

# Contaminação de medicamentos com nitrosaminas: riscos sanitários e ações de recolhimento de produtos no Brasil

*Contamination of drugs with nitrosamines: health risks and drug recalls in Brazil*

Recebido em: 06/04/2022

Aceito em: 22/07/2022

**Juliana Yi Dan WU, Jaqueline Kalleian ESERIAN, Márcia LOMBARDO**  
*Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, Instituto Adolfo Lutz. Avenida Doutor Arnaldo, 355. CEP 01246-000. São Paulo, SP, Brasil.*  
*E-mail: marcia.lombardo@ial.sp.gov.br*

## ABSTRACT

Nitrosamines are mutagenic compounds with high carcinogenic potential included in the cohort-of-concern list. In 2018, nitrosamine impurities were detected in active pharmaceutical ingredients and pharmaceuticals. Since then, controlling and monitoring nitrosamines in drugs has become a priority for regulatory agencies worldwide to protect the population's health. This work aimed to survey drug recalls in Brazil from 2018 to March 2022 due to suspicion or confirmation of the presence of nitrosamines. For this, online searches were carried out on the Brazilian Health Surveillance Agency website. The surveillance actions resulted in the suspension of imported active pharmaceutical ingredients and the recall of several batches of drugs marketed in Brazil, such as valsartan, losartan, ranitidine, metformin, and varenicline. Drug recalls involved 20 companies and revealed many products, especially those containing ranitidine and metformin. Although nitrosamine impurities in drugs are found in low concentrations, products of continuous use and/or high doses deserve special attention to guarantee the treatment's safety.

**Keywords:** health surveillance; drug recalls; nitrosamines.

## RESUMO

Nitrosaminas são compostos mutagênicos pertencentes ao grupo de preocupação, visto que apresentam elevado potencial carcinogênico. Desde 2018, impurezas do tipo nitrosamina foram detectadas em insumos farmacêuticos ativos e produtos farmacêuticos. A partir de então, o controle e monitoramento de nitrosaminas em medicamentos tornou-se uma prioridade para as agências reguladoras de todo o mundo, a fim de proteger a saúde da população. Este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento dos medicamentos que já foram recolhidos no Brasil desde 2018 até março de 2022, devido à suspeita ou confirmação da presença de nitrosaminas. A pesquisa foi realizada por meio de buscas online no sítio eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. As medidas de fiscalização resultaram na suspensão da fabricação de insumos farmacêuticos ativos importados e no recolhimento voluntário de lotes de medicamentos disponíveis no comércio nacional, como valsartana, losartana, cloridrato de ranitidina, cloridrato de metformina e tartarato

de vareniclina. As ações de recolhimento atingiram 20 empresas no país e revelaram quantitativo elevado de produtos, principalmente de medicamentos contendo ranitidina e metformina. Embora as impurezas do tipo nitrosamina em medicamentos sejam encontradas em concentrações baixas, atenção especial deve ser dada para produtos de uso contínuo e/ou doses elevadas, a fim de garantir a segurança do tratamento.

**Palavras-chave:** vigilância sanitária; recall de medicamento; nitrosaminas.

## INTRODUÇÃO

Todo medicamento deve apresentar segurança e eficácia reconhecidas para o uso a que se propõe, por meio da comprovação científica e da análise de parâmetros indicativos de qualidade, como identidade, atividade, pureza e inocuidade (1).

A pureza de um fármaco pode ser definida como o grau em que o mesmo contém outros materiais estranhos. As impurezas em medicamentos consistem em quaisquer componentes que possam estar presentes dentro de limites especificados, que não sejam o insumo farmacêutico ativo (IFA) ou os excipientes. Muitas vezes, as impurezas em medicamentos podem ser decorrentes do próprio método de obtenção do IFA. Entretanto, determinadas impurezas podem representar riscos ao paciente, causando efeitos nocivos e/ou comprometendo o efeito terapêutico desejado (1-3).

No ano de 2018, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) identificou a presença de *N*-nitrosodimetilamina (NDMA), uma impureza do tipo nitrosamina, em IFA de valsartana (anti-hipertensivo da classe dos antagonistas dos receptores de angiotensina II). Posteriormente, diversas nitrosaminas foram detectadas em outros fármacos desta classe, especialmente losartana e irbesartana, e em outras classes de medicamentos, como metformina (antidiabético da classe das biguanidas), pioglitazona (antidiabético da classe das tiazolidinedionas), nizatidina e ranitidina (antiulcerosos da classe dos antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> da histamina), rifampicina (antibiótico macrocíclico, tuberculostático, hansenostático), rifapentina (antibiótico da classe das rifamicinas, tuberculostático) e tartarato de vareniclina (medicamento adjuvante na interrupção do tabagismo) (4-7).

As nitrosaminas já foram encontradas em diferentes fontes de produtos para uso humano, como alimentos, bebidas e cosméticos. No caso

dos medicamentos, as principais causas apontadas para a sua ocorrência são a presença de aminas e agentes nitrosantes durante a síntese de IFA, o uso de materiais de partida, solventes e catalisadores contaminados, reações de degradação e o uso embalagens primárias contendo nitrocelulose (4,7,8).

Os compostos *N*-nitrosos são classificados como carcinogênicos genotóxicos de alta potência, pertencendo a um grupo de substâncias denominado grupo de preocupação, pois são mais potentes que a maioria dos compostos mutagênicos (4). Assim, as nitrosaminas são consideradas possíveis cofatores ou promotores de câncer, especialmente em pacientes com lesão hepática associada ao alcoolismo, hepatite ou esteatose hepática (9,10). A sua toxicidade ocorre após ativação enzimática pelo sistema microsomal P-450, que gera íons diazônio e carbocátions altamente reativos. Reações de alquilação destes íons com os ácidos nucleicos podem causar erros de codificação, mutações e lesões citotóxicas (11,12).

Diante disso, as agências reguladoras e muitas empresas fabricantes, nacionais e internacionais, iniciaram investigações de nitrosaminas acima de limites aceitáveis em IFA e medicamentos. Ênfase foi dada à revisão dos processos, desde a rota de síntese do ativo até a obtenção do produto acabado. As ações de Vigilância Sanitária incluíram inspeções, interdições e suspensões de fabricação, importação, distribuição, comercialização e uso de IFA e medicamentos com suspeita de contaminação com nitrosaminas (4,13,14).

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento dos medicamentos que já foram recolhidos no Brasil devido à suspeita ou comprovação de contaminação com nitrosaminas, a fim de discutir a relevância deste tema e seus impactos para as indústrias químico-farmacêuticas e para a população.

## MÉTODO

A pesquisa foi realizada por meio de buscas online no sítio eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), utilizando a ferramenta de Consulta de Produtos Irregulares. Foi realizado o levantamento de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e medicamentos irregulares no país desde 2018 até março de 2022.

Em seguida, foram selecionados os Dossiês de Fiscalização que estavam relacionados com a possível contaminação dos produtos com nitrosaminas e os dados destes registros foram então compilados, para que o número de empresas, medicamentos e lotes envolvidos fosse quantificado.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A identificação de nitrosaminas em insumos farmacêuticos ativos foi inesperada e a suspensão dos mesmos teve um impacto mundial. Neste contexto, as agências reguladoras atuaram em parceria com as indústrias para verificar quais eram as causas deste problema e, a partir daí, poder estabelecer as medidas necessárias. Diversas medidas foram adotadas para mitigar os riscos, incluindo fiscalizações, incentivo às boas práticas de fabricação e a implementação de metodologias para a determinação e controle de nitrosaminas em IFA e medicamentos (15).

Como pode ser visto na Tabela 1, as suspeitas de impurezas do tipo nitrosamina em IFA resultaram na suspensão da comercialização, distribuição, importação, manipulação e uso de fármacos produzidos por diversas empresas localizadas na China e na Índia. Os primeiros IFA suspensos foram anti-hipertensivos da classe dos antagonistas dos receptores de angiotensina II, totalizando 10 empresas. Em seguida, foram suspensos IFA de cloridrato de ranitidina de 4 empresas (16).

No início de 2020, a suspensão da ranitidina foi então estendida para qualquer fabricante, até que fossem realizadas análises da qualidade, indicando níveis adequados de NDMA. Neste caso, a liberação de lotes somente poderia ocorrer mediante análises periódicas, a fim de garantir que os limites não fossem extrapolados com o passar do tempo. Tal cenário exigiu empenho das indústrias em desenvolver e aplicar de maneira eficiente mé-

todos laboratoriais para avaliar cada lote quanto ao cumprimento dos limites aceitáveis (16,17).

**Tabela 1.** Insumos farmacêuticos ativos (IFA) com suspeita ou confirmação de contaminação com nitrosaminas no Brasil, no período de 2018-2021

Insumo Farmacêutico Ativo	Número de fabricantes	Origem	Ano
valsartana, losartana e/ou irbesartana	7	Índia	2018/2019
	3	China	
cloridrato de ranitidina	4	Índia	2019/2020
cloridrato de metformina	13	Índia	2021
	2	China	

Meses depois, foi constatado que a ranitidina poderia originar NDMA pela degradação espontânea da própria molécula, o que levou à proibição da sua comercialização, distribuição, fabricação e importação, bem como de sua utilização em formulações medicamentosas, independente da natureza da atividade da empresa. Até o momento, não foi estabelecida uma possibilidade de estabilização da ranitidina (16,17).

Mais recentemente foram suspensos IFA de cloridrato de metformina de 15 empresas, devido à suspeita ou confirmação de NDMA acima dos limites recomendados pelas agências reguladoras (4,16).

Como consequência da suspensão dos IFA mencionados, diversos medicamentos foram submetidos ao recolhimento voluntário e à suspensão da comercialização, distribuição e uso.

A comprovação de que um produto, até então considerado útil, é nocivo à saúde ou não preenche os requisitos estabelecidos em lei, implica na sua imediata retirada do comércio e na exigência de adequações, sob pena de cancelamento do registro e apreensão (1). Desse modo, o recolhimento voluntário é uma ação implementada pelo detentor do registro e seus distribuidores visando à imediata e eficaz retirada do mercado de determinado lote de medicamento, diante de indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade que possa representar risco à saúde (18).

Contudo, deve ser ressaltado que nas situações em que o recolhimento possa gerar desabastecimento ou não haja alternativa disponível no

mercado, é necessária uma avaliação criteriosa do caso pelo órgão regulador (4).

A Tabela 2 mostra a quantidade de lotes de medicamentos recolhidos desde 2019, ano em que se iniciou o recolhimento de produtos no Brasil devido à possível contaminação com nitrosaminas. Os produtos incluíram comprimidos de valsartana, losartana e metformina e comprimidos, xaropes e soluções injetáveis de ranitidina (16).

De acordo com a Tabela 2, as ações de recolhimento atingiram 20 empresas no país, especialmente com a proibição da fabricação, manipulação e uso de ranitidina. A empresa #2 foi a mais afetada em relação à variedade/quantidade de medicamentos recolhidos. No entanto, a empresa #19 foi a que apresentou o número mais elevado de lotes recolhidos, referente a comprimidos de losartana e de metformina, provavelmente por ser uma empresa de grande porte

com produção em larga escala.

Exceto para ranitina, em que não foi possível contabilizar o número total de lotes de medicamentos recolhidos pelas 20 empresas ( $n > 897$ ), até março de 2022, foram recolhidos do mercado 2 lotes de medicamentos contendo vareniclina, 74 lotes de medicamentos contendo valsartana, 526 lotes de medicamentos contendo losartana e 1333 lotes de medicamentos contendo metformina.

É importante mencionar que em 2021 houve o recolhimento voluntário de comprimidos de losartana devido à presença de outro tipo de impureza no IFA, denominada azido. Esta ação foi realizada como uma medida de precaução, até as investigações serem concluídas. As impurezas do tipo azido consistem em moléculas orgânicas que possuem o grupo funcional azida (N3) e potencial mutagênico (19).

**Tabela 2.** Recolhimento voluntário de medicamentos com suspeita ou confirmação de contaminação com nitrosaminas no Brasil, entre janeiro de 2019 e março de 2022.

Empresa fabricante	Fármaco/Número de lotes				
	valsartana	losartana	ranitidina	metformina	vareniclina
#1	26	--	127	5	--
#2	25	--	52	121	--
#3	16	--	37	--	--
#4	5	--	50	--	--
#5	2	--	17	--	--
#6	--	18	--	--	--
#7	--	--	233	--	--
#8	--	--	159	--	--
#9	--	--	93	--	--
#10	--	--	48	--	--
#11	--	--	38	--	--
#12	--	--	23	--	--
#13	--	--	19	--	--
#14	--	--	1	--	--
#15	--	--	*	--	--
#16	--	--	*	--	--
#17	--	--	*	--	--
#18	--	--	*	--	--
#19	--	508	--	1207	--
#20	--	--	--	--	2

# diferentes indústrias farmacêuticas; -- não houve registros de recolhimento; \* número de lotes não definido, compreendendo todos os lotes na validade produzidos a partir de 2018.

No Brasil foram recolhidos 244 lotes de comprimidos de losartana ou losartana/hidroclorotiazida com suspeita de impurezas azido produzidos pelo fabricante #2 e 107 lotes destes medicamentos produzidos por um fabricante não incluído nos resultados referentes às nitrosaminas (16).

As ações de recolhimento de medicamentos relacionadas com impurezas do tipo nitrosamina incluíram empresas de pequeno e grande porte localizadas no território nacional, gerando preocupações quanto ao desabastecimento de medicamentos comumente utilizados pela população.

Neste sentido, a Anvisa manteve-se alerta para que a população não fosse prejudicada e esclareceu que as nitrosaminas não oferecem risco de saúde imediato, orientando os pacientes a não interromperem o tratamento e a procurarem o médico e o farmacêutico para trocar o medicamento que teve o lote recolhido por equivalentes terapêuticos existentes no mercado ou por alternativas terapêuticas (4,15).

## CONCLUSÃO

Uma quantidade considerável de lotes de medicamentos foi recolhida do mercado nos últimos anos em decorrência da suspeita ou confirmação de contaminação com nitrosaminas. Apesar da impossibilidade de mensurar o tamanho dos lotes envolvidos, pode-se concluir que as ações de recolhimento abrangeram um volume elevado de produtos, gerando preocupações ao paciente e ao produtor. Embora ainda não existam estudos conclusivos sobre os efeitos adversos das nitrosaminas em produtos farmacêuticos, os riscos de carcinogenicidade associados a exposições em longo prazo pelo uso contínuo e doses elevadas justificam os esforços para controlar estas impurezas. Deve ser ressaltado que as atividades voltadas ao controle da qualidade de insumos e produtos são fundamentais para garantir a eficácia e a segurança dos medicamentos ofertados à população.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Congresso Nacional. Diário Oficial da União, 24 de setembro de 1976. Seção 1. p. 12647.
2. BRASIL. Resolução RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 233, 7 de dezembro de 2015. Seção 1. p. 48.
3. Facci J, Diniz LF, Reis NFA, Fernandes C. Evolução da legislação e das técnicas analíticas aplicadas a estudos de estabilidade de insumos e produtos farmacêuticos. Quím. Nova. 2020;43(7):959-973. DOI: 10.21577/0100-4042.20170565
4. BRASIL. Guia sobre o controle de nitrosaminas em insumos farmacêuticos ativos e medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia nº 50/2021 -versão 1. Brasília (DF), 2021.
5. FDA. Updates and press announcements on nitrosamines in rifampin and rifapentine. Food and Drug Administration. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-nitrosamines-rifampin-and-rifapentine>. Acesso em 29 março 2022.
6. FDA. Pfizer issues a voluntary nationwide recall for twelve lots of CHANTIX® (Varenicline) tablets due to N-Nitroso varenicline content. Food and Drug Administration. Disponível em: <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/pfizer-issues-voluntary-nationwide-recall-twelve-lots-chantix-varenicline-tablets-due-n-nitroso>> Acesso em 29 março 2022.
7. CFF. Comunicado à população. Presença de N-nitrosaminas em medicamentos. Conselho Federal de Farmácia. Disponível em: <[https://www.cff.org.br/userfiles/file/cebrim/Notas%20T%C3%A9cnicas/Nota\\_T%C3%A9cnica\\_012020\\_final.pdf](https://www.cff.org.br/userfiles/file/cebrim/Notas%20T%C3%A9cnicas/Nota_T%C3%A9cnica_012020_final.pdf)> Acesso em 29 março 2022.
8. Bian Y, Zhang Y, Zhou Y, Li G, Feng X. Progress in the pretreatment and analysis of N-nitrosamines: an update since 2010. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020;61(21):1-35. DOI: 10.1080/10408398.2020.1803790

9. Rath S, Canaes LS. Contaminação de produtos de higiene e cosméticos por N-nitrosaminas. *Quím. Nova.* 2009;32(8):2159-2168. DOI: 10.1590/S0100-40422009000800030
10. Adamson RH, Chabner BA. The finding of N-Nitrosodimethylamine in common medicines. *Oncologist.* 2020;25(6):460-462. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0142
11. Dutra CB, Rath S, Reyes FGR. Nitrosaminas voláteis em alimentos. *Alim Nutr.* 2007;18(1):111-120.
12. Rodrigues RLB, Nichele J, França TCC, Filho LGM. Predição de toxicidade dos estabilizantes usuais em propelentes à base de nitrocelulose e de seus principais produtos de degradação. *Quím Nova.* 2018;41(8):867-873. DOI: 10.21577/0100-4042.20170264
13. ANVISA. Adoção de medidas para medicamentos para pressão alta. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/adocao-de-medidas-para-medicamentos-para-pressao-alta>> Acesso em 29 março 2022.
14. ANVISA. Proposta de RDC sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em medicamentos de uso humano. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6279847/Parecer+com+as+motiva%C3%A7%C3%B5es+de+dispensa+de+AIR.pdf/6574a23e-7418-4dfb-bd74-c9cae143c653>> Acesso em 29 março 2022.
15. ANVISA. Esclarecimento quanto a presença de impurezas em medicamentos para hipertensão arterial. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/arquivos-noticias-anvisa/esclarecimento-sartanas-portal\\_-07-05-2019-003.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/arquivos-noticias-anvisa/esclarecimento-sartanas-portal_-07-05-2019-003.pdf)> Acesso em 29 março 2022.
16. ANVISA. Consulta de produtos irregulares. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/produtos-irregulares>> Acesso em 29 março 2022.
17. EMA. Ranitidine-containing medicinal products. European Medicines Agency. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ranitidine-containing-medicinal-products>> Acesso em 29 março 2022.
18. BRASIL. Resolução RDC nº 55, de 17 de março de 2005. Ficam estabelecidos, por meio do presente regulamento, os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros (fabricantes ou importadores), de comunicação às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores e de implementação da ação de recolhimento de medicamentos (...). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*, nº 54, 21 de março de 2005. Seção 1. p. 82-83.
19. EDQM. Risk of the presence of mutagenic azido impurities in losartan active substance. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. Disponível em <<https://www.edqm.eu/en/news/risk-presence-mutagenic-azido-impurities-losartan-active-substance>> Acesso em 29 março 2022.