

### ALERTA SOBRE A CONTAMINAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR NITROSAMINAS



A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou, no dia 20 de setembro de 2019, a suspensão da importação do insumo farmacêutico Cloridrato de Ranitidina, fabricado pela *Saraca Laboratories Limited*, localizada na Índia, devido a sua contaminação por N-nitrosodimetilamina (NDMA), que foi detectada em quantidade acima do limite permitido.

O fármaco Ranitidina é usado por via oral para tratamento de úlcera ativa do estômago ou duodeno, refluxo gastroesofágico e esofagite erosiva diagnosticada endoscopicamente. Também é utilizado nas condições hipersecretórias gastrointestinais e como terapêutica de manutenção para prevenir a recorrência de esofagite erosiva. É um potente antagonista de receptores  $H_2$  da histamina em células parietais, que reduz a secreção ácida gástrica durante o dia e em condições basais noturnas, mesmo quando estimulada por alimentos, insulina, aminoácidos, histamina ou pentagastrina.

Diante do exposto, o Centro de Estudos em Toxicologia da Universidade Federal do Ceará (CETOX - UFC) realizou uma revisão da literatura, com o propósito de contribuir com informações pertinentes sobre este tema.

A N-nitrosodimetilamina, designada pela sigla NDMA, com fórmula molecular  $C_2H_6N_2O$ , é uma substância líquida, amarela, inodora, volátil e facilmente inflamável<sup>[1]</sup>. NDMA é a mais simples das dialquilnitrosaminas, que pertencem ao grupo dos compostos N-nitrosos, caracterizados pelo grupo funcional N-nitroso (-N=N=O), e a família das nitrosaminas que, em adição, possuem um grupo amina na sua estrutura

(-NR<sub>2</sub>, onde o R pode ser um H ou um grupo alquil)<sup>[2]</sup>.

Figura 1. Estrutura química da N-nitrosodimetilamina. Fonte: Rath et al, 2009<sup>[2]</sup>.

N-Nitrosamina	Abreviação	Estrutura Química
N-nitrosodimetilamina	NDMA	

As N-nitrosaminas, consideradas potentes carcinógenos, são formadas espontaneamente durante diferentes processos de fabricação de diversos produtos e, por isso, o ser humano pode entrar em contato com essas substâncias de várias maneiras. Assim, as N-nitrosaminas podem estar presentes em alimentos (peixes, queijos, carnes cruas), bebidas (cerveja)<sup>[1]</sup>, medicamentos, cosméticos<sup>[2]</sup>, detergentes, praguicidas<sup>[3]</sup>, produtos de borracha<sup>[4]</sup>, no cigarro/tabaco e, também, em amostras biológicas (saliva, sangue e tecidos)<sup>[5]</sup> e amostras ambientais (solo, água, efluentes e ar)<sup>[1]</sup>.

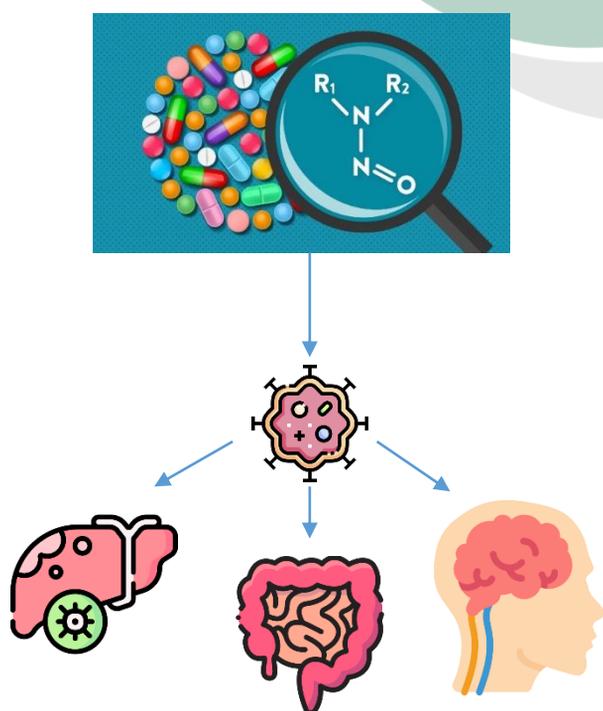
De modo geral, as N-nitrosaminas são estáveis. Todavia, essas substâncias não duram muito no meio ambiente, pois são facilmente degradadas por exposição à luz solar, permanecendo apenas alguns minutos na atmosfera ou alguns meses, caso estejam presentes em solos profundos como no lençol freático.

A NDMA pode ser gerada no estômago durante a digestão de alimentos que contenham alquilaminas. Apesar do consumo de água, alimentos e medicamentos contaminados ser a forma mais frequente de exposição de humanos a essa nitrosamina, ela também pode ser inalada e absorvida pela pele<sup>[2]</sup>. Alguns estudos mostram que

a NDMA é excretada em cerca de 24 horas após a ingestão, podendo ser exalada pelos pulmões ou excretada na urina<sup>[5]</sup>.

No organismo, as nitrosaminas passam por um processo de biotransformação, requerendo ativação metabólica para exercerem sua ação mutagênica e carcinogênica. O processo de metabolização no fígado é catalisado pelo Citocromo P-450<sup>[6]</sup> (principalmente pelo CYP2E1) e dá, ao seu final, origem a um íon diazônico, que alquila sítios nucleofílicos do DNA e RNA, sendo essa etapa fundamental no processo de iniciação do câncer<sup>[2]</sup>.

Efeitos carcinogênicos induzidos pelas nitrosaminas já foram observados em todas as espécies de mamíferos testadas, inclusive o macaco, e estudos *in vitro* sugerem que os compostos N-nitrosos apresentam atividade biológica similar em tecidos humanos e animais. A indução de tumores pode ocorrer em diferentes órgãos, a depender da estrutura química da N-nitrosamina, da dose, da via de exposição e da espécie animal. Embora não existam evidências diretas da incidência de câncer em humanos, como resultado da exposição às N-nitrosaminas, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) estabelece que as nitrosaminas deverão ser consideradas como possíveis agentes carcinogênicos a humanos.<sup>[5, 7]</sup>



Além disso, segundo a Organização Mundial da Saúde, há casos de morte associadas à exposição de NDMA. Duas mortes foram atribuídas à ingestão aguda e uma terceira ao consumo de aproximadamente quatro doses de 250 a 300 mg ao longo de dois anos<sup>[1]</sup>. Falência hepática foi observada em todos os três casos; nos dois, devido exposição aguda, também foi manifestada hemorragia cerebral. Em outros dois casos de morte envolvendo exposição a concentrações desconhecidas de NDMA, hepatoesplenomegalia, distensão abdominal e acúmulo de fluido amarelo na cavidade peritoneal foram observados em um homem antes da sua morte; no outro caso, cirrose hepática foi observada ao ser realizada a autópsia. Em outros casos, de intoxicação não fatal, houveram relatos de icterícia, acúmulo de fluido na cavidade peritoneal, fadiga, dores de cabeça, cólicas abdominais, dores no lado esquerdo do corpo, náusea e vômitos<sup>[1, 8]</sup>.

Ressalta-se que, dentre os efeitos tóxicos atribuídos a NDMA, a maior preocupação é a carcinogenicidade desta substância. No processo de biotransformação dessa N-nitrosamina é gerado o íon metil-diazônio, um agente alquilante capaz de induzir o câncer. A incidência de tumores hepáticos foi observada com doses de NDMA, aproximadamente 0,1 mg/kg por dia, em ratos e a sua genotoxicidade foi atribuída a metilação da base guanina, formando O<sup>6</sup>-metilguanina e N<sup>7</sup>-metilguanina<sup>[5]</sup>.

Devido aos efeitos tóxicos anteriormente descritos, a quantidade de N-nitrosodimetilamina aceita pela Organização Mundial de Saúde em água potável é de 100 ng/L, enquanto no Canadá é de apenas 40 ng/L. Já em medicamentos, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América estabelece a quantidade máxima de 96 ng por cápsula ou comprimido. A farmácia *Valisure*, que identificou o problema e informou ao FDA, declarou a presença de mais de 300.000 ng de NDMA por comprimido de Ranitidina, o que excede em muito, o limite permitido (96 ng) pela FDA<sup>[9]</sup>.

Por isso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recolheu lotes de medicamentos contendo o princípio ativo ranitidina comercializados no Brasil, de forma preventiva, com orientação aos consumidores que estavam sob tratamento com esse medicamento para procurarem um médico ao sentirem alguma reação indesejável. Além disso, enfatizou a importância dos farmacêuticos e médicos orientarem os pacientes a respeito de uma alternativa terapêutica a esse medicamento.

Desde julho de 2018, a ANVISA tem realizado ações para conter a presença de nitrosaminas em medicamentos, em conjunto com a FDA e a *European Medicines Agency* (EMA). Visando a segurança da saúde da população e a qualidade dos produtos consumidos, a ANVISA quer mais rigor no controle das nitrosaminas. Assim, essa agência recomenda fortemente que as empresas reavaliem os métodos de processamento de seus insumos para evitar a rota de síntese que envolve a formação de nitrosaminas, além de realizar testes quando houver o risco de contaminação.

No dia 27 de agosto de 2020, devido à incapacidade de controlar a contaminação dos insumos de Cloridrato de Ranitidina pela N-nitrosodimetilamina (NDMA), a ANVISA publicou a RESOLUÇÃO-RE Nº 3.259/2020 (DOU nº 165, de 26/08/2020, Seção 1, p. 164), que determina a proibição da comercialização, distribuição, fabricação, importação, manipulação e propaganda do cloridrato de ranitidina, de forma definitiva, como medida preventiva<sup>[10]</sup>. Além da ANVISA, outros órgãos como a FDA (Estados Unidos)<sup>[11]</sup> e a EMA (União Europeia)<sup>[12]</sup> também suspenderam os medicamentos que contêm a ranitidina em suas formulações. De acordo com estes órgãos, se algum fabricante conseguir comprovar que o insumo farmacêutico é estável e os níveis de NDMA não se elevam ao passar do tempo, a ranitidina poderá voltar a ser comercializada.

Diante do exposto, o CETOX - UFC seguirá acompanhando a situação da contaminação de insumos farmacêuticos por nitrosaminas, bem como as condutas tomadas pelos órgãos regulatórios para a redução dos riscos de contaminação.

## EQUIPE EDITORIAL:

- **Acadêmicos:**

**Lívia Santiago de Paula**

**Nayara Silva Lima**

**Marcos Melo Félix**

**Larissa Holanda Dantas,**

**Victória da Costa Silva**

- **Orientador(a):**

**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Augusta Drago Ferreira**

**Prof. Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais**

- **Colaboradores:**

**André Drago** – Doutor em Antropologia Social pela Universidade de São Paulo (USP)

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BRASIL ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE Nº 3.259, 26/08/2020. Guia para validação de métodos analíticos - Agosto, 2020.
- 2 -DRUGS.COM. **Zantac Recall: Does Ranitidine Cause Cancer?** Novembro 2019. Disponível em: <https://www.drugs.com/news/zantac-recall-does-ranitidine-cause-cancer-86721.html>. Acesso em: 12 de março, 2020.
- 3 -EMA. E.U. European Medicines Agency. Ranitidine-containing medicinal products. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ranitidine-containing-medicinal-products>. Acesso em: 12 de fevereiro, 2021.
- 4 - EPA. United States Environmental Protection Agency. Technical Fact Sheet - N-nitroso-dimethylamine (NDMA). EPA 505-F-14-005. Office of Solid Waste and Emergency Response (5106P). Janeiro, 2014.
- 5 - FDA. U.S. Food and Drug Administration. Questions and Answers: NDMA impurities in ranitidine (commonly known as Zantac). Answers to questions about NDMA impurities found in ranitidine and FDA's actions to address the issue. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/questions-and-answers-ndma-impurities-ranitidine-commonly-known-zantac>. Acesso em: 12 de fevereiro, 2021.
- 6 - FREUND, Hugo A. CLINICAL MANIFESTATIONS AND STUDIES IN PARENCHYMATOUS HEPATITIS. **Annals Of Internal Medicine**, v. 10, n. 8, p. 1144-1155, 1 fev. 1937. American College of Physicians. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-10-8-1144>.
- 7 - George, J, Rao, KR, Stern, R, Chandrakasan, G. Dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats: the early deposition of collagen. *Toxicology*. 2001;156:129-138.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 8 - IARC. Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 94, p. 325, 2010.
- 9 - Klaassen CD, editor. Casarett & Doull's **Toxicology: The basic science of poisons**. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2019.
- 10 - Liteplo, RG, Meek, ME, Windle, W. Concise International Chemical Assessment Document 38— N-nitrosodimethylamine. Disponível em: <https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad38.pdf>. Acesso em: 12 de março, 2020.
- 11 - Oga, S., Batistuzzo, J. A. **Fundamentos de Toxicologia**. 4ª Edição. São Paulo: Ed. Atheneu, 2014.
- 12 - Rath, Susanne & Canaes, Larissa. Contamination of cosmetics and personal care products by N-nitrosamines. **Química Nova**, v. 32, n. 8, p. 2159-2168, 17 set. 2009.

