quantificação (LQ) do método utilizado.

Outro fator que deve ser considerado na interpretação dos dados apresentados na Tabela 3 está relacionado com a variabilidade espacial e temporal associada às campanhas de monitorização ambiental. As concentrações de fármacos em águas residuais podem variar significativamente em função do consumo regional de medicamentos, da proximidade de unidades hospitalares, das características operacionais das ETAR e das condições hidrológicas locais [15]. Assim, os valores reportados na literatura devem ser interpretados como indicativos da presença ambiental destes compostos, podendo existir diferenças relevantes entre diferentes regiões geográficas e períodos de amostragem.

Vários estudos relatam intervalos de concentração para estes fármacos em diferentes matrizes ambientais [2,3,6], no entanto esses valores correspondem a compilações de estudos prévios e não a medições experimentais diretas. Estes intervalos são discutidos no texto para contextualizar a presença ambiental dos IA, sem comprometer a comparabilidade e a robustez dos dados apresentados na tabela. Esta abordagem assegura transparência e rigor científico na interpretação dos resultados.

3.2. Ocorrência em outras matrizes ambientais

Para além dos compartimentos aquáticos, a avaliação da presença de fármacos anticancerígenos noutras matrizes ambientais, como sedimentos, solos, lamas de ETAR e biota aquática, é essencial para compreender o destino ambiental, persistência e potencial risco ecológico a longo prazo. Estes tipos de matrizes podem ser reservatórios de contaminantes, contribuindo para a exposição crónica dos ecossistemas e funcionando como fontes secundárias de contaminação.

Os estudos analisados demonstram que, de um modo geral, vários fármacos anticancerígenos têm sido detetados em matrizes não aquáticas, em particular nos sedimentos e biota, sobretudo em estudos de carácter multi-compartimental e de avaliação de risco ambiental [14,16]. Em relação aos IA, não foram identificados dados experimentais que confirmem a presença destes fármacos nestas matrizes ambientais.

Apesar da ausência de dados específicos para IA, a literatura relativa a outros fármacos anticancerígenos demonstra que estes compostos podem apresentar diferentes comportamentos ambientais dependendo das suas propriedades físico-químicas, incluindo hidrofobicidade e afinidade pela matéria orgânica presente nas matrizes ambientais. Estas características podem favorecer processos de adsorção em

sedimentos ou partículas suspensas, promovendo a transferência destes contaminantes da fase aquosa para compartimentos sólidos do ambiente [2,5].

Relativamente às lamas de ETAR, vários estudos têm demonstrado que numerosos CEC apresentam tendência para se acumularem na fração sólida durante processos de tratamento biológico e físico-químico das águas residuais [5,6]. Esta acumulação pode resultar da adsorção à matéria orgânica presente nas lamas, podendo posteriormente representar uma via indireta de introdução destes compostos em solos agrícolas quando estas lamas são aplicadas como fertilizantes ou condicionadores de solo [6]. No entanto, a ausência de dados específicos para anastrozol, letrozol e exemestano, impede atualmente uma avaliação quantitativa da relevância deste mecanismo para estes compostos.

Além disso, a investigação sobre a presença de fármacos anticancerígenos na biota aquática tem vindo a aumentar nos últimos anos, sobretudo devida às potenciais implicações ecotoxicológicas associadas à exposição crónica a baixas concentrações destes compostos [16]. Alterações endócrinas, efeitos reprodutivos e perturbações no desenvolvimento têm sido descritos em organismos aquáticos expostos a determinados agentes antineoplásicos [16].

Os sedimentos são considerados compartimentos ambientais relevantes devido à capacidade de adsorção de contaminantes orgânicos. Alguns estudos reportam a ocorrência de fármacos anticancerígenos em sedimentos fluviais e lacustres, contudo estes estudos não apresentam dados específicos relativamente aos IA, limitando a avaliação do potencial de acumulação neste tipo de matriz [14].

As lamas de ETAR, constituem uma matriz importante conhecida por atuarem simultaneamente como fonte e destino de contaminantes emergentes, uma vez que diversos fármacos apresentam afinidade pela fase sólida durante os processos de tratamento [5,6]. No entanto, os estudos analisados referem que os IA não têm sido alvo de monitorização sistemática em lamas, não existindo informação disponível sobre a ocorrência ou concentrações detetadas nesta matriz [5,6].

Sobre a biota aquática existem evidências de efeitos ecotoxicológicos associados à exposição a múltiplos fármacos anticancerígenos, incluindo alterações endócrinas, reprodutivas e de desenvolvimento [16]. Mesmo assim, não foram encontradas análises

onde se avalia em específico a bioacumulação ou os efeitos adversos do anastrozol, letrozol ou exemestano, o que dificulta a avaliação do risco ecológico destes compostos ao longo da cadeia trófica.

A falta de dados relativos à ocorrência ambiental dos IA em matrizes ambientais que não sejam aquáticas destaca uma lacuna significativa no conhecimento científico atual. Esta limitação realça a necessidade de estudos futuros que integrem abordagens multi-compartimentais, incluindo sedimentos, lamas e biota, de modo a permitir uma avaliação mais completa do destino ambiental e dos potenciais impactos ecológicos associados a estes fármacos.

De forma geral, os dados disponíveis indicam que a investigação sobre a ocorrência ambiental de IA ainda se encontra numa fase relativamente inicial, quando comparada com outros grupos de fármacos anticancerígenos, para os quais existem diversos trabalhos publicados. A maioria dos estudos concentram-se em matrizes aquáticas, particularmente em águas residuais, enquanto a presença destes compostos em compartimentos ambientais sólidos e na biota permanece pouco explorada. Esta limitação evidencia a necessidade de futuras campanhas de monitorização ambiental que integrem diferentes matrizes e utilizem metodologias analíticas altamente sensíveis, permitindo assim uma compreensão mais abrangente do destino ambiental e dos potenciais riscos ecológicos associados a estes compostos.

3.3. Limitações atuais

Embora exista um crescente interesse científico na ocorrência ambiental de fármacos anticancerígenos, incluindo os IA persistem ainda várias limitações que dificultam uma avaliação completa do comportamento, destino ambiental e risco ecológico. Os estudos analisados evidenciam lacunas metodológicas e analíticas, assim como limitações no conhecimento sobre certas matrizes ambientais e compostos específicos.

Uma das principais limitações observadas prende-se com a escassez de dados específicos para IA, particularmente para o exemestano. Ao contrário do letrozol e anastrozol, que são incluídos ocasionalmente em estudos de monitorização de contaminantes emergentes em águas residuais e de superfície [2,4,6,15,20]. Verifica-se assim que a informação disponível sobre a ocorrência ambiental do exemestano é bastante limitada. O facto de existir esta assimetria de informação sobre os compostos

dificulta a comparação entre fármacos da mesma classe terapêutica e compromete a avaliação do risco ambiental relacionada com os IA.

Outra limitação identificada deve-se à predominância de estudos direcionados para águas residuais, em detrimento de outras matrizes ambientais. A maioria das análises reporta a ocorrência de fármacos anticancerígenos em afluentes e efluentes de ETAR, destacando a remoção incompleta pelos processos usuais [20]. Os dados relativamente à presença destes fármacos em águas de superfície são menos exuberantes e regularmente limitados a áreas próximas de locais de descarga [15]. Em relação aos sedimentos, solos, lamas de ETAR e biota, a informação disponível é ainda mais escassa, o que dificulta a compreensão do papel destas matrizes como reservatórios ambientais ou fontes secundárias de contaminação [14,16].

Além destas limitações, verificaram-se limitações analíticas relacionadas com a deteção de IA em matrizes complexas ambientais. As baixas concentrações em que se encontram estes compostos (normalmente na ordem dos ng/L) exigem métodos analíticos altamente sensíveis e seletivos, como LC-MS/MS [20]. No entanto, nem todos os trabalhos utilizaram metodologias harmonizadas, o que dificultou a equiparação de resultados entre os diferentes estudos e regiões a nível geográfico.

Outra limitação relevante diz respeito à avaliação incompleta da eficiência dos processos de tratamento. Alguns estudos demonstraram a persistência de compostos como o letrozol após tratamento convencional, e ainda processos terciários, como o tratamento terciário com radiação UV [2,3]. A maior parte dos estudos avalia somente remoções do composto original, sem ter em consideração a formação de produtos de transformação. A toxicidade e persistência destes produtos são, na maioria das vezes, desconhecidas, representando uma lacuna importante na avaliação do risco ambiental [5,6].

A avaliação do risco ecológico associada aos IA permanece condicionada. Apesar de certos estudos demonstrarem a existência de potenciais efeitos adversos em organismos aquáticos expostos a fármacos anticancerígenos, os dados ecotoxicológicos específicos para anastrozol, letrozol e exemestano são reduzidos [16]. Maioritariamente, as avaliações baseiam-se nos dados de exposição ambiental isolados, sem ter em conta os efeitos da exposição crónica, as misturas de contaminantes ou os

mecanismos endócrinos específicos, como a inibição da aromatase. No caso específico dos IA, a escassez de dados experimentais impede uma avaliação clara do seu potencial de bioacumulação e dos efeitos adversos associados à sua presença nos ecossistemas aquáticos.

Estas limitações realçam a necessidade de abordagens mais integradas, que incorporem variadas matrizes ambientais, metodologias analíticas padronizadas, estudos de destino ambiental e avaliações de risco ecológico mais detalhadas. O reconhecimento destas lacunas é fundamental para orientar futuras investigações e apoiar o desenvolvimento de estratégias eficientes de monitorização e mitigação de contaminação ambiental por IA.

4. Perspetivas futuras / Conclusões

A presente revisão sistemática mostra que os fármacos antineoplásicos constituem um grupo relevante de contaminantes emergentes, com ocorrência documentada em diferentes matrizes ambientais, nomeadamente águas superficiais e, em menor grau, sedimentos e solos [2,3,5,6]. Embora a maioria dos estudos disponíveis analise estes compostos de forma global, existe evidência crescente de que substâncias com atividade hormonal, como os IA, apresentam potencial persistência ambiental e de impacto ecotoxicológico nos ecossistemas aquáticos [16].

Os dados analisados indicam que as principais vias de entrada destes fármacos no ambiente aquático estão associadas às descargas de águas residuais hospitalares e municipais [15]. Estudos recentes demonstram que compostos como o letrozol podem ser detetados tanto em afluentes como em efluentes de ETAR, evidenciando uma remoção incompleta pelos processos convencionais de tratamento [15,20]. Esta limitação contribui para a libertação contínua destes contaminantes nos corpos de água recetores, reforçando a necessidade de melhorias tecnológicas nos sistemas de tratamento [20].

A variabilidade geográfica observada nos níveis de ocorrência reflete diferenças regionais nos padrões de prescrição médica, densidade populacional, infraestruturas de saneamento e condições hidrológicas locais [14,15]. Estes fatores dificultam a extrapolação direta dos resultados para outros contextos ambientais, salientando a

importância de estudos de monitorização ambiental mais abrangentes e representativos.

Do ponto de vista ecotoxicológico, vários autores alertam para o facto de que concentrações muito baixas de fármacos antineoplásicos, frequentemente na ordem dos ng/L, podem induzir efeitos subletais em organismos aquáticos, incluindo alterações endócrinas, reprodutivas e no desenvolvimento [16]. Este aspeto assume particular relevância no caso dos IA, uma vez que a interferência em vias hormonais pode comprometer o equilíbrio fisiológico das espécies expostas e, conseqüentemente, a estabilidade dos ecossistemas aquáticos [16].

Apesar dos avanços alcançados, persistem lacunas significativas no conhecimento científico. A escassez de estudos direcionados especificamente para os IA anastrozol, letrozol e exemestano limita a compreensão detalhada do seu destino ambiental, persistência e risco ecológico [2,6]. Adicionalmente, a heterogeneidade metodológica entre os estudos, nomeadamente ao nível das técnicas analíticas, limites de deteção e quantificação, compromete a comparabilidade dos resultados e a robustez das avaliações de risco ambiental [14].

Neste contexto, futuras linhas de investigação deverão centrar-se no desenvolvimento e harmonização de métodos analíticos mais sensíveis e seletivos, capazes de detetar concentrações residuais destes compostos em múltiplas matrizes ambientais [4]. Paralelamente, torna-se essencial aprofundar estudos de monitorização direcionados especificamente para os IA, bem como investigações ecotoxicológicas que avaliem efeitos crónicos, cumulativos e sinérgicos decorrentes da exposição simultânea a diferentes fármacos antineoplásicos [16].

Por fim, a integração de dados de ocorrência ambiental com avaliações de risco ecológico mais abrangentes poderá fornecer suporte científico para a implementação de estratégias de mitigação mais eficazes, incluindo a otimização de tecnologias avançadas de tratamento de águas residuais, como processos de oxidação avançada, capazes de promover a degradação destes compostos persistentes [17]. Assim, o aprofundamento do conhecimento sobre a ocorrência ambiental dos IA revela-se fundamental para a proteção dos ecossistemas aquáticos e para o desenvolvimento de políticas de gestão ambiental mais sustentáveis e informadas.

5. Referências Bibliográficas

1. United Nations. Sustainable Development Goals [Internet]. New York: United Nations; 2015 [cited 2025 Nov 22]. Available from:
<https://www.un.org/sustainabledevelopment/development-goals/>
2. Li D, Chen H, Liu H, Schlenk D, Mu J, Lacorte S, et al. Anticancer drugs in the aquatic ecosystem: Environmental occurrence, ecotoxicological effect and risk assessment. Vol. 153, Environment International. Elsevier Ltd; 2021.
3. Jureczko M, Kalka J. Cytostatic pharmaceuticals as water contaminants. Eur J Pharmacol. 2020 Jan 5;866.
4. Liu X, Zhang J, Yin J, Duan H, Wu Y, Shao B. Analysis of hormone antagonists in clinical and municipal wastewater by isotopic dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry. Anal Bioanal Chem. 2010 Apr;396(8):2977–85.
5. Mukherjee S, Mehta D, Dhangar K, Kumar M. Environmental fate, distribution and state-of-the-art removal of antineoplastic drugs: A comprehensive insight. Vol. 407, Chemical Engineering Journal. Elsevier B.V.; 2021.
6. Castellano-Hinojosa A, Gallardo-Altamirano MJ, González-López J, González-Martínez A. Anticancer drugs in wastewater and natural environments: A review on their occurrence, environmental persistence, treatment, and ecological risks. Vol. 447, Journal of Hazardous Materials. Elsevier B.V.; 2023.
7. Kovalova L, Siegriste H, von Gunten U, Eugster J, Hagenbuch M, Wittmer A, et al. Elimination of micropollutants during post-treatment of hospital wastewater with powdered activated carbon, ozone, and UV. Environ Sci Technol. 2013;47(14):7899-908.
8. Franquet-Griell H, Gómez-Canela C, Ventura F, Lacorte S. Anticancer drugs: consumption trends in Spain, prediction of environmental concentrations and potential risks. Environ Pollut. 2017;229:505-15.
9. Booker V, Halsall C, Llewellyn N, Johnson A, Williams R. Prioritising anticancer drugs for environmental monitoring and risk assessment purposes. Sci Total Environ. 2014;473-474:159-70.

10. Yin X, Wnag J, Zhang X, Wang Z, Xie Z. Occurrence and ecological risk of pharmaceuticals and personal care products in surface waters of the Yangtze River Delta, China. *Environ Sci Pollut Res.* 2017;24(2):1476-88.
11. Trapp S, Eggen T. Simulation of the plant uptake of organophosphates and other emerging pollutants for greenhouse experiments and field conditions. *Environ Sci Pollut Res.* 2013;20(6):4018-29.
12. Yadav A, Rene ER, Mandal MK, Dubey KK. Threat and sustainable technological solution for antineoplastic drug pollution: Riview on a persisting issue. *Chemosphere.* 2021 Jan;263:128285. Doi:10.1016/j.chemosphere.2020.128285.
13. Gouveia TIA, Alves A, Santos MSF. New insights on cytostatic drug risk assessment in aquatic environments based on measured concentrations in surface waters. *Environ Int.* 2019 Dec;133:105236. Doi:10.1016/j.envint.2019.105236.
14. Kandie FJ, Krauss M, Massei R, Ganatra A, Fillinger U, Becker J, et al. Multi-compartment chemical characterization and risk assessment of chemicals of emerging concern in freshwater systems of western Kenya. *Environ Sci Eur.* 2020 Dec 1;32(1).
15. Zhang D, Liu W, Yin C, She L, Ren J, Xu Q, et al. Occurrence of contaminants of emerging concern in surface and wastewater from the Yangtze River chemical contiguous zone, China: Distribution, sources and ecological risk assessment. *Science of the Total Environment.* 2024 Nov 1;949.
16. Wormington AM, De María M, Kurita HG, Bisesi JH, Denslow ND, Martyniuk CJ. Antineoplastic Agents: Environmental Prevalence and Adverse Outcomes in Aquatic Organisms. Vol. 39, *Environmental Toxicology and Chemistry.* Wiley Blackwell; 2020. p. 967–85.
17. Letrozole [Internet]. PubChem Compound Database; CID 3902. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3902#section=Synonyms>
18. Anastrozole [Internet]. PubChem Compound Database; CID 3902. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2187>
19. Exemestane [Internet]. PubChem Compound Database; CID 3902. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Available from:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60198#section=Computed->

[Properties](#)

20. Alitalo R, Heinonen M, Fagerlund A, Kauranen P, Oikari A. Anticancer drugs gemcitabine, letrozole, and tamoxifen in municipal wastewater and their photodegradation in laboratory-scale UV experiments. *Water Air Soil Pollut.* 2022; 233:115.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372n:1. doi:10.1136/bmj.n71.

6. Anexos

Seleção e Tema	Item #	Item da lista de verificação	Local onde o item foi relatado
Título			
Título	1	“Ocorrência ambiental de inibidores da aromatase utilizados como anticancerígenos: anastrozol, letrozol e exemestano”.	Capa
ABSTRACT			
Abstract	2	Resumo estruturado com contexto, objetivo, principais resultados e conclusões, incluindo dados experimentais e revisões.	Página II e IV
Introdução			
Justificação	3	Explica a importância do tema, a nível ambiental e clínico dos compostos e escassez de dados experimentais	Página 2,5,6 e 7
Objetivos	4	Avaliar a ocorrência ambiental dos compostos, com foco em dados experimentais e compilação de informações de revisões.	Página 5,6,7,8 e 9
Métodos			
Crítérios de elegibilidade	5	Inclusão de artigos experimentais e revisões sobre ocorrência ambiental.	Página 10 e 11
Fontes de informação	6	PubMed, ScienceDirect e Springer Nature.	Página 13
Estratégia de pesquisa	7	Palavras-passe e combinações resumidas.	Página 13
Processo de seleção	8	Crítérios de inclusão/exclusão.	Página 11
Processo de extração de dados	9	Extração de dados: composto, matriz, concentração, método analítico e referência.	Página 13
Itens de dados	10a	NA	
	10b	NA	
Avaliação do risco de views do estudo	11	NA	
Medidas de efeito	12	NA	
Método de síntese	13a	NA	
	13b	NA	
	13c	NA	
	13d	NA	
	13e	NA	
	13f	NA	
Avaliação de views de relatórios	14	NA	
Avaliação de certeza	15	NA	
RESULTADOS			
Seleção de estudos	16a	NA	
	16b	NA	
Características do estudo	17	NA	
Risco de views em estudos	18	NA	
Resultados de estudos individuais	19	NA	
Resultados das sínteses	20a	NA	
	20b	NA	

Seleção e Tema	Item #	Item da lista de verificação	Local onde o item foi relatado
	20c	NA	
	20d	NA	
Views de relatórios	21	NA	
Certeza de evidência	22	NA	
DISCUSSÃO			
Discussão	23a	Interpretação geral dos resultados, comparação com revisões e discussão da presença ambiental.	Página 14,15,16,17,18 e 19
	23b	Limitações dos dados experimentais e revisões.	Página 20 e 21
	23c	Implicações para monitorização ambiental e pesquisas futuras.	Página 21,22 e 23
	23d	Implicações para monitorização ambiental e pesquisas futuras.	Página 21,22 e 23
OUTRAS INFORMAÇÕES			
Protocolo e registo	24a	NA	
	24b	NA	
	24c	NA	
Suporte	25	NA	
Conflito de interesses	26	NA	
Disponibilidade de dados, códigos e outros materiais	27	NA	