

Data de publicação: 03 de fevereiro de 2020.

Comunicado à população

Presença de N-nitrosoaminas em medicamentos

Notícias recentes sobre o recolhimento de medicamentos amplamente utilizados em todo o mundo, em razão da presença de impurezas com potencial para causar câncer, geraram insegurança aos profissionais da saúde e aos usuários de medicamentos.

A nota técnica abaixo, elaborada com base em dados científicos e informações oficiais, tem por objetivo colaborar para o esclarecimento dos fatos à população.

Nota Técnica Cebrim n.º 01/2020

O que são N-nitrosoaminas?

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 aminas secundárias, recebem o nome de *nitrosaminas*¹ ou, mais corretamente, N-nitrosoaminas². Há evidências de que esses compostos sejam carcinógenos para diversas espécies de animais e, provavelmente, para humanos^{1,3}. 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 humano³.

Os precursores de N-nitrosoaminas estão presentes em diversas fontes, como alimentos, bebidas, cosméticos e medicamentos⁴. As carnes defumadas, particularmente o bacon frito, são as principais fontes de N-nitrosoaminas na

dieta ocidental. Peixes e derivados são importantes fontes de N-nitrosoaminas nas dietas orientais. Muitas variedades de peixes desidratados e conservados com sal, consumidos no sul da China, contêm concentrações de N-nitrosoaminas comparáveis às encontradas em rações de farinha de peixe, conhecidas como hepatotóxicas ou cancerígenas em ovelhas. Algumas bebidas alcoólicas e fumaça de cigarros também são fontes de exposição a N-nitrosoaminas carcinogênicas³.

Presença de N-nitrosoaminas em medicamentos

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*².

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)².

A maioria das *sartanas* contém o anel tetrazólico na molécula, cujo processo de síntese requer o uso de nitrito de sódio. No caso ocorrido com as *sartanas*, os solventes empregados eram aminas – ou continham traços de aminas –, o que, provavelmente, favoreceu a formação de NDMA e NDEA. Todavia, ainda não está clara a origem da NDMA em lotes de ranitidina².

Medidas regulatórias

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no Brasil, assim como órgãos equivalentes de outros países, intervém no mercado para que os medicamentos comercializados sejam seguros e eficazes, e para evitar que contenham impurezas tóxicas como as N-nitrosoaminas, com o objetivo de proteger a saúde das pessoas. Os produtos com problemas de segurança, eficácia ou qualidade, incluindo a presença de impureza em concentração superior ao limite estabelecido, podem ser retirados do mercado.

A partir da detecção de N-nitrosoaminas, nas *sartanas*, em 2018, as autoridades sanitárias da União Europeia (*European Medicines Agency - EMA*), dos Estados Unidos da América (*Food and Drug Administration - FDA*), do Canadá (*Health Canada*), do Brasil (Anvisa), entre outras, estabeleceram prazos para que os fabricantes de medicamentos de origem sintética analisassem seus produtos e processos de fabricação, de modo a avaliar o risco teórico de formação de N-nitrosoamina (ou de contaminação por ela). Quando necessário, os processos de fabricação deveriam ser modificados para reduzir o máximo possível a presença de impurezas. Além disso, deveriam estabelecer uma estratégia de controle para detectar e controlar impurezas de N-nitrosoaminas nas substâncias ativas (ou intermediários)^{2,5-18}. Em decorrência dessas intervenções, muitos lotes de medicamentos com suspeita, ou que de fato continham concentração inaceitável de impureza, foram recolhidos pelos fabricantes. Testes analíticos para detecção de N-nitrosoaminas estão em processo de desenvolvimento e de inclusão em farmacopeias².

Atualmente, são escassas as evidências disponíveis sobre a toxicidade dessas impurezas, as quais referem-se, basicamente, aos compostos NDMA e NDEA. Porém, como precaução, diversos órgãos de regulação estabeleceram

os limites aceitáveis, de caráter provisório, para estas impurezas específicas e, considerando a analogia química, estenderam as recomendações de segurança para os compostos NDIPA, NEIPA e NMBA² (ver tabela 1).

Tabela 1. Limites diários aceitáveis para ingestão de N-nitrosoaminas detectadas como impurezas em medicamentos

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

Estes limites recomendados têm caráter provisório, até que resultados de estudos mais específicos estejam disponíveis². Para as impurezas N-nitrosoaminas não incluídas nesta tabela, são seguidos os princípios recomendados pelo *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human – ICH*^{2,19}.

Considerações finais

A NDMA e a NDEA fazem parte de uma lista de substâncias monitoradas, internacionalmente, em razão do potencial mutagênico e carcinogênico. Elas são classificadas pela Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC), órgão colaborador da OMS, como substâncias provavelmente carcinogênicas aos humanos².

É relativamente baixo o risco de desenvolvimento de câncer por exposições de curto prazo a essas substâncias, nas concentrações encontradas², mas merecem atenção especial os medicamentos empregados em doses elevadas e/ou por longo prazo.

É também importante considerar que a interrupção de certos tratamentos pode causar problemas mais significativos e imediatos à saúde dos pacientes do que a exposição a traços de N-nitrosoaminas, a partir de um medicamento. Nesse sentido, aconselha-se que os pacientes prossigam com seus tratamentos, a menos que haja recomendação diferente de médico ou de farmacêutico. Por outro lado, recomenda-se evitar o hábito de utilizar medicamentos sem prescrição ou orientação de profissional habilitado.

No caso de dúvida sobre o que fazer, recomenda-se que seja consultado o prescritor e/ou farmacêutico, para que seja avaliada a necessidade e a possibilidade de alteração no tratamento.

Para atualização e maior aprofundamento sobre o tema, recomendamos consultas ao sítio da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/>) e a artigos e documentos citados neste texto, muitos dos quais têm acesso livre pela internet.

Elaboração

Rogério Hoefler, farmacêutico, MSc*

Revisão

Letícia Nogueira Leite, farmacêutica, PhD*

Tarcísio José Palhano, farmacêutico clínico, Coordenador Técnico-Científico do Cebrim/CFF.

* membros da equipe técnica do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos, do Conselho Federal de Farmácia (Cebrim/CFF).

Referências bibliográficas

1. Casarett LJ, Klaassen CD, Amdur MO, Doull J. Casarett and Doull's Toxicology. New York: McGraw-Hill; 1996.
2. WHO Information Note: update on nitrosamine impurities. WHO: Geneva, 2019. [Internet]. 20 Nov. 2019
3. Lin JK. Nitrosamines as potential environmental carcinogens in man. Clinical biochemistry. 1990;23(1):67-71. Epub 1990/02/01. doi: 10.1016/0009-9120(90)90489-h. PubMed PMID: 2184959.
4. Schuller HM. Nitrosamines as nicotinic receptor ligands. Life sciences. 2007;80(24-25):2274-80. Epub 2007/04/27. doi: 10.1016/j.lfs.2007.03.006. PubMed PMID: 17459420; PubMed Central PMCID: PMCPMC1987356.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa recomenda maior controle de nitrosaminas. Última Modificação: 21/01/2020. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-recomenda-maior-controle-de-nitrosaminas/219201?p_p_auth=AfFSN4LK&inheritRedirect=false. [Internet].
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa recomenda controle de nitrosaminas por parte dos fabricantes de medicamentos. Nota informativa nº 1/2020/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/2857848/5680794/Nota+informativa+-+Nitrosaminas.pdf/fb31c36a-d205-4613-bef9-668eb7f19538> [Internet].
7. U. S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. FDA Statement: Statement alerting patients and health care professionals of NDMA found in samples of ranitidine. September 13, 2019. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-alerting-patients-and-health-care-professionals-ndma-found-samples-ranitidine>. [Internet].
8. U. S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. FDA Updates and Press Announcements on Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) Recalls (Valsartan, Losartan, and Irbesartan). Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan> [Internet].
9. U. S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. FDA announces voluntary recall of Sandoz ranitidine capsules following detection of an impurity. September 24, 2019. Available from: <https://www.wtnh.com/news/fda-announces-voluntary-recall-of-sandoz-ranitidine-capsules-following-detection-of-an-impurity/> [Internet].
10. European Medicines Agency. Questions and answers on "Information on nitrosamines for marketing authorisation holders". EMA/CHMP/428592/2019 Rev.2, 20 December 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-information-nitrosamines-marketing-authorisation_en.pdf [Internet].
11. European Medicines Agency. Information on nitrosamines for marketing authorisation holders: Request to evaluate the risk of the presence of nitrosamine impurities in human medicinal products containing chemically synthesised active pharmaceutical ingredients. EMA/189634/2019. 19 September 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders_en.pdf.
12. European Medicines Agency. Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities. EMA/248364/2019 Rev 1. 17 April

2019. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/sartan-medicines-companies-review-manufacturing-processes-avoid-presence-nitrosamine-impurities> [Internet].
13. Health Canada. Health Canada assessing NDMA in ranitidine. Recalls and safety alerts. September 13, 2019. Available from: <https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70989a-eng.php> [Internet].
 14. Health Canada. Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc. recalls prescription ranitidine products as a precaution; request to stop distribution remains in place while Health Canada continues to assess NDMA. September 25, 2019. Available from: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/71029a-eng.php> [Internet].
 15. Health Canada. Impurities found in certain angiotensin II receptor blocker (ARB) products, also known as sartans. Date modified: 2019-04-29. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/information-health-product/drugs/angiotensin-receptor-blocker.html> [Internet].
 16. Health Canada. Health Canada evaluating NDMA in metformin drugs. December 5, 2019. Available from: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/71831a-eng.php> [Internet].
 17. Health Canada. Health Canada updates Canadians on its ongoing assessment of nitrosamine impurities in certain drugs. December 2, 2019. Available from: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/71770a-eng.php> [Internet].
 18. Health Canada. Multiple Losartan-containing drugs voluntarily recalled because of potential for nitrosamine impurity. March 9, 2019. Available from: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69272a-eng.php> [Internet].
 19. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Guideline Assessment and Control of DNA Reactive (mutagenic) impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk - M7(R1). Current Step 4 version. 31 March 2017. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf.