

# NITROSAMINA: UMA ANÁLISE HISTÓRICA E ATUAL DAS REGULAMENTAÇÕES DE VIGILÂNCIA E SEU IMPACTO NA SAÚDE

## NITROSAMINE: A HISTORICAL AND CURRENT ANALYSIS OF SURVEILLANCE REGULATIONS AND THEIR IMPACT ON HEALTH

Márcio Valadares de Oliveira<sup>1</sup>  
Marcos Henrique Diogenes Barros de Oliveira<sup>2</sup>  
Eduardo Roberto Cole<sup>3</sup>

### RESUMO

As nitrosaminas são compostos do grupo *N*-nitroso formados por um grupo nitroso e uma amina secundária ou terciária, que são classificados como pertencentes ao “Grupo de Preocupação” da *European Medicines Agency* (EMA) por seu potencial mutagênico e carcinogênico na saúde humana. A análise e controle de risco das nitrosaminas se tornou uma importante etapa no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos em todo o cenário farmacêutico após a descoberta de uma contaminação dessas impurezas em insumos farmacêuticos da classe dos bloqueadores de receptores de angiotensina em 2018, pela *Food and Drug Administration* (FDA). O trabalho foi desenvolvido por meio da revisão literária de artigos científicos, normas sanitárias e notícias acerca das contaminações por esses compostos com a finalidade de se aprofundar em questões como a estrutura molecular, os caminhos para formação e o potencial de mutagenicidade dessas impurezas, fatores que são essenciais para determinação e mitigação do risco da contaminação. Esse movimento auxilia na elaboração do gerenciamento de risco por parte dos fabricantes e órgãos regulatórios de modo a promover a qualidade, segurança e eficácia dos fármacos para a população.

**Palavras-chave:** Nitrosaminas; Mutagenicidade; Gerenciamento de risco; Medicamentos.

### ABSTRACT

Nitrosamines are classified as *N*-nitroso compounds formed by a nitroso group and a secondary or tertiary amine, categorized as part of the "Cohort of Concern" by the European Medicines Agency (EMA) due to their mutagenic and carcinogenic potential in human health. The risk assessment and control of nitrosamines have become key steps in the development and quality control of drugs across the pharmaceutical field following the discovery of these impurities contaminating angiotensin receptor blocker (ARB) pharmaceutical ingredients in 2018 by the Food and Drug Administration (FDA). The work was developed through a literature review of scientific articles, health standards, and news regarding contamination by these compounds. Its purpose was to delve into issues such as molecular structure, formation pathways, and the mutagenicity potential of these impurities-factors that are essential for determining and mitigating contamination risk. This aids in the development of risk management by manufacturers and regulatory agencies to promote the quality, safety, and efficacy of drugs for the population.

**Keywords:** Nitrosamines; Mutagenicity; Risk management; Pharmaceuticals.

<sup>1</sup>Acadêmico do Curso de Farmácia da Universidade Vila Velha. E-mail: marcio.valadares1@gmail.com

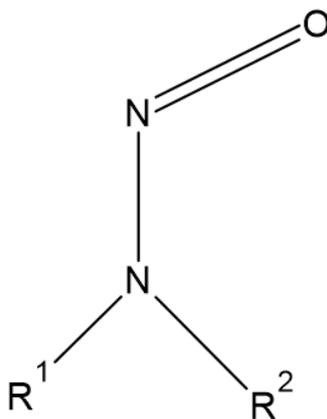
<sup>2</sup>Acadêmico do Curso de Farmácia da Universidade Vila Velha. E-mail: marcoshenrique202@gmail.com

<sup>3</sup>Docente do Curso de Farmácia da Universidade Vila Velha, Doutor em Química (UFES). E-mail: educole@uvv.br

## 1 INTRODUÇÃO

O termo nitrosamina descreve uma classe de substâncias que têm como conformidade química a ligação entre um grupo nitroso e uma amina ( $R_1N(-R_2)-N=O$ ). Esse composto pode ser formado pela reação de nitração entre um grupo funcional amina, sendo elas secundárias, terciárias ou quaternárias, e ácido nitroso (nitrito de sódio em condições ácidas) (FDA, 2021).

**Figura 1.** Molécula de nitrosamina.



**Fonte:** Elaborado pelos autores.

Dentre as substâncias da classe das nitrosaminas, alguns agentes mutagênicos, genotóxicos e potenciais carcinogênicos humanos estão inseridos e, por esse motivo, devem ser controlados a níveis considerados aceitáveis e seguros (EMA, 2020). Segundo estudos publicados pelo IARC (International Agency for Research on Cancer), o tipo de câncer bem como o local onde a patologia se desenvolverá, está intimamente ligado a maneira em que se dá a ativação diferenciada desses compostos no fígado e da própria estrutura da *N*-nitrosamina em si (WHO, 2010).

A identificação das nitrosaminas como possíveis agentes hepatotóxicos e carcinogênicos foi primeiro datado em 1954 por Magee e Barnes (MAGEE e BARNES, 1954), enquanto a identificação da contaminação de medicamentos por essas substâncias começa na segunda metade do século passado, precisamente em 1972, em que Lijinsky et al. relataram a formação de nitrosaminas decorrente da ingestão de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) contendo aminas terciárias em suas estruturas juntamente com alimentos ricos em nitrito (agente nitrosante) (LIJINSKY et al., 1972).

Apesar de podermos relacionar como principal causa e de maior nível de exposição à *N*-nitrosaminas a ingestão regular de produtos à base de carne, como resultado de técnicas de processamento, tais como defumação e cura (HERRMANN et al., 2015), é primordial ressaltar o caráter do consumo quando comparamos o uso de medicamentos ao consumo de carnes processadas. Pode-se dizer que a alimentação em sua maior parte se faz baseada na escolha individual, contudo, os medicamentos são utilizados para tratar doenças e alterações na saúde do paciente, e em muitos dos casos seu uso não é opcional. Além disso, existem os pacientes que fazem uso crônico dessas medicações e, portanto, estão sujeitos a uma maior exposição a esses compostos.

Desta forma, torna-se fundamental realizar a identificação e acompanhamento das dosagens de nitrosaminas em medicamentos, em virtude de que esses medicamentos quando utilizados de maneira crônica e a longo prazo contendo níveis alterados de *N*-nitrosaminas irão gerar diversos prejuízos à saúde populacional. Com isso, é de suma importância a ação das

agências regulatórias mundiais terem o controle e a garantia frente às indústrias de insumos farmacêuticos de que os medicamentos cheguem aos seus pacientes com a devida segurança e eficácia (MACHADO, 2011).

As atenções das agências regulatórias de todo o mundo foram voltadas a essa substância após um incidente em 2018, onde houve uma falha na regulação de nitrosaminas em medicamentos tipo “sartanas” – antagonistas de angiotensina II amplamente utilizados no tratamento de pressão arterial – em níveis considerados maléficis à saúde humana; esse alerta foi emitido pela Food and Drug Administration (FDA), levando à mobilização de agências regulatórias no mundo todo, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a European Medicine Agency (EMA).

Nos Estados Unidos, entre 2020 e 2022, houve o recolhimento de cerca de 1400 lotes de produtos contendo a presença de *N*-nitrosaminas acima de seu limite diário aceitável, sendo incluso nessa lista, medicamentos contendo os insumos farmacêuticos ativos valsartana, ibersartana, losartana, metformina, ranitidina e nizatidina (AGLIO et al., 2022).

No Brasil, a Nota Informativa nº 1 2020/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, publicada pela ANVISA, reforça o potencial cancerígeno das nitrosaminas, determinando o recolhimento de certos lotes, proibindo a importação de alguns desses insumos, além da publicação da RDC 283/2019 que estabelece regras para investigação, controle e eliminação desses compostos.

Abordar a questão das contaminações em medicamentos por nitrosaminas é uma forma de entender o modo com que as Agências Sanitárias e fabricantes reagiram perante o desafio encontrado, e como houve o controle de risco dessas contaminações de modo a garantir a manutenção da saúde populacional.

## 2 METODOLOGIA

A metodologia consistiu em uma revisão integrativa de literatura acerca do tema “nitrosamina em medicamentos”, bem como sua contextualização em relação às ações dos órgãos regulatórios a fim de mitigar os malefícios dessa substância na saúde pública.

Os trabalhos utilizados como fonte de averiguação foram: artigos científicos, normas sanitárias (RDCs e ofícios), guias regulatórios e notícias que tratam sobre aspectos históricos, ou atuais acerca de perspectivas sobre o objeto deste trabalho. Deste modo, foi possível fazer um levantamento no que se refere a observação sobre as ações dos órgãos regulatórios e agentes sanitários – como ANVISA, FDA e EMA – sobre a atual regulamentação acerca da vigilância e controle da presença de nitrosaminas em produtos farmacêuticos.

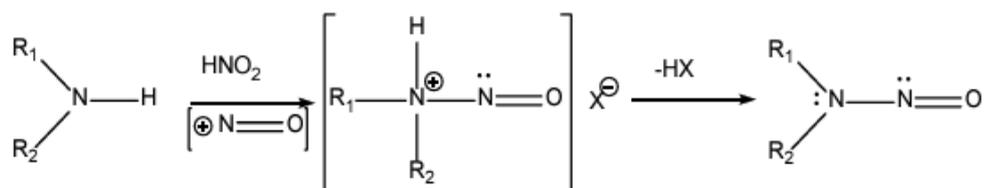
Os artigos científicos utilizados na pesquisa foram levantados via online, nas bases eletrônicas de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Google Acadêmico, como também em revistas digitais. A pesquisa foi desenvolvida baseada na leitura analítica de artigos acadêmicos em relação ao tema abordado. Para o levantamento das publicações, foram utilizados os seguintes descritores em inglês, e os correspondentes em português e espanhol: nitrosamine, risk mitigation e pharmaceuticals, controlados e combinados com o operador “AND” quando pesquisados em inglês, e obtendo-se assim um maior número de assertividades em relação ao tema, dentro dos critérios pré-estabelecidos.

## 3 FORMAÇÃO DAS NITROSAMINAS

As nitrosaminas são substâncias orgânicas que podem ser identificadas no meio ambiente, na dieta ou também produzidas de maneira endógena. Esses compostos são formados pela reação entre aminas secundárias ou terciárias com agentes nitrosantes, como sais de nitrito, em condições ácidas (Figura 2). Aminas secundárias e terciárias podem estar presentes em

medicamentos como parte do princípio ativo, ou como sendo produto de sua degradação, impureza proveniente da síntese química ou proveniente do excipiente utilizado (BAYNE et al., 2023).

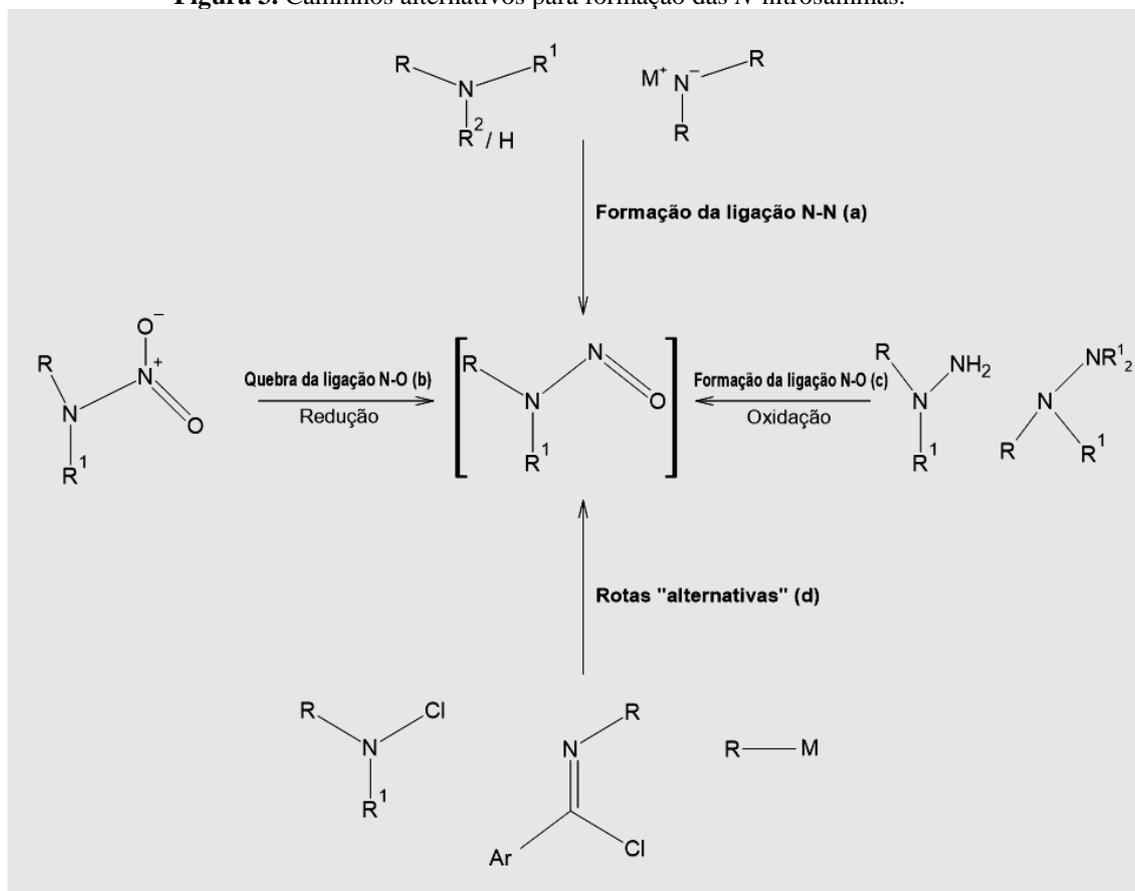
**Figura 2.** Representação da reação para formação de *N*-nitrosaminas.



Fonte: FDA (2024).

A formação de *N*-nitrosaminas pode ser obtida por meio de vários caminhos diferentes. O mais comum dos caminhos é o ilustrado pelo caminho ‘a’, onde ocorre uma formação da ligação do tipo N-N, nomeada de nitrosação a partir de substratos contendo NH, tais como aminas secundárias, e uma fonte nitrosa eletrofílica. Outras reações de formação porém menos comuns envolvem processos como o de redução e oxidação de compostos do tipo hidrazina e hidrazona, e derivados N-nitro, que correspondem respectivamente ao caminho ‘b’ e ‘c’. Além disso, essas substâncias também são significativamente obtidas através de um variedade de caminhos “alternativos”, como demonstrados no caminho ‘d’ (LÓPEZ-RODRIGUEZ et al., 2020).

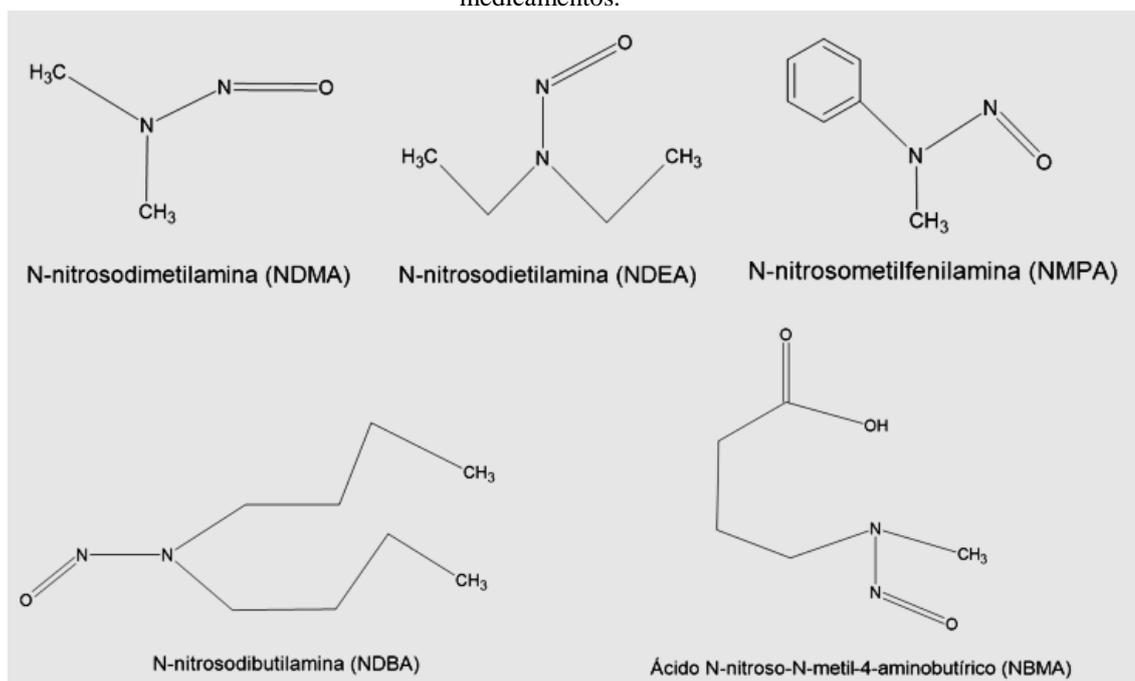
**Figura 3.** Caminhos alternativos para formação das *N*-nitrosaminas.



Fonte: Adaptado de López-Rodríguez et al. (2020).

Variás moléculas menores de impurezas do tipo nitrosamina também podem estar presentes, tanto em princípios ativos como em medicamentos propriamente acabados, como a *N*-nitrosodimetilamina (NDMA), *N*-nitrosodietilamina (NDEA), *N*-nitrosometilfenilamina (NMPA), *N*-nitrosodiisopropilamina (NDIPA), *N*-nitrosoisofeniletilamina (NIPEA), *N*-nitrosodibutilamina (NDBA) e ácido *N*-nitroso-*N*-metil-4-aminobutírico (NMBA) (FDA, 2024).

**Figura 4.** Estrutura química de moléculas menores de *N*-nitrosaminas encontradas em princípios ativos e medicamentos.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Na década de 70, Lijinsky et al. identificaram a síntese *in vivo* de nitrosaminas a partir da ingestão de certos insumos farmacêuticos ativos (IFAs), contendo aminas terciárias em suas estruturas, como a oxitetraciclina (antibiótico) e a tolazamina (hipoglicemiante), juntamente da ingestão de agentes nitrosantes, que são comumente encontrados na dieta alimentar. Entretanto, os autores também investigaram a formação *in vitro* de *N*-nitrosaminas ocorrente em medicamentos, para isso, incubaram vários IFAs com nitrito de sódio em condições fisiológicas (37°C, pH de 3,5 a 5,5) e, determinaram a concentração de *N*-nitrosaminas no meio analítico. Dentre os insumos analisados, a aminopirina e a oxitetraciclina foram as mais reativas, produzindo, respectivamente, 73% e 65% de NDMA (LIJINSKY et al., 1972).

Apesar disso, outros podem ser os meios responsáveis pela geração de *N*-nitrosaminas, pois Dawson e Lawrence reportaram em 1987 a comercialização de insumos farmacêuticos no Canadá contaminados por nitrosaminas, e dentre os 34 medicamentos analisados, 21 destes estavam contaminados por NDMA e NDEA. Em uma maior parte dos casos, os medicamentos não possuíam as devidas condições para serem relacionados a geração de nitrosaminas em seu meio, e, de acordo com os autores, é provável que essas substâncias tenham sido geradas a partir do excipiente, e, possam ter sido inseridas a partir do veículo ou do solvente utilizado no processo de industrialização do produto (DAWSON e LAWRENCE, 1987).

O sistema de produção de recipientes e embalagens primárias também são relacionadas a contaminação de nitrosaminas em medicamentos. A análise de medicamentos que estão contidos em blisters produzidos com nitrocelulose apresentaram um elevado nível de NDMA e NDEA. Isso se deve ao fato de que a nitrocelulose contém éster de nitrato que pode sofrer

hidrólise, liberando o agente nitrosante óxido de nitrogênio, enquanto a tinta de rotulagem contém pequenas quantidades de NDMA e NDEA. Assim, se completa a condição da presença do agente nitrosante e da amina para devida reação e formação de *N*-nitrosaminas (TUESUWAN e VONGSUTILERS, 2023).

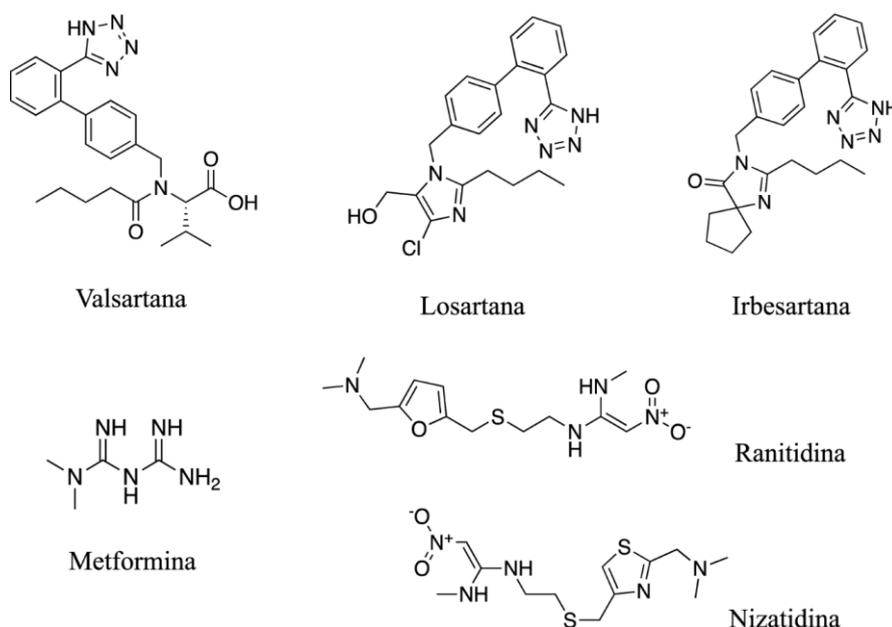
Em julho de 2018, após a descoberta pela FDA sobre a presença de uma impureza identificada como NDMA no medicamento da classe bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA) valsartana (FDA 2018), o EMA publicou o relatório de avaliação EMEA/H/A-31/1471, para avaliar o impacto das impurezas *N*-nitrosaminas no que se diz ao risco-benefício dos medicamentos contendo valsartana. Esse relatório evidenciou que os níveis detectados de NDMA e, conseqüentemente, de outros compostos *N*-nitrosaminas, como NDEA, NDIPA, NIPEA e NMBA excediam os limites estabelecidos com base nos princípios do ICH M7(R1) para substâncias que compõe o chamado “grupo de preocupação”, limites esses baseados no cálculo de ingestão considerada aceitável levando em conta uma exposição diária ao longo da vida.

Após a publicação deste relatório, um fabricante de insumos farmacêuticos informou as autoridades responsáveis da União Europeia e à Direção Europeia da Qualidade do Medicamento e dos Cuidados de Saúde (*European Directorate for the Quality of Medicines – EDQM*) que foram detectados a presença de *N*-nitrosaminas do tipo NDMA em alguns lotes de pioglitazona.

A presença dessas nitrosaminas estavam abaixo do limite indicado como aceitável para as “sartanas” pelo documento do ICH M7(R1), porém o achado dessas substâncias em um insumo farmacêutico que não as “sartanas” trouxe preocupação às autoridades.

Em resposta, a EDQM revisou todos os certificados de conformidades com base na Farmacopeia Europeia (*European Pharmacopoeia – CEP*), e, em abril de 2019, a EMA e as autoridades nacionais solicitaram que as indústrias autorizadas para comercialização da pioglitazona que utilizavam certos tipos de reagentes em sua cadeia de produção revisassem seus processos, a fim de mitigar a presença das nitrosaminas (EMA, 2020).

**Figura 5.** Estruturas químicas de insumos farmacêuticos ativos (IFA) em medicamentos que apresentaram *N*-nitrosaminas.



Fonte: Aglio et al. (2022).

#### 4 TOXICIDADE DAS NITROSAMINAS

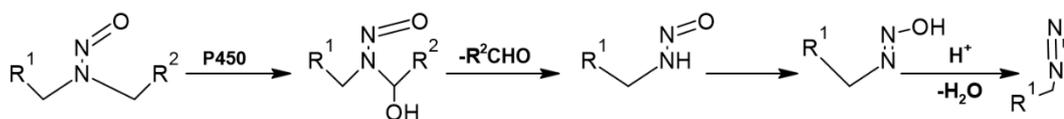
A toxicidade das nitrosaminas é primeiramente apontada por Magee e Barnes, em um estudo em 1954, quando houve o surgimento de dois casos de cirrose hepática em três trabalhadores de um laboratório de pesquisa numa indústria, em que os achados foram associados a introdução de N-nitrosodimetilamina como solvente no laboratório dez meses antes do surgimento dos casos de cirrose (MAGEE e BARNES, 1954).

Dois anos depois, Magee e Barnes aprofundam o estudo anterior com objetivo de investigar a relação entre a exposição a nitrosaminas e o surgimento de carcinomas em um estudo que utilizou da alimentação de ratos com dimetilnitrosaminas, em quantidade de 50, 100 e 200 ppm (partes por milhão), para analisar a histologia hepática destes animais quando em contato com o composto. Os resultados para 50 ppm foram de diferenças apenas citológicas quando comparadas a amostra original e demonstraram um aumento no tamanho celular, com grande aumento no núcleo e nucléolo. De mesmo modo, nos testes utilizando 100 e 200 ppm foi verificado que o fígado do animal apresentava faixas celulares de formatos irregulares em vários estágios de degradação, contendo presença de células vermelhas, macrófagos e fibroblastos, além das alterações citológicas de aumento celular, nuclear e da existência em alguns casos de duplo nucléolo (MAGEE e BARNES, 1956).

Ainda que não se tenha evidências concretas sobre a ocorrência de carcinogênese em humanos como consequência da exposição à nitrosaminas, entende-se que a espécie humana seja sensível a ação mutagênica dessa impureza. A formação de tumores pode ocorrer em diversos órgãos, dependendo da estrutura química, da via e duração da exposição, e da espécie animal (AGLIO et al., 2022).

Para a devida formação da ação carcinogênica das N-nitrosaminas há a necessidade de uma ativação metabólica pelo sistema do Citocromo P450, em que ao primeiro momento da biotransformação envolve uma hidroxilação do carbono  $\alpha$  do grupo alquila, catalisada pela mono-oxigenase de função mista do Citocromo P450, principalmente o CYP2E1 e sua isoforma CYP2A6, formando um aldeído ou cetona e uma N-nitrosamina primária, instável, ao qual se tautomeriza para um alquildiazoidróxido. Este alquildiazoidróxido pode originar um íon diazônio que pode levar à alquilação de diversos sítios nucleofílicos do DNA, RNA e proteínas, fazendo dessa biotransformação uma etapa considerada fundamental na geração do câncer (RATH e CANAES, 2009).

**Figura 6.** Formação do íon diazônio.



**Fonte:** Adaptado de Beard e Swager (2021).

A alquilação dos sítios nucleofílicos está intimamente ligado a natureza do íon diazônio, e tais características, como  $\alpha$ -hidroxilação da molécula, definem o potencial carcinogênico das N-nitrosaminas (CROSS e PONTING, 2021).

Um exemplo são os intermediários metabolicamente ativos de NDMA e NDEA, metildiazohidróxido e etildiazohidróxido, que futuramente são convertidos, respectivamente, nos íons metildiazônio e etildiazônio. Esses alquiladores altamente eletrofílicos atuam no processo de alquilação  $SN_2$  (substituição nucleofílica bimolecular) nos sítios nucleofílicos de DNA (TUESUWAN e VONGSUTILERS, 2021).

Certos pontos no DNA são altamente nucleofílicos, como o átomo  $N^7$  na guanina ( $N^7G$ ), e são locais altamente favoráveis para ação de agente alquilantes como os íons alquildiazônio

nas bases nitrogenadas. Contudo, os agentes alquilantes também podem investir nos átomos O<sup>6</sup> das guaninas (O<sup>6</sup>G) e O<sup>4</sup> nas timinas (O<sup>4</sup>T), em que a alquilação de tais pontos resulta na formação de sítios quimicamente estáveis e altamente mutagênicos e carcinogênicos (TUESUWAN e VONGSUTILERS, 2021).

De acordo com o documento da ICH M7 (R1), uma ingestão por uma vida inteira de *N*-nitrosaminas em uma quantidade dentro dos limites estabelecidos causaria menos de um caso adicional de câncer para cada 100 mil habitantes (ICH, 2017).

Em uma revisão, a EMA estabelece que se 100 mil pacientes ingerissem a dose máxima para o fármaco valsartana diariamente por seis anos, contendo o mais alto nível de contaminação com nitrosaminas do tipo NDMA (baseado nos documentos de contaminação de nitrosaminas reportados em 2012 até sua revisão em 2018), poderia resultar no aparecimento de 22 casos adicionais de câncer durante o tempo de vida dos pacientes. De mesmo modo, a EMA implica que para 100 mil pacientes que também ingerissem diariamente a dose máxima contaminada por NDEA no fármaco valsartana (baseado nos documentos reportados em 2014 até sua revisão em 2018), porém pelo período de quatro anos, haveria oito casos adicionais de câncer nos pacientes (EMA, 2019).

**Tabela 1.** Limite de ingestão diária de nitrosaminas para medicamentos.

<i>N</i> -nitrosaminas (Sigla)	CAS	Ingestão aceitável (ng/dia)
NDMA	62-75-9	96
NDEA	55-18-5	26,5
EIPNA	16339-04-1	26,5
DIPNA	601-77-4	26,5
NMBA	61445-55-4	96
MeNP	16339-07-4	26,5
NDBA	924-16-3	26,5
NMPA	614-00-6	34,3
NMOR	59-89-2	127
NNV	-	37
NDPA	621-64-7	26,5
NMPH	55557-03-4	1300
NDELA	1116-54-7	1900
NPIP	100-75-4	1300
NTTP	-	37
NDLX	2680527-91-5	100

Fonte: Adaptado de ANVISA (2023).

## 5 GERENCIAMENTO DE RISCO

Em 2021 foi publicado pela ANVISA o Guia nº 50, a qual dispõe sobre o controle de nitrosaminas em insumos farmacêuticos e medicamentos. Esse documento trata-se de um instrumento regulatório não-normativo, portanto não possui caráter legislativo e seu não-cumprimento não constitui infração sanitária, porém detalha as recomendações da agência sanitária acerca de procedimentos, rotinas e métodos que melhor cumprem os requisitos técnicos e administrativos exigidos pelos marcos legislativos e regulatórios da ANVISA.

No Guia 50/2021, a ANVISA sugere que as indústrias utilizem como modelo de gerenciamento de risco os princípios contidos no Guia ICH Q9, publicado em 2003, que

complementa com técnicas e métodos necessários para a manutenção de padrões e qualidades pré-existentes na indústria farmacêutica e no meio regulatório (ANVISA, 2024).

Foi publicado ainda, em 2022, pela ANVISA, de maneira legislativa, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) de nº 677, que dispõe sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) e medicamentos de uso humano. A resolução estabelece as normas para avaliação de risco, execução de testes confirmatórios e controle de nitrosaminas carcinogênicas em IFAs e medicamentos, garantindo a abordagem de regularização em produtos farmacêuticos no âmbito industrial.

O Guia da ANVISA ainda divide esse gerenciamento em três etapas: Avaliação de Risco, Testes Confirmatórios e Controle de Nitrosaminas para Produtos Regularizados. A Etapa 1, denominada “Avaliação de Risco”, compreende a identificação e avaliação do risco de formação de nitrosaminas, além de avaliar a presença desses agentes contaminantes. Caso seja identificado o risco na Etapa 1, a empresa deve prosseguir com a Etapa 2, e realizar os Testes Confirmatórios, com função de confirmar ou contrapor a presença dos contaminantes no produto. Nesta etapa, a empresa deve conferir se a nitrosamina identificada e quantificada dispõe de limite de ingestão diária aceitável previamente estabelecida pelos órgãos regulatórios (como demonstrados na Tabela 1). Quando houver identificado a presença destes compostos a partir dos testes realizados na Etapa 2, deve-se avançar para a Etapa 3, onde serão definidos os controles de nitrosaminas nos produtos (ANVISA, 2023).

## 5.1 FATORES DE PRIORIZAÇÃO PARA AVALIAÇÃO DE RISCO

Na avaliação de risco estabelecida pelo Guia 50/2021, no que se refere a medicamentos registrados, as empresas devem priorizar os produtos com base no conhecimento prévio sobre ele, considerando fatores como a dose diária, duração do tratamento e a indicação terapêutica. A Tabela 2 exemplifica a priorização, utilizando os parâmetros “Duração do tratamento X Dose Máxima Diária” (ANVISA, 2024).

Produtos que não estejam em processo de comercialização ou com condições aprovadas, mas que não estejam sendo comercializados (como por exemplo, um fabricante de IFA que esteja aprovado, mas não utilizado) podem justificar ter a avaliação postergada. De outro modo, no caso em que houver a condição de aprovado, porém não for avaliado quanto o risco de conter nitrosaminas, pelo fato de não estar em processo de comercialização, a análise de risco deverá ser realizada antes da retomada da comercialização (ANVISA, 2024).

**Tabela 2.** Priorização por Duração de tratamento X Dose Máxima Diária do IFA.

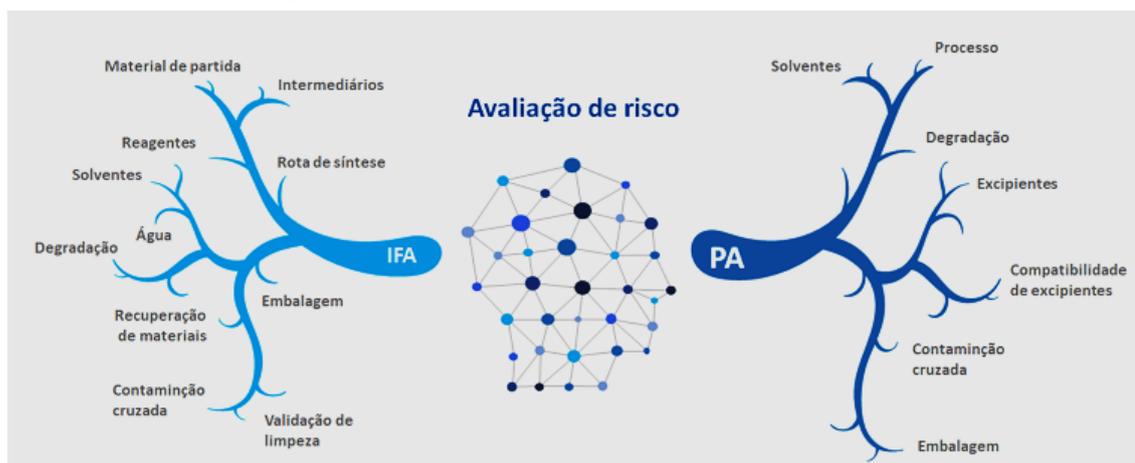
Dose máxima diária do IFA	Duração do tratamento		
	>1 ano	1 à 12 meses	≤1 mês
>1000 mg	Muito alto	Alto	Médio
100 a 1000 mg	Alto	Médio	Baixo
<100 mg	Médio	Baixo	Muito baixo

Fonte: ANVISA (2024).

Entende-se que o processo de avaliação de riscos sobre a formação de *N*-nitrosaminas deve ser feito de maneira conjunta entre os fabricantes, distribuidoras e fracionadoras de IFAs, importadoras de medicamentos, garantindo o gerenciamento da qualidade em todas as fases do processo de comercialização dos produtos farmacêuticos, visando a garantia à proteção da saúde dos pacientes (ANVISA, 2024).

Ao final da Etapa 1, as empresas devem, após investigar os seus processos, solucionar seus questionamentos em relação ao risco da formação de nitrosaminas durante o processo sintético do IFA levando em consideração a combinação entre reagentes, solventes, materiais de partida, degradantes e impurezas, o risco de contaminação por nitrosaminas contidas em equipamentos, materiais recuperados ou de partida, e o risco de formação desses compostos durante o armazenamento ao longo da sua vida útil por meio de interação com excipiente ou embalagem e da possível degradação (ANVISA, 2024).

**Figura 7.** Propriedades relacionadas à avaliação de risco.



Fonte: ANVISA (2023).

Em casos que o processo de síntese de um IFA apresente risco potencial de formação de nitrosaminas, levando em consideração as condições do uso de reagentes, solventes e intermediários, a ANVISA reforça que pode ser efetuado uma avaliação minuciosa dos processos com intuito de averiguar as possibilidades de eliminação de nitrosaminas decorrentes dos fatores externos.

A partir dessa avaliação, caso haja o domínio dos processos tais quais determinem que o risco da presença esteja acima dos limites permitidos, porém seja negligenciável, a estratégia de mitigação de risco pode ser baseada na opção 4 do Guia Harmonizado ICH M7, utilizando-se apenas do controle do processo sem a inspeção com uso de testes analíticos. Para que se certifique a estratégia, é necessária a formalização da análise de risco, considerando as características da nitrosamina, tais como reatividade química, solubilidade, volatilidade, além dos métodos especificamente determinados para remoção dessas substâncias (ANVISA, 2024).

Ademais, é de suma importância a documentação de todo o processo e fatores considerados pela empresa a disponibilidade de consulta pela ANVISA, além das quantidades estimadas de eliminação das nitrosaminas em cada etapa do procedimento, bem como a condução do purgo pelo profissional qualificado com experiência no processo de síntese do produto farmacêutico, e que detenha os conhecimentos aplicáveis descritos em literatura. Nos casos em que não houver possibilidade de determinação da ausência, ou presença, em situação negligenciável a partir da análise de risco, deverá obrigatoriamente a estratégia de controle incluir testes analíticos no IFA ou nos intermediários isolados (ANVISA, 2024).

## 5.2 TESTES CONFIRMATÓRIOS

A avaliação laboratorial de nitrosaminas, assim como para outras impurezas, demanda de processos analíticos que sejam de mesmo modo sensíveis e seletivos. Sendo assim, é frequentemente necessário a combinação de técnicas analíticas variadas como a separação

cromatográfica somada a identificação e quantificação realizadas por espectrometria de massas (ANVISA, 2024).

Tendo em consideração os inúmeros fatores relacionados à formação desses contaminantes e o portfólio de produtos de uma empresa, uma possível estratégia a se considerar é o desenvolvimento de um método geral e abrangente aplicável tanto aos insumos ativos e excipientes, quanto aos produtos acabados em seus diversos estágios de vida (produção, estudos de estabilidade, entre outros). No entanto, a especificidade de cada produto e as diferentes matrizes envolvidas operam como um obstáculo na viabilidade de se estabelecer um único método aplicável a todos os casos (ANVISA, 2024).

A ANVISA, por meio do Guia 50/2021, ainda destaca que independente da estratégia e das adaptações realizadas, o método adotado para os testes confirmatórios deve cumprir os critérios definidos pela legislação vigente, conforme a RDC nº 166 de 2017, que dispõe sobre validação de métodos analíticos, suas eventuais atualizações, ou o Guia Harmonizado ICH Q2 para validação de procedimentos analíticos (ANVISA, 2024).

A origem da impureza é altamente determinante para a etapa em que será realizado o teste de detecção para nitrosaminas. Como, por exemplo, na necessidade do teste de detecção da impureza no processo de produção do IFA, em que as análises podem ser aplicadas no próprio IFA ou no intermediário, caso a origem seja anterior. Porém, quando a impureza é proveniente do processo de degradação do produto farmacêutico, é recomendado que se analise as amostras que possuem prolongado tempo de prateleira, como por exemplo amostras que foram submetidas ao teste de estabilidade, produtos próximos ao seu prazo de validade, entre outros (ANVISA, 2024).

Desde a descoberta do potencial carcinogênico das nitrosaminas, diversos foram os métodos utilizados para detecção desses contaminantes em uma ampla variedade de matrizes, como em alimentos, cosméticos, medicamentos e recursos ambientais.

Devido a suas características físico-químicas, e, em certos casos, ao seu baixo peso molecular, ao decorrer das metodologias utilizadas para a análise de detecção de nitrosaminas deve ser realizada uma análise minuciosa para diferenciar a presença de *N*-nitrosaminas e outras substâncias. O método de escolha deve garantir a determinação inequívoca de nitrosaminas, e tem de estar em conformidade com as diretrizes reconhecidas (EMA, 2020).

Atualmente, o mais importante método confirmatório para presença dessas impurezas se dá pelo uso de espectrometria de massa (EM) combinado a cromatografia gasosa (CG) ou cromatografia líquida de alta (ou ultra) eficiência [(U)CLAE], que permitem a detecção específica de analitos com base tanto no tempo de retenção e na fragmentação estruturalmente específica. Sendo assim, o uso de CG-EM, CG-EM/EM e CLAE-EM/EM são amplamente utilizados na determinação de compostos *N*-nitrosos em matrizes complexas (RATH e CANAES, 2009; EMA, 2020).

### 5.3 ESTRATÉGIAS DE CÁLCULO PARA ATRIBUIÇÃO DE LIMITES ACEITÁVEIS

As nitrosaminas são agentes genotóxicos com alto potencial carcinogênico, e, por isso, são classificados em um grupo denominado Grupo de Preocupação ou “*Cohort of Concern*”. Esse grupo é composto por substâncias mais nocivas do que a maioria dos compostos mutagênicos, e, portanto, seu limite aceitável não pode ser aplicado baseado no conceito por “Limiar de Preocupação Toxicológica” ou TTC (*Threshold of Toxicological Concern*) estabelecido no Guia ICH M7(R2) de 1,5 µg/dia, visto que a sua ingestão aceitável deve ser de maneira significativamente menor quando comparado a outros compostos (ANVISA, 2024).

Considerando a quantidade de diretrizes e protocolos que atualmente são desenvolvidos para a análise de risco em toda a indústria farmacêutica, e a grande diversidade estrutural dos compostos do grupo *N*-nitroso que podem ser gerados a partir da reação entre um agente

nitrosante e aminas secundárias e terciárias utilizando como meio de reação os insumos e produtos farmacêuticos, é necessário uma abordagem prática e baseada na literatura para determinar os limites de ingestão aceitáveis para essas substâncias em meio aos fármacos (DOBO et al., 2022).

O estabelecimento da ingestão aceitável (AI) para impurezas como as nitrosaminas presentes nesse grupo deve idealmente ser analisado caso-a-caso, utilizando, como exemplo, dados do teor de carcinogenicidade para impurezas estruturalmente semelhantes a essas substâncias. O modelo recomendado pelo Guia 50/2021, que é utilizado pela ANVISA, é denominado de abordagem de categorização da potência carcinogênica (CPCA – *Carcinogenic Potency Categorization Approach*), que utiliza de uma base de dados de *N*-nitrosaminas e de princípios da relação estrutura-atividade (SAR) para determinar o limite de ingestão adequado para presença de uma única nitrosamina. Para uma substância que não possua dados especificados sobre carcinogênese, usa-se uma abordagem conservadora e que represente a melhor evidência disponível no mercado, podendo ser retificada à medida que surgirem novos dados (ANVISA, 2024; SCHLINGEMANN et al., 2022).

Considerando a detecção da presença de múltiplas *N*-nitrosaminas, é possível adotar duas alternativas para estabelecer o limite total dessas impurezas:

Opção 1: a soma de todas as nitrosaminas presentes no produto não deve ultrapassar o limite de aceitação referente à nitrosamina mais potente dentre as presentes.

Opção 2: os limites individuais de cada nitrosamina são ajustados para assegurar que o risco total da exposição a elas não ultrapasse o risco negligenciável (ANVISA, 2024, p. 23).

A opção 2 faz uso de uma abordagem baseada em risco que permita a presença de múltiplas nitrosaminas, desde que o risco total não ultrapasse a razão de 1:100.000, considerada pelo Guia Harmonizado ICH M7(R2) como risco negligenciável para causar carcinomas. Desta forma, se houver necessidade do controle de mais de uma nitrosamina na especificação do IFA ou produto acabado, deve-se definir um limite para a soma dessas substâncias, garantindo que o risco permaneça negligenciável (ANVISA, 2024).

Outro método para se estabelecer limites para ingestão aceitável de compostos *N*-nitrosos é a abordagem LDL (*Less Than Lifetime* - traduzido como “menos que a vida toda”), na qual corresponde ao cálculo para ingestão de impurezas mutagênicas num limite maior, tendo em vista que a duração do tratamento decorra em períodos menores que uma vida toda (ANVISA, 2024).

A abordagem consiste na variação dos limites tendo que o efeito carcinogênico é baseado tanto na dose quanto na duração da exposição, esse conceito é estabelecido na Nota 6 do ICH M7(R2), e se baseia num conceito fundamental da toxicologia estabelecido pela Lei de Haber, que relaciona a concentração da dose e o tempo de tratamento à constância da exposição (ANVISA, 2024).

Portanto, a abordagem LDL se baseia tanto na dose quanto na duração do tratamento, e utiliza um limite estabelecido por valores de TTC presente no ICH M7, tendo sua variação baseada na duração do tratamento (ANVISA, 2024).

A aplicação da abordagem LDL é uma questão discutida internacionalmente entre as agências regulatórias, tendo em visto que, a abordagem carece de evidências científicas robustas e desconsidera outras vias como sendo fontes para contaminação de medicamentos por nitrosaminas, como polifarmácia, exposição alimentar e ambiental, em que a soma vetorial da exposição a essas diversas fontes pode aumentar consideravelmente o risco de carcinogênese. Portanto, a ANVISA assim como outras agências sanitárias, não recomendou essa abordagem como ponto de partida no estabelecimento de limites seguros para ingestão dessas impurezas (ANVISA, 2024).

## 6 IMPACTO NA LEGISLAÇÃO

Após a descoberta da contaminação de impurezas do tipo nitrosaminas em medicamentos do grupo dos bloqueadores dos receptores de angiotensina II no ano de 2018, a ANVISA juntamente a outros órgãos regulatórios, como FDA e EMA, e empresas farmacêuticas, vem monitorando medicamentos pertencentes a essa classe medicamentosa e reportando níveis considerados maléficos a saúde populacional.

Em 17 de maio de 2019, a ANVISA publicou a RDC nº 283 que dispõe sobre a investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II. A resolução determinou que as empresas fabricantes, importadoras e fracionadoras, além das farmácias de manipulação, participassem da investigação e avaliação da presença de *N*-nitrosaminas nos seus produtos, realizando metodologias validadas pelas disposições da RDC nº 166/2017 ou o Guia Harmonizado Q2 do ICH, publicado em 2005 (ANVISA, 2019).

A RDC nº 283 ainda estabeleceu prazo limite para determinação da avaliação de risco da presença de nitrosaminas nos medicamentos, e, apontou que, na eventual detecção no risco da presença de impurezas deste tipo, deve ocorrer a quantificação e qualificação utilizando as metodologias validadas em até 60, 80 ou 120 dias (AGLIO et al., 2022).

Ainda em 2019, a ANVISA detecta a presença da impureza NDMA em lotes do medicamento Ranitidina e estabelece, por meio da RE 3.259/2020, a suspensão da importação, uso e comercialização do insumo farmacêutico. Além da Ranitidina, a ANVISA ainda interrompe 14 processos relacionados a fabricação, importação, distribuição e comercialização de medicamentos contendo os IFAs losartana, valsartana e irbesartana dentro do território nacional (BRASIL, 2020; AGLIO et al., 2022).

No ano de 2020, a ANVISA publicou a Nota Informativa nº 1/2020, recomendando o controle de nitrosaminas por parte das empresas fabricantes de medicamento. A Nota trouxe recomendações aos fabricantes acerca do controle dessas impurezas, seguindo o Guia ICH M7, além de informações sobre o caráter mutagênico da ingestão dessas substâncias e recomendações para continuação do tratamento utilizando os medicamentos do tipo “sartanas” por parte dos pacientes, visto que enfatiza que a interrupção abrupta do tratamento supera o risco associado à continuação com os medicamentos (ANVISA, 2020).

No mesmo ano, a ANVISA lançou o Programa Especial de Monitoramento de Nitrosaminas em Medicamentos com intuito de aprofundar as investigações relacionadas a presença de impurezas do tipo nitrosaminas em IFAs e medicamentos. O programa tinha o objetivo de incentivar as empresas fabricantes a enviarem voluntariamente amostras de seus medicamentos para realização de análises laboratoriais em 9 insumos farmacêuticos diferentes pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade (INCQS/Fiocruz), monitorando a presença e o limite de nitrosaminas em cada amostra.

A ANVISA disponibilizou em julho de 2021, o Guia nº 50 sobre o Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos. Esse documento apresenta recomendações sobre práticas, rotinas e procedimentos apontados como apropriados a adequação de requisitos técnicos e administrativos da agência regulatória, bem como a proteção e manutenção da saúde dos pacientes. O Guia se encontra em sua 4ª versão, disponibilizada em 31 de julho de 2024, e é aperfeiçoado a medida em que novas informações e evidências científicas surgem.

A ANVISA ainda publicou a RDC Nº 677 no dia 28 de abril de 2022, que dispõe sobre as regras para avaliação de risco, execução de testes confirmatórios e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em IFAs e medicamentos de uso humano. A RDC revoga as disposições da RDC Nº 283, e abrange o controle de nitrosaminas em medicamentos que não somente os BRAs, além da incrementação das novas evidências científicas, que estabelecem a

priorização de risco individual a cada fármaco em relação aos fatores que elevariam o risco da formação das impurezas nos produtos farmacêuticos.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As nitrosaminas são impurezas com potencial carcinogênico, podendo ser encontradas em diversas matrizes, como em medicamentos, cosméticos, alimentos, bebidas, na água e em efluentes. Desde sua descoberta, na década de 50, diversas foram as pesquisas desenvolvidas para compreender os fatores de risco para formação dessas impurezas nos produtos farmacêuticos e seus aspectos toxicológicos e mutagênicos na saúde humana.

Apesar de todas as investigações, ainda existem muitas questões a serem resolvidas envolvendo essas substâncias, como as rotas de formação, a determinação dos limites para presença dessas impurezas e os meios para se mitigar a contaminação na cadeia de produção.

Devido a esse fato, o assunto “nitrosaminas” é atual e pertinente, e é fundamental que as indústrias e o cenário regulatório acompanhem as novas evidências científicas para aprimorar suas abordagens, assegurar a qualidade e eficácia dos insumos farmacêuticos, de tal modo que garanta a proteção e manutenção da saúde pública.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, que nos sustentou e nos deu determinação para finalizar esse projeto. A nossas famílias, pelo amor incondicional. Ao nosso trio, que tivemos o prazer de cultivar uma amizade desde o primeiro dia de curso. Ao nosso orientador, Eduardo Cole, por sua paciência, orientação e incentivo ao longo desse processo.

## REFERÊNCIAS

AGLIO, T. DE C.; DINIZ, V.; MATOS, M. F. A. V.; ROSA, P. P. C.; RATH, S. N. Nitrosaminas em medicamentos: um problema atual, uma realidade antiga. **Química Nova**, v. 45, n. 8, p. 959-976, 2022.

ANVISA – 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#:~:text=Objetivo%20C3%A9%20aprofundar%20investiga%C3%A7%C3%B5es%20sobre,f%C3%A1rmacos%20e%20insumos%20farmac%C3%AAuticos%20ativos>. Acesso em: 01 nov. 2024.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia sobre o Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos**. Brasília (DF): guia nº 50/2021, v. 3, 2023.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia sobre o Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos**. Brasília (DF): guia nº 50/2021, v. 4, 2024.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Nota Informativa Nº 01/2020/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA**. Ministério da Saúde – MS. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/arquivos-noticias-anvisa/1088json-file-1#:~:text=A%20investiga%C3%A7%C3%A3o%2>

Oda%20Anvisa%20apontou,controle%20e%20elimina%C3%A7%C3%A3o%20de%20nitrosaminas. Acesso em: 31 mar. 2024.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 166, de 24 de julho de 2017**. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília (DF): 25 jul. 2017.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 283, de 17 de maio de 2019**. Dispõe sobre investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II. Diário Oficial da União, Brasília (DF): 22 mai. 2019.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 677, de 28 de abril de 2022**. Dispõe sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos de uso humano. Diário Oficial da União, Brasília (DF): 04 mai. 2022.

BARNES, J. M.; MAGEE, P. N. Some toxic properties of dimethylnitrosamine. **British Journal of Industrial Medicine**, v. 11, n. 3, p. 167-174, 1954.

BAYNE, A. V.; MISIC, Z.; STEMMLER, R. T.; WITTNER, M.; FRERICHS, M.; BIRD, J. K.; BESHEER, A. N-nitrosamine mitigation with nitrite scavengers in oral pharmaceutical drug products. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 112, n. 7, p. 1794-1800, 2023.

BEARD, J. C.; SWAGER, T. M. An organic chemist's guide to N-nitrosamines: their structure, reactivity, and role as contaminants. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 86, n. 3, p. 2037-2057, 2021.

BRASIL. **Resolução RE nº 3.259, de 26 de agosto de 2020**. Diário Oficial da União, 26 ago. 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-3.259-de-26-de-agosto-de-2020-274384354>. Acesso em: 11 nov. 2024.

CROSS, K. P.; PONTING, D. J. Developing structure-activity relationships for N-nitrosamine activity. **Computational Toxicology (Amsterdam, Netherlands)**, v. 20, n. 100186, 2021.

DAWSON, B.A.; LAWRENCE, R. C. Analysis of Selected Drug Formulations for Volatile Nitrosamines. **Journal of Association of Official Analytical Chemists**, v. 70, n. 3, p. 554-556, 1987.

DOBO, Krista L. et al. Practical and science-based strategy for establishing acceptable intakes for drug product N-nitrosamine impurities. **Chemical Research in Toxicology**, v. 35, n. 3, p. 475-489, 2022.

EMA. EUROPEAN MEDICINE AGENCY. **Nitrosamine impurities in human medicinal products**. Procedure number: EMEA/H/A-5(3)/1490. 2020. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/referral-procedures-human-medicines/nitrosamine-impurities>. Acesso em: 31 mar. 2024.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Procedure under Article 5(3) of Regulation EC (No) 726/2004** – Nitrosamine impurities in human medicinal products. Procedure number: EMA/248364/2019. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review-manufacturing-processes-avoid-presence-nitrosamine-impurities\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review-manufacturing-processes-avoid-presence-nitrosamine-impurities_en.pdf). Acesso em: 20 out. 2024.

FDA. U. S. FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. **Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs**. Fevereiro, 2021, Rev 1. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impuritiesmedications>. Acesso em: 31 mar. 2024.

FDA. U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs**. Setembro, 2024, Rev. 2. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/control-nitrosamine-impurities-human-drugs>. Acesso em: 19 set. 2024.

FDA. U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA announces voluntary recall of several medicines containing valsartan following detection of impurity**. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-voluntary-recall-several-medicines-containing-valsartan-following-detection-impurity>. Acesso em: 18 set. 2024.

HERRMANN, S. S. et al. Dietary exposure to volatile and non-volatile N-nitrosamines from processed meat products in Denmark. **Food and Chemical Toxicology**, v. 80, p. 137-143, 2015.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH harmonised guideline: M7(R1)** – Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. 2017. Disponível em: [https://database.ich.org/sites/default/files/M7\\_R1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf). Acesso em: 13 out. 2024.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH harmonised guideline: Q2(R2)** - Validation of analytical procedures. 2022. Disponível em: [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_Q2-R2\\_Document\\_Step2\\_Guideline\\_2022\\_0324.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2-R2_Document_Step2_Guideline_2022_0324.pdf). Acesso em: 04 nov. 2024.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH Q9: Quality risk management**. 2005. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-guideline-q9-quality-risk-management-step-5-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-guideline-q9-quality-risk-management-step-5-first-version_en.pdf). Acesso em: 30 out. 2024.

LIJINSKY, W.; CONRAD, E.; VAN DE BOGART, R. Carcinogenic Nitrosamines formed by Drug/Nitrite Interactions. **Nature**, v. 239, p. 165-167, 1972.

LÓPEZ-RODRÍGUEZ, Rocío; MCMANUS, James A.; MURPHY, Natasha S.; OTT, Martin A.; BURNS, Michael J. Pathways for N-Nitroso compound formation: secondary amines and beyond. **Organic Process Research & Development**, v. 24, n. 9, p. 1558-1585, 2020.

MACHADO, E. S. **Análise comparativa das metodologias para pesquisa e controle de produtos de degradação em insumos farmacêuticos ativos e produtos sólidos orais de uma indústria estatal farmacêutica de grande porte situada no Rio de Janeiro**. Farmaguinhos – Instituto de Tecnologia em fármacos. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/7708/24.pdf;jsessionid=03CB9911B34CE894ECFCD4B4F881251?sequence=2>. Acesso em: 8 mai. 2024.

MAGEE, P. N.; BARNES, J. M. The production of malignant primary hepatic tumours in the rat by feeding dimethyl nitrosamine. **British Journal of Cancer**, v. 10, p. 114-122, 1956.

RATH, Susanne; CANAES, Larissa S. Contaminação de produtos de higiene e cosméticos por n-nitrosaminas. **Química Nova**, v. 32, n. 8, p. 2159-2168, 2009.

SCHLINGEMANN, Joerg et al. The landscape of potential small and drug substance related nitrosamines in pharmaceuticals. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 112, n. 5, p. 1287-1304, 2023.

TUESUWAN, B.; VONGSUTILERS, V. Nitrosamine contamination in pharmaceuticals: threat, impact, and control. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 110, n. 9, p. 3118-3128, 2021.

TUESUWAN, B.; VONGSUTILERS, V. Current Threat of Nitrosamines in Pharmaceuticals and Scientific Strategies for Risk Mitigation. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 112, n. 5, p. 1192-1209, 2023.

WHO. World Health Organization. **Ingested nitrate and nitrite, and cyanobacterial peptide toxins**. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon: vol. 94, cap. 4.4, p. 279-313, 2010.