Cetox - UFC

Boletim 21

VIGILÂNCIA DA CONTAMINAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR NITROSAMINAS

A contaminação de medicamentos por nitrosaminas foi tema de boletim publicado anteriormente pelo CETOX - UFC. Neste caso, o fármaco envolvido era a ranitidina. Infelizmente, as nitrosaminas voltaram a ser detectadas e, desta vez, em medicamentos que têm a losartana como constituinte ativo.

Diante disso, o CETOX, que vem acompanhando a situação da contaminação de medicamentos por nitrosaminas, traz, no presente boletim, as novidades acerca desses contaminantes, com o propósito de contribuir com informações relevantes nessa temática.

A losartana pertence à classe dos bloqueadores de receptores AT1 de angiotensina II (BRA), a qual é produzida pelos rins (KATZUNG; TREVOR, 2017). O bloqueio da angiotensina II provoca o relaxamento dos vasos sanguíneos, reduzindo, assim, a pressão arterial (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018). Os medicamentos que têm como constituinte os fármacos dessa classe, como a losartana, são indicados como de primeira linha para o tratamento da hipertensão arterial, especialmente em pacientes portadores de diabetes, insuficiência cardíaca ou doença renal crônica (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Comparada aos fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), como o captopril, a losartana é mais aceita pelos pacientes, visto que produz menos efeitos colaterais. Os IECA causam principalmente tosse irritativa, que geralmente se manifesta no início do tratamento. Por esse motivo, a losartana e outros agentes do seu grupo farmacológico são frequentemente utilizados em pacientes que manifestam reações adversas mais intensas devido ao uso de IECA. Embora se apresentem com menor frequência, os efeitos adversos decorrentes do uso de BRAs não estão ausentes, podendo ocorrer na forma de tosse e inchaço na pele. Além disso, o tratamento com esses fármacos não é recomendado em caso de gravidez (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018; KATZUNG; TREVOR, 2017).

Figura 1 – Caixa do medicamento losartana potássica – 50 mg

Fonte: Shutterstock

As N-nitrosaminas, simplesmente denominadas nitrosaminas, são compostos químicos caracterizados pela ligação de um grupo

funcional amina (>N-), cuja fórmula estrutural geral é apresentada a seguir.

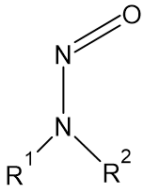


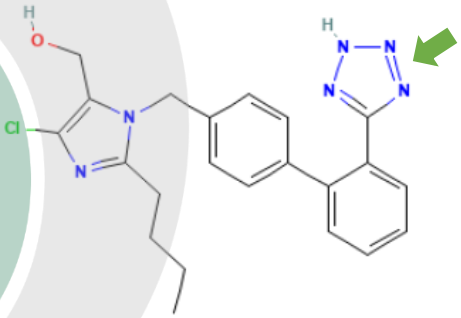
Figura 2 – Fórmula geral das nitrosaminas, onde R1 e R2 são radicais arilo ou alquilo (MIDIO; MARTINS,2000)

A formação de tais compostos se dá principalmente por uma reação de nitrosação entre aminas (secundárias, terciárias ou quaternárias) e o ácido nitroso (sais de nitrito em condições ácidas) (MIDIO; MARTINS, 2000; FDA, 2020). As nitrosaminas podem ser encontradas em baixos níveis na água, em alimentos defumados e grelhados, laticínios e vegetais. A exposição a esses compostos dentro de determinados limites representa baixo risco de agravos à saúde. No entanto, acima de níveis aceitáveis e por longo período, tal exposição pode aumentar o risco da ocorrência de câncer (ANVISA, 2021). Cerca de 80% das N-nitrosaminas conhecidas apresentam carcinogenicidade, cuja potência varia de acordo com sua estrutura. Estão classificadas pela IARC (International Agency for Research on Cancer) nos grupos 2A, formado por agentes provavelmente carcinogênicos para humanos, e grupo 2B, constituído por agentes possivelmente carcinogênicos para humanos (IARC, 1978).

Cabe aqui esclarecer que, para algumas respostas tóxicas, mais notadamente o desenvolvimento de câncer decorrente da exposição a carcinógenos genotóxicos, não existe uma dose associada a risco "zero", embora o risco diminua proporcionalmente com a diminuição da dose liberada na exposição. A existência ou a falta de uma dose limite isenta de risco para agentes carcinógenos tem muitas implicações regulatórias, e é um ponto de considerável controvérsia e pesquisa no campo da avaliação quantitativa de risco associado a esses agentes tóxicos (EATON; GILBERT, 2013).

Com respeito aos bloqueadores de receptores AT1 de angiotensina II (BRAs), também conhecidos como "sartanas", estes, em grande parte, possuem em sua estrutura um tetrazol, denominação dada a um anel heterocíclico de 5 membros, com 4 átomos de nitrogênio e 1 átomo de carbono. Para a formação desse anel, no processo de síntese desses insumos farmacêuticos ativos (IFA), são usados um agente nitrosante (nitrito de sódio) e solventes, que são aminas ou contêm traços de aminas, o que pode possibilitar a formação de nitrosaminas (WHO,2019). Dessa forma, durante a síntese dos BRAs é imprescindível a investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas (ANVISA, 2021).

Figura 3 – Fórmula estrutural da losartana com destaque no anel tetrazol



Fonte: PubChem

O limite de aceitação, ou seja, a ingestão diária permitida para nitrosaminas, irá depender de qual ou quais nitrosaminas está/estão presente(s) nos medicamentos que contêm BRAs como constituinte ativo. Por exemplo, a ingestão aceitável da dimetilnitrosamina (NMDA) é de 96 ng/dia. Entretanto, caso mais de uma nitrosamina seja detectada no produto farmacêutico, os limites podem variar (ANVISA, 2021).

Em 2018, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e outras agências reguladoras internacionais determinaram medidas para o controle de medicamentos do tipo "sartana", como a losartana, após a detecção de nitrosaminas em níveis acima dos permitidos na legislação vigente (ANVISA, 2022).

Em julho de 2018, a Food and Drug Administration (FDA), agência reguladora dos EUA, determinou o recolhimento de lotes de valsartana após a detecção de N-nitrosodimetilamina (NDMA), e, no ano seguinte, também foram recolhidos novos lotes de valsartana, além de lotes de losartana e ibesartana, devido à contaminação por N-nitrosodietilamina (NDEA) (BARRETO, 2019). No mesmo período, alguns lotes de medicamentos genéricos da valsartana, produzidos por uma indústria chinesa, tiveram suas vendas interrompidas na Europa pela Agência Regulatória da Alemanha (Federal Institute for Drugs and Medical Devices - BfArM) e pela Agência de Medicamentos Europeia (European Medicines Agency - EMA) após a detecção de NDMA nos produtos analisados. Uma alteração na cadeia de produção do insumo farmacêutico ativo levou à produção de níveis elevados dessa impureza (ANVISA, 2020).

No ano de 2019, no Brasil, outros medicamentos (nizatidina, ranitidina e metformina) apresentaram as nitrosaminas como contaminantes e, por isso, sua importação, distribuição, comercialização e uso foram interrompidos (ANVISA, 2022). No caso da ranitidina, a suspensão da sua importação pela ANVISA em setembro de 2020, perdura até os dias atuais.

Em 2020, a ANVISA lançou um programa de monitoramento de nitrosaminas denominado “Programa Especial de Monitoramento de Nitrosaminas em Medicamentos”, a fim de detectar a presença dessas impurezas em insumos farmacêuticos ativos (IFA) e em medicamentos, principalmente os da classe das “sartanas” (ANVISA, 2020).

Em março de 2022, o laboratório Sanofi Medley anunciou o recolhimento voluntário de todos os lotes do medicamento losartana potássica, que são apresentados na forma de: losartana potássica 50 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg; losartana potássica 100 mg + hidroclorotiazida 25 mg e losartana potássica tanto de 50 mg quanto de 100 mg. De acordo com a empresa, o recolhimento foi realizado devido a presença de contaminantes mutagênicos, ou seja, substâncias que são capazes de gerar alterações no DNA (CORREIO BRAZILIENSE, 2022), que posteriormente foram denominadas impurezas “azido” pela ANVISA.

Já em abril de 2022, a ANVISA publicou a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 677/2022, a qual trata da avaliação de risco e controle de nitrosaminas com potencial carcinogênico em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos utilizados em humanos, e determina a investigação e análise dos riscos associados à síntese de IFA, produção e armazenamento de medicamentos que possam favorecer a formação de nitrosaminas e outros contaminantes carcinogênicos. Para a regularização dos medicamentos e IFA, as empresas devem ter o registro, a notificação, a carta de adequação de insumos farmacêuticos ativos (CADIFA) ou o cadastro na ANVISA. A análise de risco inclui uma classificação dos produtos das empresas em categorias de risco "muito alto", "alto", "médio", "baixo" e "muito baixo". Após a caracterização do risco, testes confirmatórios devem ser realizados e, se confirmada a presença de nitrosaminas, a empresa que detém o registro deve definir a estratégia de controle da contaminação (BRASIL, 2022).

No início de junho de 2022, o recolhimento da losartana se estendeu à Vitamedic Indústria Farmacêutica LTDA, e a ANVISA, por meio da Resolução-RE nº 1861, de 7 de junho de 2022, determinou o recolhimento voluntário de lotes do medicamento dessa empresa. Ainda, no final do mesmo mês, a ANVISA determinou o recolhimento e a interdição

de lotes de diferentes fabricantes.

Surpreendentemente, em julho de 2022, a ANVISA voltou atrás, e suspendeu o recolhimento e interdição dos lotes de losartana, decisão baseada na divulgação de novos dados disponibilizados pela EMA à ANVISA, os quais indicaram que os limites de segurança, especificamente das impurezas "azido", não tinham sido ultrapassados.

Segundo a Sanofi Medley, o recolhimento comercial da losartana foi estabelecido de forma preventiva e voluntária. A empresa alegou a inexistência de dados para sugerir que a impureza incitou mudança na frequência ou promoção de efeitos adversos relacionados a cânceres, anomalias congênitas ou distúrbios de fertilidade, não havendo, portanto, um risco imediato em relação ao uso desses medicamentos contendo Losartana (G1, 2022).

Cabe aqui esclarecer que o câncer produzido por agentes químicos não é um efeito tóxico imediato. Ao contrário, é tipicamente um efeito retardado, pois existe um longo período de latência, geralmente, de 20 a 30 anos após a exposição inicial, antes de os tumores se apresentarem em humanos (EATON; GILBERT, 2013).

Com respeito aos recolhimentos ocorridos posteriormente, também foram tratados pelas empresas e pela ANVISA como uma medida preventiva e, em nenhum momento, foi recomenda a interrupção do uso do medicamento, sem a supervisão médica. Devido à importância do medicamento na melhora da condição de vida do paciente, a interrupção abrupta do seu uso configura um risco maior do que os possíveis riscos apresentados pela contaminação do produto.

Observou-se que o movimento de recolhimento e interdição e a posterior liberação do referido medicamento pela ANVISA aconteceu de forma rápida. Ademais, a detecção de outros contaminantes, além das nitrosaminas, nos medicamentos que têm as sartanas como constituinte ativo é um fato novo, que instiga a investigação sobre as propriedades tóxicas das impurezas "azido" e o impacto de sua presença nesses medicamentos. As informações obtidas por meio dessa investigação servirão para a elaboração de um novo boletim pelo CETOX.

EQUIPE EDITORIAL

Acadêmicos:
Beatriz Valentim Farias;
Elaine Lima Gomes
Gabriel Ferreira Barbosa;
Gabriel Lúcio Fernandes de Souza;
Gustavo de Oliveira Gomes;
Lívia Santiago de Paula.

Orientação:
Profª Drª Maria Augusta Drago Ferreira
Drª Ana Claudia de Brito Passos

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**. Guia Sobre o Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos**. Guia n°50/2021 – versão 1**,** 2021**.**

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa adota medidas para garantir a segurança de medicamentos do tipo "sartanas" utilizados no Brasil.** 2022. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-esta-adotando-medidas-para-garantir-a-seguranca-de-medicamentos-do-tipo-sartanas-utilizados-no-brasil. Acesso em: 04 ago. 2022.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa lança programa de monitoramento de nitrosaminas. 2020 Disponível em https://bit.ly/3Q0irCy. . Acesso em: 04 ago. 2022.

BARRETO, Clara. Agência americana recolhe novos lotes de losartana. **PEBMED**, 2019. Disponível em: https://pebmed.com.br/agencia-americana-recolhe-novos-lotes-de-losartana/. Acesso em: 04 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 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. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-677-de-28-de-abril-de-2022-397561756 Acesso em: 15 ago. 2022.

BRUNTON, L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMAN, B. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. 1744 p.

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia Básica e Clínica.** 13 ed. Porto Alegre: McGraw Hill Brasil, 2017.

EATON, David L; GILBERT, Steven G. Chapter 02: Principles of Toxicology. *In:* KLAASSEN, C.D. **Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons**. 8ª Ed. New York, 2013. p. 13-48.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some N-nitroso compounds.** Vol 17, 1978. Disponível em: https://publications.iarc.fr/35. Acesso em: 04. ago. 2022.

MEDEIROS, Michel. Recall de remédios: farmacêutica recolhe lotes de losartana. **Correio Braziliense**, 2022. Disponível em: https://www.correiobraziliense.com.br/brasil/2022/03/4990909-recall-de-remedios-farmaceutica-recolhe-lotes-de-losartana.html. Acesso em: 04 ago. 2022.

MIDIO, Antônio Flavio; MARTINS, Deolinda Izumida. **Toxicologia de alimentos**. São Paulo, SP: Varela, 2000. 295 p.

PEIXOTO, Roberto. Losartana da Medley recolhido do mercado: saiba o que deve fazer quem toma o remédio para o coração. **G1**, 2022. Disponível: https://g1.globo.com/saude/noticia/2022/03/11/losartana-da-medley-recolhida-do-mercado-saiba-o-que-deve-fazer-quem-toma-o-remedio-para-o-coracao.ghtml. Acesso em: 04 ago. 2022.

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs. **Guidance for Industry**, 2020.

WHALEN, Karen; FINKEL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. **Farmacologia Ilustrada**. 6ª Ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Information Note Nitrosamine impurities, 2019. Disponível em: https://www.who.int/news/item/20-11-2019-information-note-nitrosamine-impurities#. Acesso em: 04 ago. 2022.