

O IMPACTO DAS NITROSAMINAS NO CENÁRIO FARMACÊUTICO: CONTAMINAÇÃO EM MEDICAMENTOS E A AÇÃO DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Data de aceite: 01/08/2024

Layane de Sousa Lima

Samara Oliveira Pinto

Hellen Dinne de Souza do Nascimento

câncer de estômago e intestino. Os registros de contaminação pelas nitrosaminas encontrados e citados nesse artigo datam de 2019 a 2022.

PALAVRAS-CHAVE: Nitrosaminas. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Impureza.

RESUMO: INTRODUÇÃO: A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015, e RDC nº 677, 28 de abril de 2022, impôs limites para a quantidade de impurezas e regras para possíveis recolhimentos de alimentos, bebidas e medicamentos. Portanto, esse trabalho de conclusão de curso tem como objetivo apresentar os medicamentos que já apresentaram contaminação por nitrosaminas, as ações da vigilância sanitária e as possíveis consequências para o consumidor final.

DESENVOLVIMENTO: Nitrosaminas são compostos químicos cancerígenos que possuem a estrutura química $R_2N-N=O$ e são formadas a partir de um grupo nitroso e uma amina, além de possuírem cerca de 28 formas diferentes de estruturação. Desses tipos de impurezas se faz verídico o fato de as mesmas serem carcinogênicas e possíveis responsáveis pela mutação dos genes de DNA, acarretando principalmente

INTRODUÇÃO

Em 2015 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) criou a RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015, que dispõe sobre estudos de degradação na produção e qualificação de medicamentos. O objetivo dos estudos de degradação é detectar a geração de produtos de degradação através da exposição do insumo farmacêutico ativo e produto acabado a condições de estresse. Esses produtos de degradação são chamados de 'impurezas', definidos como: "qualquer componente presente no insumo farmacêutico ou no produto terminado que não seja o insumo farmacêutico ativo nem o(s) excipiente(s)"¹.

Em junho de 2022, foi determinada pelo órgão de vigilância sanitária do país a suspensão e recolhimento de lotes de medicamentos contendo o insumo farmacêutico ativo (IFA) losartana. Este IFA é um conhecido antagonista dos receptores da angiotensina II (anti-hipertensivo) e sua suspensão foi devido a evolução de impurezas decorrentes de seu processo produtivo, mais especificamente, o “Azido”².

Porém, o tipo de impureza que vem tomando mais proporção no meio industrial é a nitrosamina, que representa uma classe de compostos que surgem através da ligação de um grupo nitroso (-N=O) com um grupo funcional amina (>N-) secundária, terciária ou quaternária, sendo em sua maioria secundárias e terciárias. Dentre esses compostos estão alguns agentes que possuem características mutagênicas, genotóxicas e potencialmente carcinogênicas em humanos, motivo pela qual foi publicada em 2022 a RDC N° 677 (28 de Abril de 2022), que ‘dispõe sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos de uso humano’^{3,4}.

Este trabalho de revisão bibliográfica tem por objetivo apresentar os problemas que já ocorreram nos medicamentos relacionados a nitrosaminas e mencionar as ações da vigilância sanitária perante esses ocorridos a partir da literatura disponível em bases científicas devidamente conferidas sua veracidade e validade de informações apresentadas, visando contribuir para a elucidação de farmacovigilância a nível industrial e clínico, além de definir como as nitrosaminas afetam a saúde do consumidor final.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica com abordagem qualitativa e quantitativa baseada na análise das informações disponíveis em matérias, artigos e monografias disponibilizados nas bases de dados da plataforma Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, Google Acadêmico, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Agência Nacional de vigilância Sanitária (ANVISA) no período de fevereiro de 2024 a maio de 2024.

Foi usado ao longo da pesquisa uma filtração nas bases de dados, procurando artigos produzidos no período de 2015 - 2024, por autores que declararam nenhum conflito de interesse, além disso, visando uma melhor qualidade de informações, foi verificado o ‘Qualis’ de cada revista (índice que mostra a qualidade dos artigos utilizados) a partir da plataforma Sucupira, onde foram publicados os artigos utilizados.

DESENVOLVIMENTO

Nitrosaminas

Classificadas como impurezas de classe I, as nitrosaminas são compostos que se formam através da ligação de um grupo nitroso (-N=O) — podendo ser compostos como ácido nitroso, óxido nítrico, anidrido nitroso, tetróxido de dinitrogênio — com um grupo funcional amina (>N-), conforme representado na Figura 1 ³.

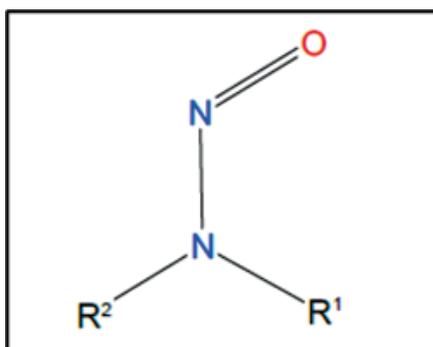


Figura (1): Estrutura geral de Nitrosaminas

Fonte: ANVISA - Guia sobre o Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos.

Geralmente sua formação se dá por aminas secundárias e compostos de amônio quaternário pelo ácido nitroso, que é um composto instável gerado pelo nitrito de sódio em meio ácido. Também pode ocorrer, dependendo das circunstâncias, com uma amina primária ou terciária, apesar de ser um processo mais instável ³.

A constatação da formação de nitrosaminas se deu em 1972, quando Lijinsky *et al* relataram sua possível formação *in vivo* pela ingestão de alimentos ricos em nitrito com IFA (Insumo Farmacêutico Ativo) contendo aminas terciárias. Além disso, foi investigada sua formação *in vitro* em medicamentos incubando insumos farmacêuticos ativos com nitrato de sódio em condições fisiológicas, onde foi determinada a concentração de N-nitrosaminas no meio reacional ⁵.

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os meios que favorecem essa estruturação podem decorrer do processo produtivo, seja pela interação do IFA (Insumo Farmacêutico Ativo) com seus excipientes ou através de seu armazenamento, da degradação do IFA e outros insumos ou por contaminação cruzada entre os processos ³.

Além do processo produtivo, é constatada a formação de nitrosaminas também pode surgir quando há o contato entre IFA e água ou alimento com características suscetíveis que, quando ingerido concomitante com o medicamento, acabam gerando um tipo de nitrosamina ⁶.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

As N-nitrosaminas são conhecidas por serem potencialmente mutagênicas e carcinogênicas, podendo influenciar no desenvolvimento de alguns tipos de câncer. A agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) classifica a maioria das N-nitrosaminas como possíveis agentes carcinogênicos para humanos, o que deixa claro que se torna fundamental a importância do seu conhecimento e controle para análise da segurança e eficácia dos medicamentos para o uso em humanos ⁷.

Com o crescente interesse nos possíveis impactos das N-nitrosaminas no desenvolvimento de câncer em humanos, a IARC realizou várias reuniões a respeito do tema de 1966 a 1991. Com essas reuniões foram discutidas a redução da presença das impurezas no cenário farmacêutico, alimentício e também cosméticos ⁷.

Segundo Letica Satiko, ao longo dos anos Lijinski *et al* aprofundou os estudos sobre as reações de nitrosação em IFA's (Insumos Farmacêuticos Ativos), entre eles a clorfeniramina (um composto anti-histamínico), clorpromazina (um tipo de antipsicótico), metadona (um tipo de opióide), entre outros. Apesar da baixa concentração de NDMA (N-nitrosodietilamina), ainda existe a possibilidade do desenvolvimento do câncer de estômago propício pelo uso prolongado de tais medicações a depender da ativação metabólica submetida ⁷.

A exposição prolongada às nitrosaminas podem causar dano ao material genético, isso acontece devido a alquilação das bases nitrogenadas do DNA (Timina, Citosina, Guanina, Adenina), que atesta para possíveis mutações, deleções ou inserções que acabam comprometendo a integridade do DNA, aumentando a possibilidade de se tornarem células cancerígenas. Isso ocorre porque as N-nitrosaminas têm a capacidade de gerar um cátion de nitrogênio que, se absorvido pelos enterócitos, reagem com o DNA ^{7,8}.

Os medicamentos da classe ARA II (antagonistas dos receptores de angiotensina II) são considerados medicamentos de uso contínuo que tratam condições crônicas principalmente relacionadas à Hipertensão Arterial. Em razão de serem medicamentos de uso habitual, os consumidores ficam expostos ao risco das impurezas por extensos períodos de tempo. O risco principal destas impurezas está diretamente relacionado com a carcinogenicidade das Nitrosaminas, que têm relação direta com o câncer de estômago e intestino ⁷.

Os fármacos que fazem parte dessa classe e que são comercializados no Brasil se resumem a seis, e são eles: Candesartana cilexetila (Blopress[®]), Ibesartana (Aprovel[®]), Losartana potássica (Cozaar[®]), Olmesartana medoxomila (Benicar[®]), Telmisartana (Micardis[®]) e Valsartana (Diovan[®]).

A notoriedade das nitrosaminas nos medicamentos da classe ARA II, iniciou-se com uma falha do controle de impurezas do Insumo Farmacêutico Ativo - IFA do medicamento valsartana fabricada pela empresa Zheijiang Huahai Pharmaceutical em 2018, que foi identificado pela FDA (Food and Drug Administration). Após essa descoberta ocorreram uma série de recalls de medicamentos desta classe ⁷.

Registros de contaminação

Apesar dos estudos da possibilidade de contaminação de nitrosaminas em medicamentos serem realizados há décadas, somente em 2018 se iniciaram as discussões e investigações mais detalhadas, motivadas por sua incidência na valsartana.

A preocupação se deu pois sua presença já era comumente conhecida em alguns alimentos. Até então, era esperada a presença de nitrosaminas somente em alimentos que passam por algum tipo de processo, como carnes curadas, peixe processado, cacau e cerveja. Considera-se também que haja a presença de nitrosaminas em cereais, vegetais processados, leite e produtos lácteos e alimentos fermentados, em conserva e condimentados⁹.

O *recall* proveniente da contaminação da valsartana por NDMA ocorreu em 22 países, porém o Brasil não foi incluído por não possuir o IFA do fabricante em questão. Segundo as divulgações no site da ANVISA, já houveram cerca de 31 ações sanitárias, envolvendo interdições, suspensões e recolhimento de medicamentos no nosso país por incidência de nitrosaminas⁷.

Em proporção mundial, após a incidência em valsartanas, a nitrosamina também foi identificada 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 H2 da histamina), rifampicina (antibiótico macrocíclico, tuberculostático, hansenostático), rifapentina (antibiótico da classe das rifamicinas, tuberculostático) e tartarato de vareniclina (medicamento adjuvante na interrupção do tabagismo)¹⁰.

No Brasil, o primeiro IFA a gerar um alerta por conter nitrosaminas acima do esperado foi a losartana em 2019, mas o caso que tomou maior proporção foi a presença do 'Azido' nesse mesmo IFA, em 2022.

Também em 2019, o IFA Cloridrato de Ranitidina — medicamento utilizado para úlceras e gastrite que tem como mecanismo de ação a inibição da secreção basal reduzindo o volume e conteúdo ácido e de pepsina da secreção — teve sua importação barrada por ter a presença de N-Nitrosaminas do tipo NDMA, detectada após testes em animais provarem a existência deste risco, mesmo em quantidade significativamente pequenas^{16,18}.

A presença de nitrosaminas na Ranitidina originou-se de uma degradação intermolecular que ocorre ao longo do armazenamento do medicamento e é acelerada pela variabilidade de temperatura, o que resulta em maior exposição de dimetilnitrosamina (NDMA) ao consumidor final. Segundo King *et al*, existem também evidências de que esta impureza está de certa forma ligada à morfologia do cristal da molécula¹⁷.

Após tais incidentes, outros IFAs e medicamentos também foram alvos de alertas gerados pela vigilância sanitária brasileira, como descrito na tabela abaixo.

Ano	IFA	Ações imediatas
2019	losartana potássica	recolhimento, suspensão de comercialização e distribuição.
2019	cloridrato de ranitidina	suspensão da comercialização, distribuição, importação e uso.
2019	valsartana	recolhimento voluntário.
2021	cloridrato de metformina	suspensão de uso, comercialização, distribuição e recolhimento voluntário.
2021	losartana potássica + hidroclorotiazida	suspensão de uso, comercialização, distribuição e recolhimento voluntário.
2022	losartana potássica	suspensão da comercialização, distribuição, importação, uso e recolhimento voluntário.

Tabela (1): Tabela elaborada manualmente com base em consultas no site da ANVISA acerca dos alertas que já foram gerados pela incidência de nitrosaminas e azidos.

Até o momento, não há registros comprobatórios de consumidores prejudicados pelo uso de algum desses medicamentos, nem mesmo por ingestão de algum outro com a presença de nitrosaminas. Todos esses recolhimentos se deram por motivos de segurança com base nos alertas gerados pelos respectivos fabricantes.

A única comprovação de dano à saúde gerado por nitrosamina se dá pelo tabagismo, doença crônica resultante da dependência em nicotina. O tabaco de fumo, tabaco mascável e charutos apresentam altos índices de nitrosaminas em todos os seus componentes e também na fumaça, aumentando o risco de câncer pancreático quando consumidos a longo prazo ¹⁵.

A vigilância sanitária

Todo e qualquer medicamento é um produto para promoção da saúde e, desta forma, está submetido às ações regulatórias da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Portanto, seja qual for a irregularidade as fiscalizações determinam, para fins de controle sanitário, se há necessidade de recolhimento ou interdição ¹¹.

Com base nas intercorrências em medicamentos geradas por alguns tipos de nitrosaminas foi necessária a criação de regulamentações técnicas (RDCs) a fim de estabelecer processos regulatórios, práticas e padrões de qualidade para garantir uma melhor segurança dos medicamentos ¹³.

A partir de 4 de dezembro de 2015, entrou em vigência a RDC n° 53 que estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, sendo eles novos, genéricos ou similares ¹. Foram estabelecidos então que os produtos de degradação encontrados deveriam ser avaliados com base nas seguintes informações:

	Dose máxima diária	Limites
Limites de Notificação	≤1g	0,1%
	>1g	0,05%
Limites de Identificação	<1mg	1,0% ou 5µg ATD, o que for menor
	1mg-10mg	0,5% ou 20µg ATD, o que for menor
	>10mg-2g	0,2% ou 2mg ATD, o que for menor
	>2g	0,10%
Limites de Qualificação	<10mg	1,0% ou 50µg ATD, o que for menor
	10mg-100mg	0,5% ou 200µg ATD, o que for menor
	>100mg-2g	0,2% ou 3mg ATD, o que for menor
	>2g	0,15%

Tabela (2): Limites estabelecidos em caso de identificação de produtos de degradação em medicamentos.

Fonte: RDC n° 53 de 2015, Art 9.

Após a mobilização mundial por conta da contaminação da valsartana por NDMA em 2018, foi publicado em 22 de maio de 2019 a RDC n° 283, de 17 de maio de 2019, onde dispõe especialmente sobre a investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II ¹².

Na RDC 283 de 2019 foram estabelecidos os seguintes limites provisórios para NDMA, NDEA e NMBA, impurezas encontradas com maior frequência nessa classe de medicamentos:

IFA	Dose máxima diária (mg)	Ingestão diária permitida de NDMA (ng)	Limite NDMA (ppm)	Ingestão diária permitida de NDEA (ng)	Limite NDEA (ppm)	Ingestão diária permitida de NMBA (ng)	Limite NMBA (ppm)
valsartana	320	96,0	0,300	26,5	0,083	96,0	0,300
losartana	100	96,0	0,960	26,5	0,265	96,0	0,960
irbesartana	300	96,0	0,320	26,5	0,088	96,0	0,320
olmesartana	40	96,0	2,400	26,5	0,663	96,0	2,400
candesartana	32	96,0	3,000	26,5	0,828	96,0	3,000
telmisartana	80	96,0	1,200	26,5	0,331	96,0	1,200

Tabela (3): Limites provisórios das impurezas NDEA, NDMA e NMBA para IFAs antagonistas do receptor de angiotensina II.

Fonte: RDC 283 de 2019, ANEXO.

O desenvolvimento dessas legislações não eliminou totalmente as situações de risco envolvendo esses compostos. Em 2022 a losartana sofreu contaminação por outra impureza conhecida como ‘Azido’, gerado pela substituição de um grupo abandonador por uma molécula de N₃¹⁴.

Em resposta a essa nova contaminação, em 28 de abril de 2022 foi criada a RDC nº 677 que dispõe sobre a avaliação do risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em IFA (Insumo Farmacêutico Ativo) e em medicamentos de uso humano⁴.

Atualmente, através de estudos realizados e de limites já aceitos por outras autoridades regulatórias, a ANVISA estipula valores máximos diários que podem ser consumidos de cada tipo de nitrosamina já identificada, que somam 28 tipos. Esses limites estão disponibilizados no “Guia sobre o Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos”, em sua versão mais atualizada (2023) e são de livre acesso³.

Nitrosaminas (Sigla)	Nomenclatura	CAS	Ingestão Aceitável (ng/dia)
NDMA	dimetilnitrosamina	62-75-9	96,0
NDEA	dietilnitrosamina	55-18-5	26,5
EIPNA	etilisopropilnitrosamina	16339-04-1	26,5
DIPNA	di-isopropilnitrosamina	601-77-4	26,5
NMBA	carboxipropilmetilnitrosamina	61445-55-4	96,0
MeNP	metilnitrosopiperazina	16339-07-4	26,5
NDBA	dibutilnitrosamina	924-16-3	26,5
NMPA	fenilmetilnitrosamina	614-00-6	34,3
NMOR	nitrosomorfolina	59-89-2	127,0
NNV	nitrosoverenicilina	-	37,0
NDPA	dipropilnitrosamina	621-64-7	26,5
NMPH	metilfenidadonitrosamina	55557-03-4	1.300,0
-	nitrosaminaparoxetina	-	1.300,0
NPIP	nitrosaminapiperidina	100-75-4	1.300,0
NDLX	duloxetinanitrosamina	2680527-91-5	100,0
-	fluoxetinanitrosamina	-	100,0
NTTP	trifluormetilтетраidrotriazolnitrosopirazina	-	37,0
NTHP	nitrosaminatetrahidropiridina	55556-92-8	37,0
NMPEA	metilfeniletilnitrosamina	13256-11-6	8,0
NNORT	nitrosaminanortriptilina	55855-42-0	8,0
NNK	butanonapiridinilmetilnitrosamina	64091-91-4	100,0
NDAB	dabigatrananitrosamina	-	18,0
-	nitrosaminarasagilina	2470278-90-9	100,0
-	nitrosaminatansulosina	-	18,0
NDELA	dietanolaminanitrosamina	1116-54-7	1.900,0
NPYR	nitrosaminapirrolidina	930-55-2	1.700,0
NDph	difenilaminanitrosamina	86-30-6	78.000,0
-	ácido mefenamiconitrosamina	-	78.000,0

Tabela (4): limite de ingestão individual e diária para N-nitrosaminas presentes em medicamentos - com base no TD50.

Fonte: ANVISA - Guia nº 50/2021 - versão 3.

CONCLUSÃO

Com base nas decisões tomadas pela ANVISA a respeito da losartana e outros medicamentos com níveis preocupantes de nitrosaminas, é possível entender que as impurezas são um tópico crucial para o desenvolvimento, na eficácia e segurança dos fármacos.

É importante entender que a presença de nitrosaminas não deve alarmar a população em relação ao uso desses medicamentos, pois cada nova ocorrência resulta na criação ou revisão de regulamentações para mitigar esses riscos e assegurar a segurança de seu uso.

Fica claro que tanto a ANVISA quanto os laboratórios fabricantes de medicamentos devem ser mais rigorosos no controle de qualidade e nas medidas de recall. Além disso, os estudos precisam avançar para esclarecer quais tipos de câncer, além do câncer de estômago e intestino, as N-nitrosaminas podem causar. As alterações mutagênicas relatadas nos estudos atuais ainda não elucidam completamente os malefícios para o consumidor final, tornando essencial o desenvolvimento contínuo deste tema.

Portanto, é possível concluir que a disseminação do conhecimento sobre as nitrosaminas é essencial, especialmente para membros da comunidade farmacêutica e outras áreas envolvidas na formulação e controle de medicamentos, já que essas moléculas podem afetar tanto a fabricação de medicamentos quanto a saúde da população.

REFERÊNCIAS

Portal da ANVISA. [RDC 53° de 2015. Art 3, I. – Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3295768/%281%29RDC_53_2015_COMP.pdf/d38f507d-745c-4f6b-a0a6-bd250f2e9892]. Acesso em: 09 Abr. 2024.

Portal da ANVISA. [ANVISA determina recolhimento de lotes de anti-hipertensivo.] - Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-determina-recolhimento-de-lotes-do-anti-hipertensivo-losartana> . Acesso em: 09 Abr. 2024.

Guia sobre o Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos. Guia nº 50/2021– versão 3, de 12/06/2023. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6279847/Guia_50_vers%C3%A3o+3_12+06+23.pdf/fb31d2c8-16cc-4176-9578-bf85d9dea053 . Acesso em: 12 Abr. 2024.

RDC Nº 677, DE 28 DE ABRIL DE 2022. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6279847/RDC_677_2022_.pdf/39723d56-7fd4-4f1a-af2d-218358d67540 . Acesso em: 15 Abr. 2024.

Aglio, Tharcilla de Castro et al. IN-NITROSAMINAS EM MEDICAMENTOS: UM PROBLEMA ATUAL, UMA REALIDADE ANTIGA. Química Nova [online]. 2022, v. 45, n. 08 [Acessado 5 Maio 2024], pp. 959-976. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170894> . Epub 28 Out 2022. ISSN 1678-7064. Acesso em: 20 Abr. 2024

LEMOS, A. L. da S.; MOREIRA, A. de A.; DE SANTIAGO, H. S.; DA SILVA, D. S.; DIAS, L. D. Avanços recentes no conhecimento de N-Nitrosaminas em medicamentos: aspectos regulatórios e analíticos. Brazilian Journal of Health Review, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 23822–23838, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n5-434. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63657> . Acesso em: 10 abr. 2024. Acesso em: 22 abr. 2024.

SEO, Leticia Satiko. [CONTROLE DE IMPUREZAS E INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS: NITROSAMINAS.] Trabalho de conclusão de curso (graduação em química) - Universidade de São Carlos, 2024. Disponível em: <<https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/19394> > . Acesso em: 05 mai. 2024.

SILVEIRA, Mônica Adriana. Nitrosaminas e câncer: efeitos biológicos da carne curada. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em: <<https://bdta.abcd.usp.br/directbitstream/14d04ddb-21ab-41d3-925f-f4b1e95b0f8a/3049624.pdf>> . Acesso em: 22 abr. 2024.

O Globo. Da carne à cerveja: compostos causadores de câncer foram encontrados em alimentos do dia a dia, alerta agência europeia. Disponível em: <<https://oglobo.globo.com/saude/noticia/2023/03/da-carne-a-cerveja-compostos-causadores-de-cancer-foram-encontrados-em-alimentos-do-dia-a-dia-alerta-agencia-europeia.ghtml>>. Acesso em: 13 mai. 2024.

WU, Juliana Yi Dan; ESERIAN, Jaqueline Kalleian; LOMBARDO, Márcia. CONTAMINAÇÃO DE MEDICAMENTOS COM NITROSAMINAS: RISCOS SANITÁRIOS E AÇÕES DE RECOLHIMENTO DE PRODUTOS NO BRASIL. Infarma - Ciências Farmacêuticas, [S.l.], v. 34, n. 3, p. 260-265, sep. 2022. ISSN 2318-9312. Disponível em: <<https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=3003>> . Acesso em: 08 mai. 2024. doi: <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v34.e3.a2022.pp260-265>.

POZZER, Mariana. Recolhimento de medicamentos no mercado brasileiro (2016-2020). Disponível em: <<https://repositorio.ucs.br/xmlui/bitstream/handle/11338/9630/TCC%20Mariana%20Pozzer.pdf?sequence=1&isAllowed=>>> . Acesso em: 14 de mai. de 2024.

Portal da ANVISA. RDC nº 283, DE 17 DE MAIO DE 2019. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-283-de-17-de-maio-de-2019-118357341>> . Acesso em: 14 de mai. de 2024.

PROJURIS. Guia de RDC da Anvisa: principais resoluções do setor de alimentos. Disponível em: <<https://www.projuris.com.br/blog/rdc-anvisa/#:~:text=RDC%2C%20sigla%20para%20Resolu%C3%A7%C3%A3o%20da,serve%C3%A7os%20sob%20regulamenta%C3%A7%C3%A3o%20da%20ag%C3%Aancia>> . Acesso em: 14 de mai. de 2024.

InsilicAll. Organo Azidos, Uma Nova Impureza Em Medicamentos. Disponível em: <<https://insilicall.com/organo-azidos-nova-impureza-medicamentos/#:~:text=Rea%C3%A7%C3%A3o%20de%20forma%C3%A7%C3%A3o%20de%20forma,3%3B%20por%20substitui%C3%A7%C3%A3o%20ou%20cicliza%C3%A7%C3%A3o>> . Acesso em: 14 de mai. de 2024.

Portal da ANVISA. Danos à saúde. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/tabaco/danos-a-saude>> . Acesso em: 17 de maio de 2024.

CLORIDRATO DE RANITIDINA: Comprimido revestido. Responsável técnico Dr. Ivanete Dias. Av Vereador José Diniz, 3465 SP: EUOFARMA S.A, 2018. Disponível em: <<https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2018/05/cloridrato-de-ranitidina-bula-comprimido-profissional-eurofarma.pdf>> . Acesso em: 19 mai. 2024.

Portal da Anvisa. [Guia Sobre o Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos]. Guia nº 50/2021 - Versão 2. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6279847/Guia_50_Nitrosaminas_vers%C3%A3o+2_ap%C3%B3s+CP_final_02.05.2022.pdf/d3b95ee7-e135-4026-b7a1-f2983fb38830> Acesso em: 19 mai. 2024

Portal da anvisa. [Suspensa a Importação do Insumo Farmacêutico Ranitidina] Ano: 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/suspensa-importacao-do-insumo-farmaceutico-ranitidina/#:~:text=Ap%C3%B3s%20a%20detec%C3%A7%C3%A3o%20da%20impureza,Laboratories%20Limited%2C%20localizada%20na%20%C3%8Dndia>> . Acesso em 19 mai. 2024