

## Recall de substâncias medicamentosas e produtos farmacêuticos por impurezas de nitrosaminas

## Recall of drug substances and pharmaceutical products by nitrosamine impurities

DOI:10.34117/bjdv9n5-076

Recebimento dos originais: 10/04/2023

Aceitação para publicação: 09/05/2023

### **Maxsuel Gomes de Sousa**

Graduando em Farmácia

Instituição: Universidade de Gurupi (UnirG)

Endereço: Av. Rio de Janeiro, Nº 1585, St. Central, Gurupi - TO, CEP: 77403-090

E-mail: maxsuelgsousa@unirg.edu.br

### **Vinício de Assunção Vieira**

Graduando em Farmácia

Instituição: Universidade de Gurupi (UnirG)

Endereço: Av. Rio de Janeiro, Nº 1585, St. Central, Gurupi - TO, CEP: 77403-090

E-mail: inicioassvieira@gmail.com

### **Erika Carolina Vieira-Almeida**

Mestre em Biotecnologia

Instituição: Universidade de Gurupi (UnirG)

Endereço: Av. Rio de Janeiro, Nº 1585, St. Central, Gurupi - TO, CEP: 77403-090

E-mail: erikaalmeida@unirg.edu.br

### **RESUMO**

Recall é um termo inglês, originário dos Estados Unidos, e comumente utilizado no ordenamento jurídico brasileiro para proteger o consumidor do fornecedor de bens e serviços. Em português, significa “voltar”. A descoberta de impurezas de nitrosaminas em medicamentos levou a Food and Drug Administration (FDA) e outras agências reguladoras a realizar uma análise detalhada desse contaminante em insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e medicamentos afetados. Nesse viés, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão de literatura acerca do recall de substâncias medicamentosas e produtos farmacêuticos, devido à presença de impurezas de nitrosaminas. Trata-se de uma pesquisa qualitativa, que foi realizada através de revisão bibliográfica da literatura. Através desta pesquisa conclui-se que a formação de impurezas de nitrosaminas pode ser evitada selecionando reagentes, catalisadores e solventes adequados na fabricação de substâncias farmacêuticas e, sempre que esses contaminantes forem identificados em produtos farmacêuticos, acima dos limites estabelecidos pela legislação, os mesmos devem ser inutilizados e os lotes recolhidos pelas indústrias.

**Palavras-chave:** recall de medicamentos, nitrosaminas, impurezas.

### **ABSTRACT**

Recall is an English term, originating in the United States, and commonly used in the Brazilian legal system to protect the consumer from the supplier of goods and services.

In Portuguese, it means "return". The discovery of nitrosamine impurities in drugs has prompted the Food and Drug Administration (FDA) and other regulatory agencies to conduct a detailed analysis of this contaminant in active pharmaceutical ingredients (APIs) and affected drugs. In this bias, the objective of this study was to carry out a literature review about the recall of medicinal substances and pharmaceutical products, due to the presence of nitrosamine impurities. This is a qualitative research, which was carried out through a bibliographical review of the literature. Through this research, it is concluded that the formation of nitrosamine impurities can be avoided by selecting suitable reagents, catalysts and solvents in the manufacture of pharmaceutical substances and, whenever these contaminants are identified in pharmaceutical products, above the limits established by legislation, they must be unusable and the lots collected by the industries.

**Keywords:** medication recall, nitrosamines, impurities.

## 1 INTRODUÇÃO

Recall é um termo inglês originário dos Estados Unidos e comumente utilizado no ordenamento jurídico brasileiro para proteger o consumidor do fornecedor de bens e serviços. Em português, significa “voltar”. Consiste em um dispositivo que o fornecedor deve usar para recolher, compensar, reparar ou substituir o produto ou restaurar o serviço com defeito, e ao mesmo tempo notificar o consumidor sobre o perigo deste produto. No Brasil, o primeiro caso aconteceu na década de 1970 (ALVARENGA; NICOLETTI, 2011).

Portanto, um recall é uma ferramenta utilizada por um fornecedor para cumprir suas obrigações legais e imediatas de entregar um produto sem riscos, ao mesmo tempo em que deve recolher o mesmo produto e mantê-lo fora do alcance das pessoas, caso o mesmo possua periculosidade. A referida função de vigilância é de natureza pós-contratual e implica a aplicação do princípio da precaução/prevenção, uma vez que a recolha é prejudicial não só para os consumidores imediatos, mas também para os futuros consumidores (REIS; PERINI, 2008).

Diversas substâncias orgânicas que contêm nitrogênio podem reagir com óxidos de nitrogênio para produzir os chamados compostos N-nitrosos (NOCs), os quais, quando derivam de amins secundárias, recebem o nome de nitrosaminas I ou, mais corretamente, N-nitrosoaminas. Há evidências de que esses compostos sejam carcinógenos para diversas espécies de animais e, provavelmente, para humanos. Exposições às N-nitrosoaminas podem ocorrer por ingestão de compostos já formados ou de substâncias

precursoras, as quais podem ser convertidas a N-nitrosoaminas no organismo humano (SILVEIRA, 2019).

Em julho de 2018, pela primeira vez, detectou-se a presença da N-nitrosodimetilamina (NDMA), como impureza, em medicamentos à base de valsartana, um anti-hipertensivo do grupo dos bloqueadores dos receptores de angiotensina II, também conhecidos como “sartanas”. Outras N-nitrosoaminas foram detectadas em produtos contendo candesartana, irbesartana, losartana, olmesartana e valsartana, incluindo N-nitrosodietilamina (NDEA), N-nitrosodiisopropilamina (NDIPA), N-nitrosoetilisopropilamina (NEIPA) e N-nitroso-N-metil-4-ácido aminobutírico (NMBA). Posteriormente, foram detectadas N-nitrosoaminas em medicamentos à base de pioglitazona e metformina (antidiabéticos), e ranitidina (empregada no tratamento de gastrites e úlceras gástricas) (FRATUCCI; SILVA; GUEDES, 2020).

A descoberta de nitrosaminas em medicamentos levou o Federal Drug Administration (FDA) e outros reguladores internacionais a realizar uma análise detalhada desse contaminante em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos afetados. Com base no entendimento atual da Agência, esta diretriz examina possíveis causas da formação de nitrosaminas e aconselha IFA e fabricantes de medicamentos a realizar avaliações de risco de produtos aprovados ou comercializados e produtos com solicitações pendentes e a tomar as medidas adequadas para reduzir ou prevenir os existentes em medicamentos e IFA. Embora contaminantes de nitrosaminas tenham sido encontrados em apenas alguns medicamentos e partes desses produtos tenham sido retiradas na presença de níveis inaceitáveis desses contaminantes, outros IFA e medicamentos contêm contaminantes de nitrosaminas devido ao uso de processos e materiais vulneráveis que podem causar contaminação (ALVES; KALLAS, 2017).

Em relação à evolução da quantidade de impurezas de medicamentos, na legislação brasileira, o RE Nº 899/2003 foi instituído em 2003 e pode ser considerado um marco importante, pois afeta a análise de importações e produtos farmacêuticos ao falar sobre métodos adequados de qualidade, identificação e/ou quantificação de medicamentos e outras substâncias nos produtos farmacêuticos (BRASIL, 2003).

Fratucci, Silva e Guedes (2020, p. 56) enunciam que:

Diferentemente do Nitrito e do Nitrato, as Nitrosaminas não se acumulam, mas passam por processo de biotransformação no organismo, requerendo ativação metabólica para exercerem sua ação mutagênica e carcinogênica. A etapa inicial da biotransformação envolve uma hidroxilação do carbono do grupo alquila, catalisada pelo Cítocromo P450 (principalmente pelo CYP2E1 mas

outra isoforma do Citocromo P450, o CYP2A6, também está envolvido na hidroxilação) formando um aldeído ou cetona e uma nitrosamina primária, instável, a qual tautomeriza para um alquildiazóxido, o qual dá origem a um íon diazônio, que por sua vez acaba alquilando sítios nucleofílicos do DNA e RNA. Esta etapa é considerada fundamental no processo de iniciação do câncer, sendo que o fígado é o principal órgão de biotransformação das nitrosaminas, mas outros tecidos humanos também as podem biotransformar.

Diante do exposto, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão de literatura acerca do recall de substâncias medicamentosas e produtos farmacêuticos, devido à presença de impurezas de nitrosaminas.

## 2 METODOLOGIA

Este estudo foi qualitativo de natureza exploratória, baseado em revisão de literatura, onde foi realizado um levantamento de dados científicos, por meio de artigos relacionados ao objeto de estudo.

Foram realizadas pesquisas nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Science Direct, Google Acadêmico e Periódicos Capes, usando as palavras-chave: Nitrosaminas, impurezas de nitrosaminas e N-nitrosaminas associadas a recall de medicamentos, recolhimento de medicamentos, atividade carcinogênica, contaminação de medicamentos, controle de qualidade, aspectos legais, impactos sociais e impactos econômicos.

Foram inclusos artigos disponíveis em bases de dados confiáveis, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, que possuem textos completos disponíveis para consulta entre os anos de 2017 a 2022, que apresentam coerência com a temática. Porém não foram excluídos artigos mais antigos que apresentarem fatores históricos de relevância.

Os dados coletados foram analisados e apresentados em forma de tabelas, gráficos, fluxogramas, quadros e/ou transcrição de textos, com o propósito de atender os objetivos da pesquisa, inferindo o que os diferentes autores ou especialistas escreveram sobre o tema.

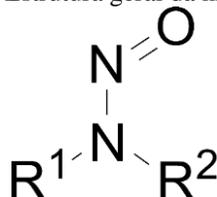
O presente trabalho não necessitou ser submetido para aprovação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a resolução CNS 466/2012, pois se trata de uma pesquisa laboratorial, não havendo, portanto, intervenção ou abordagem direta junto à seres humanos. Dessa forma, a pesquisa não implicou em riscos ao sujeito.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 NITROSAMINAS

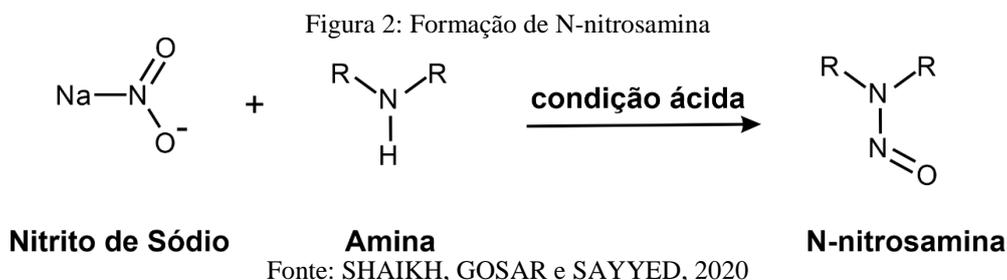
Nitrosaminas, ou mais corretamente *N*-nitrosaminas, são moléculas que contêm um grupo funcional nitroso ligado a uma amina ( $R_1N(-R_2)-N=O$ ), como apresentado na Figura 1 (WHO, 2019a; BEARD e SWAGER, 2021).

Figura 1: Estrutura geral da nitrosamina



Fonte: BEARD e SWAGER, 2021)

Aminas primárias, secundárias, terciárias ou sais de amônio quaternário, juntamente com agentes nitrosantes, como o nitrito de sódio, em condições ácidas, são considerados precursores para a geração de impurezas de nitrosaminas. Da mesma forma, carbamato, amidas e *N*-alquilamidas, se nitrosadas podem formar impurezas de nitrosamina. A extensão da formação de impurezas de nitrosamina depende principalmente do tipo de reagente, sua estrutura e a concentração do agente nitrosante (Figura 2) (SHAIKH, GOSAR e SAYYED, 2020).



As aminas secundárias costumam ser mais reativas para formar as impurezas de nitrosaminas. Na tabela 1 estão descritas algumas aminas secundárias e as impurezas correspondentes de nitrosaminas formadas (SHAIKH, GOSAR e SAYYED, 2020).

Tabela 1: Aminas e impurezas correspondentes de nitrosaminas

Aminas	Impurezas correspondentes de nitrosaminas
Dimetilamina	N-nitrosodimetilamina (NDMA)
Dietilamina	N-nitrosodietilamina (NDEA)
Dipropilamina	N-nitrosodipropilamina (NDPA)
Diisopropilamina	N-nitrosodiisopropilamina (NDIPA)
Dibutilamina	N-nitrosodibutilamina (NDBA)

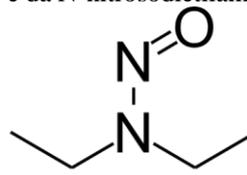
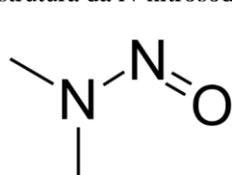
Etilmetilamina	N-nitrosoetilmetilamina (NMEA)
Ácido 4-(metilamino)butanóico	Ácido N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico (NMBA)

Fonte: SHAIKH, GOSAR e SAYYED, 2020

As N-nitrosaminas são compostos comumente encontrados na água, em alimentos defumados e grelhados, laticínios e vegetais. A exposição a esses compostos dentro de limites seguros representa baixo risco de agravos à saúde, porém, acima de níveis aceitáveis e por longo período, a exposição às nitrosaminas pode ser potencialmente cancerígena (BRASIL, 2020).

Dentre as impurezas de nitrosaminas, as N-nitrosodimetilaminas (NDMA) e as Dietilaminas (NDEA) (Figura 3), pertencem a chamada “coorte de preocupação”, que é um grupo de mutagênicos altamente potentes, classificados pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer da OMS como prováveis carcinógenos humanos (WHO, 2019b).

Figura 3: Estrutura da N-nitrosodimetilamina (NDMA) e da N-nitrosodietilamina (NDEA)



**N-nitrosodimetilamina (NDMA)**

**N-nitrosodietilamina (NDEA)**

Fonte: WHO, 2019

Estas substâncias são particularmente as com maior grau de toxicidade, principalmente para o fígado, e foram reconhecidas como carcinogênicas por estudos realizados em animais (BRASIL, 2020; BEARD e SWAGER, 2021). Efeitos carcinogênicos de N-nitrosaminas já foram observados em mais de 40 espécies de animais, inclusive em macacos (RATH e CANAES, 2009).

Apesar da potência dessas impurezas, ainda há um risco muito baixo de que as impurezas de nitrosaminas, nos níveis normalmente encontrados nos produtos consumidos pela população, possam causar câncer em humanos. Os dados de toxicidade disponíveis são limitados, especificamente, para as impurezas NDMA e NDEA (WHO, 2019).

Com base nessas informações, as ingestões médias aceitáveis para essas impurezas específicas foram adotadas pela maioria dos principais reguladores, conforme indicado na tabela 2. Devido à sua semelhança estrutural, as impurezas NDIPA, NEIPA

e NMBA são considerados pelos reguladores internacionais com um perfil toxicológico semelhante a NDMA e NDEA (WHO, 2019).

Tabela 2: Limites diários aceitáveis para ingestão de N-nitrosaminas detectadas como impurezas

Denominação da impureza (abreviatura)	Ingestão diária aceitável (nanogramas/dia)
N-nitrosodimetilamina (NDMA)	96,0
N-nitrosodietilamina (NDEA)	26,5
N-nitroso-N-metil-4-ácido aminobutírico (NMBA)	96,0
N-nitrosodiisopropilamina (NDIPA)	26,5
N-nitrosoetilisopropilamina (NEIPA)	26,5

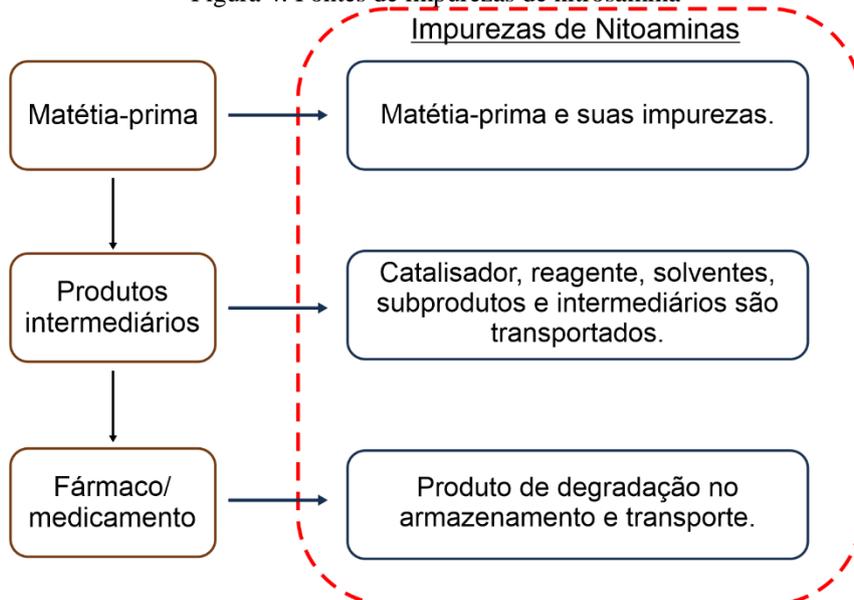
Fonte: WHO, 2019

A atividade cancerígena das N-nitrosaminas, de modo geral, requer a ativação metabólica destas moléculas, as quais formam eletrófilos alquilantes que reagem fortemente com o DNA, resultando em um produto de reação que interfere na replicação do DNA. Esses produtos de reação, denominados adutos de DNA, promovem mutações pontuais, que se não forem reparadas podem causar câncer (HU, 2016). A indução de tumores pode ocorrer em diferentes órgãos, dependendo da estrutura química da N-nitrosamina, da dose, da via de exposição e da espécie animal (ZANDONAI *et al.*, 2012).

### 3.2 CONTAMINAÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS E MEDICAMENTOS POR IMPUREZAS DE NITROSAMINAS

A fabricação de substâncias medicamentosas envolve matéria-prima, intermediários, solventes, produtos químicos e reagentes (SRINIVASAN, 2019). Durante as etapas de obtenção dessas substâncias, se alguma impureza for formada, ou estiver presente, poderá ser incorporada e transferida para os medicamentos (Figura 4). No caso das impurezas de nitrosaminas, a incorporação destes contaminantes no fármaco e no medicamento, basicamente, ocorre por meio do processo de fabricação, por introdução direta, por degradação ou por contaminação cruzada (SHAIKH, GOSAR e SAYYED, 2020).

Figura 4: Fontes de impurezas de nitrosamina



Fonte: Adaptado de SHAIKH, GOSAR e SAYYED, 2020

A obtenção de uma matéria-prima, utilizada na indústria farmacêutica, envolve uma série de processos químicos, os quais demandam o uso de reagentes, solventes, catalisadores, que podem atuar como agentes nitrosantes e formar impurezas de nitrosaminas. Pequenas quantidades dessas impurezas, também, podem ser formadas, devido à decomposição do solvente ou de outros materiais usados na síntese das substâncias medicamentosas. Dessa forma, a matéria-prima contaminada acaba transferindo essas impurezas para o produto medicamentoso (SHAIKH, GOSAR e SAYYED, 2020).

Na indústria farmacêutica, diferentes processos de fabricação ocorrem na mesma linha de produção, o que pode levar à contaminação cruzada de impurezas de nitrosaminas. Mesmo um processo que não utiliza reagentes nitrosantes, ainda possui o risco de o produto ser contaminado devido a presença de nitrito na água que é utilizada no processo de fabricação (SHAIKH, GOSAR e SAYYED, 2020).

Até mesmo o uso de certos materiais de embalagem, para o produto acabado, pode causar impurezas de nitrosaminas. Uma hipótese é de que a folha de cobertura do material de embalagem, contendo nitrocelulose, pode reagir com aminas na tinta de impressão e formar impurezas de nitrosaminas, que podem ser transferidas para o medicamento (AGLIO *et al.*, 2020).

Em 2018, pela primeira vez, foram detectadas impurezas de nitrosaminas, acima dos limites aceitáveis, em medicamentos à base do insumo farmacêutico valsartana, um anti-hipertensivo do grupo dos bloqueadores dos receptores de angiotensina II, que

também são conhecidos como “sartanas”. Outros produtos da classe das “sartanas” apresentaram impurezas de nitrosaminas, como candesartana, irbesartana, losartana e olmesartana. Posteriormente, impurezas de nitrosaminas foram detectadas em medicamentos antidiabéticos (metformina e pioglitazona) e em medicamentos usados no tratamento de gastrites e úlceras gástricas (ranitidina e nizatidina) (WHO, 2019b).

No caso das sartanas e da metformina, a origem da contaminação por n-nitrosaminas ocorre devido aos solventes utilizados no processo de síntese das moléculas. A maioria das sartanas, por exemplo, contém um anel tetrazólico e a síntese deste anel necessita do emprego de nitrito de sódio. Coincidentemente, os solventes utilizados eram aminas ou continham traços de aminas, e isso provavelmente proporcionou a formação das N-nitrosaminas (WHO, 2019b). Por outro lado, a origem das impurezas de nitrosaminas em lotes de ranitidina e nizatidina está relacionada a uma degradação intermolecular, que ocorre ao longo do armazenamento do produto e é acelerada pelo armazenamento em temperaturas superiores à temperatura ambiente (BRAGA, 2022).

Devido a detecção destas impurezas, em níveis acima do permitido para medicamentos, as agências reguladoras de todo o mundo adotaram medidas de controle sanitário desse tipo de impureza, como recolhimento dos medicamentos, interdições de fábricas, suspensões de importação, de distribuição, de comercialização e de uso dos produtos em questão (BRASIL, 2022).

Além destas medidas, também foi adotada uma grande revisão regulatória, na qual foram estabelecidos novos requisitos rigorosos em relação ao processo de fabricação para estes medicamentos, envolvendo autoridades sanitárias de todo o mundo, entre elas a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA), agências regulatórias internacionais da América Latina, etc (PRAZER, 2021).

No Brasil, a ANVISA promoveu ações de controle iniciadas com inspeções em 30 empresas fabricantes de medicamentos, nas quais foram inspecionados 111 produtos. Como resultado, 31 ações sanitárias foram efetuadas, incluindo interdições, suspensões e recolhimento de medicamentos, devido as impurezas de nitrosaminas. Atualmente, estão em vigor a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 238/2019, que instituiu a necessidade de o setor produtivo investigar, controlar e eliminar nitrosaminas potencialmente carcinogênicas, e o Guia 50/2021, com recomendações quanto ao controle de nitrosaminas em insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e medicamentos (BRASIL, 2022).

### 3.3 DETECÇÃO E PREVENÇÃO DE IMPUREZAS DE NITROSAMINAS EM PRODUTOS FARMACÊUTICOS

A avaliação laboratorial para detecção de impurezas de nitrosaminas, em diferentes matrizes, já foi realizada com o emprego de métodos semiquantitativos e quantitativos, incluindo cromatografia em camada delgada, espectrofotometria, colorimetria e polarimetria, mas estes métodos carecem de detectabilidade quando se trata de quantidades traços do analito (RATH e CANAES, 2009).

Os baixos níveis em que as impurezas de nitrosaminas ocorrem nos insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, na ordem de nanogramas, criam desafios para os testes laboratoriais. Assim, a detecção da presença de N-nitrosaminas, nestes produtos, requer a aplicação de procedimentos analíticos mais sensíveis e seletivos, como a cromatografia associada a identificação e quantificação por espectrometria de massas (WHO, 2019b; BRASIL, 2021).

Devido às suas características físico-químicas, as N-nitrosaminas são divididas em voláteis e não voláteis para fins analíticos. As N-nitrosaminas não voláteis são todos os compostos N-nitrosos não destiláveis em um sistema aquoso, incluindo dialquilnitrosaminas de cadeia longa, N-nitrosopeptídeos e N-nitrosoderivados de bases orgânicas. As diferenças nas propriedades físico-químicas desses compostos dificultam o estabelecimento de métodos analíticos de aplicação geral (RATH e CANAES, 2009).

A Farmacopeia Brasileira ainda não dispõe de método de análise de nitrosaminas, porém várias agências regulatórias têm desenvolvido procedimentos e tornado públicos, incluindo a EMA, FDA e Agência Canadense de Medicamentos (Health Canada) (BRASIL, 2021).

Todos os métodos validados até o momento, para testar nitrosaminas em substâncias medicamentosas e produtos farmacêuticos, utilizam técnicas cromatográficas, como cromatografia líquida de fase reversa (LC) ou cromatografia a gás (GC), combinadas a vários detectores, como espectrometria de massa (MS), espectrofotometria ultravioleta (UV) ou quimioluminescência de nitrogênio (NCD) (SHAIKH, GOSAR e SAYYED, 2020).

A FDA, por exemplo, publicou o método GC-MS para detectar NDMA e NDEA em Valsartana e LC-MS/MS para detectar NDMA em Ranitidina. A Health Canada testou o GC-MS/MS para detectar NDMA e NDEA nas “sartanas” (SHAIKH, GOSAR e SAYYED, 2020). Estes métodos servem de ponto de partida para o desenvolvimento de outras metodologias, apropriadas para outras substâncias medicamentosas. O uso desses

métodos pelos fabricantes de insumos farmacêuticos e medicamentos, bem como pelas agências regulatórias, está sujeito a validação afim de garantir uma avaliação laboratorial de qualidade (WHO, 2019; SHAIKH, GOSAR e SAYYED, 2020).

Como forma de prevenção ou para suavizar os danos causados pela presença de nitrosaminas, o FDA determinou que os fabricantes façam uma avaliação de risco dividida em três etapas:

A primeira etapa consiste em determinar o risco de formação/presença de N-nitrosaminas no IFA, produtos comercializados e produtos com aplicações aprovadas e pendentes. A segunda etapa consiste na confirmação da presença das N-nitrosaminas nos produtos e deve ser realizada somente se for detectado risco na primeira etapa. A terceira e última etapa consiste no envio à FDA das alterações implementadas para a prevenção ou redução da presença de N-nitrosaminas nos produtos. Para essa avaliação, a agência exige o uso de métodos analíticos com limites de quantificação menores ou iguais a 0,03 ppm ou que sejam capazes de quantificar as N-nitrosaminas considerando uma AI de 26,5 ng/dia.” (AGLIO *et al*, 2022).

É importante destacar que estas medidas preventivas somente são eficazes quando estão associadas a uma fiscalização rigorosa e efetiva.

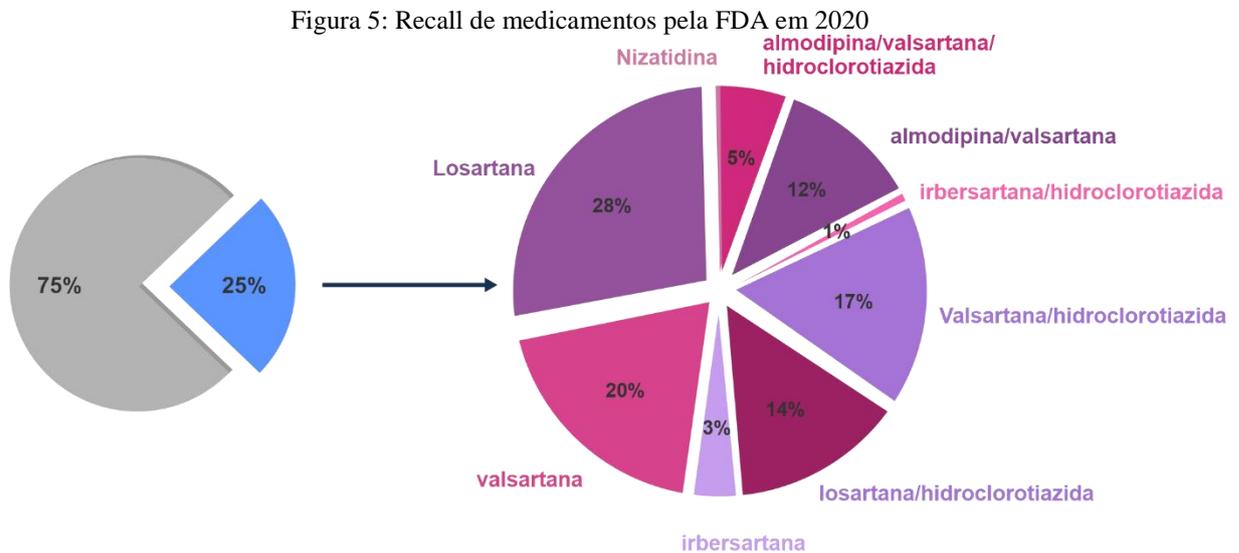
#### 3.4 IMPACTOS DO RECALL DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS MOTIVADO PELA PRESENÇA DE IMPUREZAS DE NITROSAMINAS

Nos últimos anos, as nitrosaminas têm chamado mais atenção depois que vários medicamentos populares foram descobertos por conter níveis inaceitáveis de nitrosaminas, resultando em recalls e nova orientação regulatória (BEARD e SWAGER, 2021).

O recall de medicamentos consiste no dever, do fornecedor, de retirar do mercado produtos que apresentem riscos à incolumidade dos consumidores e de terceiros. Também é seu o dever de informar sobre eventual periculosidade, cujo fundamento legal está previsto no Código de Defesa do Consumidor e na legislação sanitária. Em razão dos perigos que os medicamentos contendo impurezas de nitrosaminas apresentam, o recall é medida necessária à preservação e à proteção da saúde e da segurança, pois o consumidor tem direito a não serem expostos a esses perigos (ALVES e KALLAS, 2017).

Após a detecção de impurezas de nitrosaminas em 2018, o FDA publicou “limites aceitáveis provisórios” para essas impurezas. Para as substâncias medicamentosas e produtos farmacêuticos que excedessem esses limites, foi recomendado recolher o medicamento do mercado (SHAIKH, GOSAR e SAYYED, 2020).

Somente no ano de 2020, aproximadamente 25% dos recalls de medicamentos realizados pela FDA foram devido à presença das N-nitrosaminas, sendo os medicamentos losartana e metformina os que apresentaram o maior número de lotes retirados do mercado (Figura 5) (AGLIO et al, 2020).



Fonte: Adaptado de AGLIO et al, 2020

O recolhimento de medicamentos causa apreensão aos usuários, uma vez que a interrupção de certos tratamentos pode causar problemas significativos e imediatos à saúde dos pacientes. Esta medida, mesmo que necessária, acaba provocando um certo impacto social e econômico, tanto para as farmacêuticas como para os usuários.

Apesar do impacto do recall de medicamentos, normalmente, ser pequeno, a contaminação por impurezas de nitrosaminas é um motivo que tem causado uma maior preocupação. Por serem substâncias potencialmente cancerígenas, os fabricantes dos medicamentos recolhidos só recebem autorização para retornar o produto ao mercado após comprovar a adequação aos limites aceitáveis e comprovar que não há riscos ao consumidor.

Além disso, o recall de medicamentos, desencadeiam o aumento de custos e prejuízos financeiros para os fabricantes, além de degradação da marca, processos judiciais, multas milionárias e queda nas vendas (SOUZA, 2021).

As indústrias devem, portanto, buscar a constante atualização e monitoramento dos sistemas de produção, buscando garantir o respeito às normas regulatórias, dos padrões de qualidade e da ética de trabalho, para assim evitar que contaminantes, como as nitrosaminas, sejam motivadores para o recolhimento dos seus produtos.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As impurezas altamente mutagênicas e cancerígenas da nitrosamina precisam ser limitadas ao limite aceitável em substâncias e produtos farmacêuticos. Fontes potenciais de impurezas de nitrosamina, como matéria-prima, reagente, catalisador, solventes e contaminação cruzada usadas na fabricação, devem ser identificadas para controlá-la em substâncias medicamentosas. As autoridades reguladoras de medicamentos publicaram vários avisos públicos para orientar o fabricante a controlar e limitar essas impurezas a níveis de ingestão aceitáveis.

A formação de impurezas de nitrosaminas pode ser evitada selecionando reagentes, catalisadores e solventes adequados na fabricação de substâncias farmacêuticas. Os métodos analíticos para determinação e quantificação de impurezas de Nitrosamina, que envolvem GC ou LC usando espectroscopia de massa, devem ser bem desenvolvidos e validados de acordo com as diretrizes específicas para determinar essas impurezas até em níveis muito baixos.

## REFERÊNCIAS

AGLIO, Tharcilla de C.; et al. N-Nitrosaminas em medicamentos: um problema atual, uma realidade antiga. *Quim. Nova*, Vol. XY, No. 00, 1-18, 2022. <<http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170894>>

ALVARENGA, Luciana Santos Vieira; NICOLETTI, Maria Aparecida. Descarte doméstico de medicamentos e algumas considerações sobre o impacto ambiental decorrente. **Revista Saúde-UNG-Ser**, v. 4, n. 3, p. 34-39, 2011. <file:///C:/Users/Erika/Downloads/Dialnet-DescarteDomesticoDeMedicamentosEAlgumasConsideraco-3651641.pdf>

ALVES, Adirley Machado; KALLAS, Elias Filho. Recall de medicamentos. **Revista de Direito Sanitário**, v. 18, n. 2, p. 157-174, 2017. <<https://www.revistas.usp.br/rdisan/article/view/142020/137260>>

BEARD, Jessica C.; SWAGER, Timothy M. An Organic Chemist's Guide to N-Nitrosamines: Their Structure, Reactivity, and Role as Contaminants. **The Journal of Organic Chemistry**, 86, 2037-2057, 2021. <<https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.joc.0c02774>>

BRAGA, R. Controle de impurezas de nitrosaminas em medicamentos. 2022. Disponível em: <<https://insilicall.com/controle-impurezas-nitrosaminas-medicamentos/#:~:text=Prov%C3%A1veis%20origens%20de%20forma%C3%A7%C3%A3o%20de%20nitrosaminas&text=Por%20exemplo%2C%20a%20origem%20de,de%20solvente%20ou%20outras%20fontes>> Acesso em: 24 fev 2023.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada: RDC N° 55, de 13 de março de 2005. Brasília, 2005. <[http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_55\\_2005\\_.pdf/82a72d21-2555-4993-b074-e03c4e9826de](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2005_.pdf/82a72d21-2555-4993-b074-e03c4e9826de)>

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa lança programa de monitoramento de nitrosaminas. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-lanca-programa-de-monitoramento-de-nitrosaminas> Acesso em: 17 mai 2022.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa adota medidas para garantir a segurança de medicamentos do tipo "sartanas" utilizados no Brasil. 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-esta-adotando-medidas-para-garantir-a-seguranca-de-medicamentos-do-tipo-sartanas-utilizados-no-brasil#:~:text=A%20Anvisa%20vem%20adotando%20uma,hipertens%C3%A3o%20arterial%20\(press%C3%A3o%20alta\)](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-esta-adotando-medidas-para-garantir-a-seguranca-de-medicamentos-do-tipo-sartanas-utilizados-no-brasil#:~:text=A%20Anvisa%20vem%20adotando%20uma,hipertens%C3%A3o%20arterial%20(press%C3%A3o%20alta).). Acesso em: 24 fev 2023.

FRATUCCI, Andréia; SILVA, Luciana; GUEDES, Maria do Carmo Santos. Nitratos, nitritos e n-nitrosaminas: efeitos no organismo. **Revista Eletrônica FACP**, n. 18, 2020.

HU, C. et al. Elevated urinary levels of carcinogenic N-nitrosamines in patients with urinary tract infections measured by isotope dilution online SPE LC-MS/MS. **Journal of Hazardous materials**, v. 310, p. 207 – 216, 2016. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26937867/>>

POZZER, Mariana. Recolhimento de medicamentos no mercado Brasileiro (2016-2020). 2020. <<https://repositorio.ucs.br/xmlui/handle/11338/9630>>

PRAZER, Auriana Leite. **Identificação de N-Nitrosaminas em medicamentos: legislação, aspectos toxicológicos e analíticos.** Monografia (Bacharelado em Farmácia) Faculdade Mari Milza. Governador Mangabeira – BA, 2021. <<http://famamportal.com.br:8082/jspui/bitstream/123456789/2182/1/FARM%20CIA%20-%20AURIANA%20LEITE%20PRAZER.pdf>> Acesso em: 13 fev 2023.

RATH, Susane; CANAES, Larissa S. Contaminação de produtos de higiene e cosméticos por N-Nitrosaminas. **Quim. Nova**, v. 32, n. 8, p. 2159-2168, 2009. <<https://www.scielo.br/j/qn/a/ScRC8h59LZM4JkMrpMqgLfq/>>

REIS, Adriano Max Moreira; PERINI, Edson. Desabastecimento de medicamentos: determinantes, conseqüências e gerenciamento. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 603-610, 2008. <<https://www.scielo.br/j/csc/a/kzcSdvPjQWWmXcBHgXKxNgc/?lang=pt>>

SHAIKH, Tabrez; GOSAR, Amit; SAYYED, Hussain. **Nitrosamine Impurities in Drug Substances and Drug Products.** Journal of Advances in Pharmacy Practices. (e-issn: 2582-4465), 2(1), 48–57. 2020. <[https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3958595](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3958595)>

SILVEIRA, Mônica Adriana. **NITROSAMINAS E CÂNCER: EFEITOS BIOLÓGICOS DA CARNE CURADA.** 2019. TCC (Bacharelado em Farmácia-Bioquímica) Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2019. <<https://repositorio.usp.br/directbitstream/14d04ddb-21ab-41d3-925f-f4b1e95b0f8a/3049624.pdf>>

Srinivasan, A. Proactive Evaluation of Possible Genotoxic Impurities during the Early Stages of Drug Development. **Pharmaceutical Technology**. 2019. <[https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/pharmtech/ae3a4daa6a5a1edf5d16f9e45ef52a9d04d31be1.pdf/PharmTech\\_NA\\_API\\_Supp2019\\_wm.pdf](https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/pharmtech/ae3a4daa6a5a1edf5d16f9e45ef52a9d04d31be1.pdf/PharmTech_NA_API_Supp2019_wm.pdf)>

SOUZA, Christian. Estratégias para minimizar os impactos do recall. 2021. Disponível em: <https://blog.tracktracex.com/pt-br/strategies-to-minimize-the-impacts-of-recall#:~:text=Ainda%20assim%2C%20em%20certas%20situa%C3%A7%C3%B5es,judiciais%20e%20queda%20nas%20vendas>. Acesso em: 22 fev 2023.

WHO, World Health Organization. **Update on Nitrosamine impurities.** 20 nov. 2019a. <[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/essential-medicines/medical-alert-2019/informationnotenitrosamine-impurities-nov2019en.pdf?sfvrsn=d189497f\\_21](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/essential-medicines/medical-alert-2019/informationnotenitrosamine-impurities-nov2019en.pdf?sfvrsn=d189497f_21)>

WHO. **Information Note Nitrosamine impurities.** 2019b. <<https://www.who.int/news/item/20-11-2019-information-note-nitrosamine-impurities>> Acesso em: 17 fev 2023.

ZANDONAI, A.P; SONOBE, H.M; SAWADA, N.O.Os fatores de riscos alimentares para câncer colorretal relacionado ao consumo de carnes. **Rev Esc Enferm USP**, v.46, p.234-9, 2012. <<https://www.scielo.br/j/reeusp/a/8cLyd6pbWHvGn4sChvRMLhy/?lang=pt&format=pdf>>