v7.n11.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

NITROSAMINAS EM MEDICAMENTOS: RISCOS CARCINOGÊNICOS E RESPOSTAS REGULATÓRIAS INTERNACIONAIS — UMA REVISÃO INTEGRATIVA

NITROSAMINES IN MEDICINES: CARCINOGENIC RISKS AND INTERNATIONAL REGULATORY RESPONSES — AN INTEGRATIVE REVIEW

NITROSAMINAS EN MEDICAMENTOS: RIESGOS CARCINOGÉNICOS Y RESPUESTAS REGULATORIAS INTERNACIONALES — UNA REVISIÓN INTEGRADORA

Manoel Lucas da Silva[1], Thatyana de Souza Silva[2], Yasmin Carvalho da Rocha Wanderley[3], Danielle Cristine Almeida Silva de Santana[4], Fernando José Malagueño de Santana[5]

e7119484
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i11.9484

PUBLICADO: 11/2026

RESUMO

O controle de N-nitrosaminas (NAs) em medicamentos tornou-se um dos principais desafios regulatórios da indústria farmacêutica após 2018, quando a detecção de N-nitrosodimetilamina na valsartana desencadeou recolhimentos em massa e uma revisão profunda das diretrizes sanitárias globais. Este estudo buscou sintetizar a produção científica sobre os avanços e desafios regulatórios relacionados às NAs, caracterizando a formação dessas impurezas, seus mecanismos carcinogênicos, as classes terapêuticas afetadas e as respostas normativas das agências reguladoras internacionais. Realizou-se uma revisão integrativa com busca nas bases PubMed, LILACS e Web of Science, com os termos *N-nitrosamine*, NDMA, NDEA, NMBA, *regulatory*, *guideline*, FDA, EMA, ICH, ANVISA, *drug*, *pharmaceutical* e *active pharmaceutical ingredient*, combinados pelos operadores booleanos AND e OR, com recorte temporal entre 2018 e 2026. Foram selecionados nove estudos científicos, entre revisões sistemáticas e narrativas, comentários regulatórios e estudos toxicológicos, além de seis documentos normativos recuperados manualmente junto à FDA, EMA, ANVISA, Health Canada e ICH. A análise estrutural *in silico* de mais de 12 mil insumos farmacêuticos ativos (IFAs) identificou que 40,4% apresentam características de potenciais precursores de NAs, ressalvando-se que a presença estrutural de precursores não garante a formação efetiva das impurezas. As respostas regulatórias internacionais avançaram de medidas emergenciais para arcabouços estruturados, fundamentados em limites de ingestão aceitável, avaliação de risco por etapas e métodos analíticos de alta sensibilidade. O equilíbrio entre rigor regulatório e continuidade do abastecimento permanece um desafio, exigindo cooperação internacional, geração de dados toxicológicos e harmonização dos limites aplicáveis às nitrosaminas relacionadas estruturalmente ao insumo farmacêutico ativo (NDSRIs).

PALAVRAS-CHAVE: Nitrosaminas. Carcinógenos. Contaminação de Medicamentos. Legislação de Medicamentos. Gestão de Risco.

ABSTRACT

The control of N-nitrosamines (NAs) in medicines became one of the main regulatory challenges for the pharmaceutical industry after 2018, when the detection of N-nitrosodimethylamine in valsartan triggered mass recalls and a thorough revision of global health guidelines. This study sought to synthesize the scientific literature on regulatory advances and challenges related to NAs, characterizing the formation of these impurities, their carcinogenic mechanisms, the

[1] Centro Universitário Brasileiro (UNIBRA), graduado em Farmácia.
[2] Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), graduada em Farmácia e mestranda em Ciências Farmacêuticas.
[3] Instituto Federal de Pernambuco (IFPE), técnica em Química Industrial; Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), graduanda em Farmácia.
[4] Universidade de São Paulo (USP), doutora em Ciências Farmacêuticas.
[5] Universidade de São Paulo (USP), doutor em Toxicologia.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

therapeutic classes affected and the normative responses of international regulatory agencies. An integrative review was conducted with searches in the PubMed, LILACS and Web of Science databases, using the terms N-nitrosamine, NDMA, NDEA, NMBA, regulatory, guideline, FDA, EMA, ICH, ANVISA, drug, pharmaceutical and active pharmaceutical ingredient, combined with the Boolean operators AND and OR, covering the period from 2018 to 2026. Nine scientific studies were selected, including systematic and narrative reviews, regulatory commentaries and toxicological studies, in addition to six normative documents retrieved manually from FDA, EMA, ANVISA, Health Canada and ICH. An in silico structural analysis of more than 12,000 active pharmaceutical ingredients (APIs) found that 40.4% have characteristics of potential NA precursors, bearing in mind that the structural presence of precursors does not guarantee the actual formation of these impurities. International regulatory responses advanced from emergency measures to structured frameworks based on acceptable intake limits, stepwise risk assessment and high-sensitivity analytical methods. The balance between regulatory stringency and continuity of supply remains a challenge, requiring international cooperation, generation of toxicological data and harmonization of the limits applicable to nitrosamine drug substance-related impurities (NDSRIs).

KEYWORDS: *Nitrosamines. Carcinogens. Drug Contamination. Drug Legislation. Risk Management*.

RESUMEN

El control de N-nitrosaminas (NAs) en medicamentos se convirtió en un desafío regulatorio central para la industria farmacéutica tras 2018, cuando la detección de N-nitrosodimetilamina en valsartán desencadenó retiros masivos y la revisión de las directrices sanitarias globales. Este estudio buscó sintetizar la producción científica sobre los avances y desafíos regulatorios relacionados con las NAs, caracterizando la formación de estas impurezas, sus mecanismos carcinogénicos, las clases terapéuticas afectadas y las respuestas normativas de las agencias reguladoras internacionales. Se realizó una revisión integradora en PubMed, LILACS y Web of Science, con los términos N-nitrosamine, NDMA, NDEA, NMBA, regulatory, guideline, FDA, EMA, ICH, ANVISA, drug, pharmaceutical y active pharmaceutical ingredient, combinados con AND y OR, entre 2018 y 2026. Se incluyeron nueve estudios (revisiones sistemáticas y narrativas, comentarios regulatorios y estudios toxicológicos), además de seis documentos normativos recuperados manualmente de FDA, EMA, ANVISA, Health Canada e ICH. El análisis estructural in silico de más de 12.000 insumos farmacéuticos activos (IFAs) identificó que el 40,4% presenta características de potenciales precursores de NAs, considerando que la presencia estructural de precursores no garantiza la formación efectiva de las impurezas. Las respuestas regulatorias internacionales avanzaron de medidas de emergencia hacia marcos estructurados, basados en límites de ingesta aceptable, evaluación de riesgo por etapas y métodos analíticos de alta sensibilidad. El equilibrio entre rigor regulatorio y continuidad del abastecimiento persiste como desafío, que exige cooperación internacional, generación de datos toxicológicos y armonización de los límites aplicables a las nitrosaminas relacionadas estructuralmente con el principio activo (NDSRIs).

PALABRAS CLAVE: *Nitrosaminas. Carcinógenos. Contaminación de Medicamentos. Legislación sobre Medicamentos. Gestión de Riesgos.*

1. INTRODUÇÃO

As *N*-nitrosaminas (NAs) são compostos orgânicos de elevada preocupação toxicológica (Dantas *et al.*, 2024). A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (*International Agency for*

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Research on Cancer, IARC) classifica diversas NAs como prováveis (Grupo 2A) ou possíveis (Grupo 2B) carcinógenos humanos, incluindo a *N*-nitrosodimetilamina (NDMA) e a *N*-nitrosodietilamina (NDEA), ambas no Grupo 2A (Keire *et al.*, 2022).

A descoberta de NDMA em lotes do anti-hipertensivo valsartana, em julho de 2018, foi um marco histórico na regulação farmacêutica global. O episódio gerou preocupações globais de segurança e uma onda de recolhimentos que se estendeu a outros medicamentos, como ranitidina, metformina e vareniclina. Somente no banco de dados da *Food and Drug Administration* (FDA, Estados Unidos), identificaram-se mais de 1.400 lotes recolhidos em razão de impurezas de NAs, e os recolhimentos ocorreram também em escala internacional. Diante do alcance global e da natureza transversal do problema, autoridades como a FDA, a *European Medicines Agency* (EMA), a *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* (EDQM), a *Health Canada*, a *Health Sciences Authority* (HSA, Singapura), a *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA, Japão) e a *Therapeutic Goods Administration* (TGA, Austrália) passaram a atuar de forma coordenada. Ainda em 2018, um consórcio de agências reguladoras criou o *Nitrosamines International Strategic Group* (NISG), voltado ao compartilhamento de informações, e seu subgrupo técnico, o *Nitrosamines International Technical Working Group* (NITWG), criado no fim de 2020, foi ampliado em 2021 com a adesão de novas autoridades, entre elas a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Dantas *et al.*, 2024). Em resposta, as agências reguladoras revisaram suas diretrizes e publicaram orientações específicas para o controle de NAs. Em paralelo, a detecção de NAs de baixo peso molecular, como a NDMA, impulsionou a indústria farmacêutica a desenvolver novas metodologias analíticas e ferramentas de avaliação de risco (Boetzel *et al.*, 2023). Posteriormente, esse cenário tornou-se ainda mais complexo com a identificação das nitrosaminas relacionadas estruturalmente ao insumo farmacêutico ativo (IFA), denominadas NDSRIs (*nitrosamine drug substance-related impurities*), que representam, atualmente, o principal desafio regulatório da área (Boetzel *et al.*, 2023). Apesar do crescimento expressivo da literatura sobre o tema desde 2018, as revisões disponíveis tendem a abordar aspectos isolados do problema, como a caracterização química das impurezas, o impacto dos recolhimentos por classe terapêutica ou a evolução normativa de uma única jurisdição. A comparação direta entre as respostas regulatórias de diferentes autoridades sanitárias, as divergências nos critérios de derivação dos limites de ingestão aceitável e os desafios específicos relacionados à classificação toxicológica das NDSRIs permanecem pouco sistematizados na literatura, especialmente considerando que os dados de carcinogenicidade para esse grupo de impurezas são escassos e os métodos analíticos dedicados ainda estão em processo de consolidação (Manchuri *et al.*,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2025; Honma, 2025). Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi sintetizar a produção científica sobre os avanços e desafios regulatórios relacionados às NAs em medicamentos, caracterizando a formação dessas impurezas, seus mecanismos carcinogênicos, as classes terapêuticas envolvidas e as respostas normativas das agências reguladoras em âmbito internacional.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura baseada na metodologia descrita por Souza, Silva e Carvalho (2010). A questão norteadora “Como evoluiu o arcabouço regulatório internacional para o controle de NAs em medicamentos a partir de 2018, e quais são os principais desafios técnicos e científicos remanescentes?” foi elaborada com base na estratégia PICo adaptada (População, Interesse e Contexto): P = insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e medicamentos; I = NAs como impurezas mutagênicas e carcinogênicas; Co = regulação farmacêutica, avaliação de risco e controle analítico.

As buscas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS e *Web of Science*, entre agosto e setembro de 2026. Foram utilizados os seguintes termos separados pelos operadores booleanos AND e OR: ((((((n-nitrosamine)) OR (NDMA)) OR (NDEA)) OR (NMBA)) AND ((((((regulatory) OR (*guideline*)) OR (FDA)) OR (EMA)) OR (ICH)) OR (ANVISA))) AND (((((Drug) OR (Drug*)) OR (pharmaceutical)) OR (pharmaceutical*)) OR ("active pharmaceutical ingredient")). Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para garantir a representatividade e a fidedignidade dos resultados. Os critérios de inclusão foram artigos que abordassem especificamente as NAs, incluindo NDSRIs, no contexto farmacêutico, contemplando o arcabouço regulatório e publicações compreendidas entre 2018 e 2026. Por sua vez, os critérios de exclusão foram editoriais e anais de congresso; estudos com foco exclusivo em NAs alimentares, de tabaco ou ambientais, sem relação direta com medicamentos ou IFAs; artigos centrados no desenvolvimento ou validação de um único método analítico isolado, sem contextualização regulatória; relatos de casos clínicos sem contribuição para o arcabouço regulatório ou analítico das NAs; e estudos sobre um único fármaco ou produto sem generalização de achados para o campo regulatório. Não foram aplicados filtros de idioma na busca inicial.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores de forma independente. Na primeira etapa, procedeu-se à triagem por títulos e resumos e, na segunda etapa, à leitura na íntegra dos textos pré-selecionados. Divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso. Os dados foram extraídos por meio de instrumento estruturado

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

contendo: identificação dos autores, periódico, ano de publicação, país, idioma, tipo de estudo, objetivos, metodologia, principais dados obtidos, conclusões e nível de evidência.

Os estudos incluídos foram analisados criticamente quanto ao rigor e às características metodológicas, com o auxílio da plataforma Rayyan, ferramenta online de gerenciamento de revisões sistemáticas e integrativas que apoiou o processo de triagem e seleção dos estudos. Além dos artigos científicos, foram recuperados manualmente documentos normativos das principais autoridades sanitárias internacionais, com acesso entre agosto e setembro de 2026. A seleção considerou apenas os documentos vigentes na data de acesso e diretamente relacionados ao controle de nitrosaminas em IFAs e medicamentos, à avaliação de risco toxicológico ou à derivação de limites de ingestão aceitável. Da ANVISA, foram consultados a RDC nº 677/2022, em seus Capítulos I e II, e o Guia nº 50/2021, versão 4 (vigente desde agosto de 2024), com ênfase nas seções 5 e 8 e no Anexo II, que tratam do gerenciamento de risco e da abordagem CPCA. Do ICH, foi consultado o M7(R2), em vigor desde setembro de 2023, particularmente as seções 3, 7 e 8, relativas aos princípios gerais, caracterização de risco e estratégias de controle.

Da EMA, foi consultado o *Assessment Report* sobre impurezas nitrosamínicas (EMA/369136/2020). Da FDA, foi consultada a *Guidance for Industry*, Revision 2, de setembro de 2024. Da *Health Canada*, foi consultado o documento sobre limites de ingestão aceitável para nitrosaminas em medicamentos, atualizado em 2024. Documentos revogados ou substituídos por versões mais recentes foram excluídos. A classificação do nível de evidência dos estudos seguiu os critérios propostos por Souza, Silva e Carvalho (2010), amplamente utilizados em revisões integrativas na área da saúde. Cabe destacar que hierarquias de evidência concebidas para pesquisas clínicas e intervenções terapêuticas têm aplicabilidade limitada quando o objeto de investigação é de natureza toxicológica e regulatória. Para esse tipo de questão, revisões narrativas, análises descritivas e documentos técnicos de especialistas constituem os delineamentos mais adequados, razão pela qual os níveis 4 e 6 predominaram entre os estudos incluídos.

Cada estudo foi avaliado quanto à sua qualidade metodológica, pertinência temática e aplicabilidade ao contexto técnico-regulatório investigado. Para os estudos classificados no nível 4, verificou-se a adequação do delineamento à questão norteadora, a clareza dos critérios de seleção das fontes de dados regulatórios e a consistência interna dos achados. Para os classificados no nível 6, considerou-se a expertise dos autores, sua vinculação institucional e o grau de alinhamento com as diretrizes regulatórias vigentes à época da publicação. Estudos com limitações metodológicas explícitas foram mantidos na síntese, mas suas contribuições foram

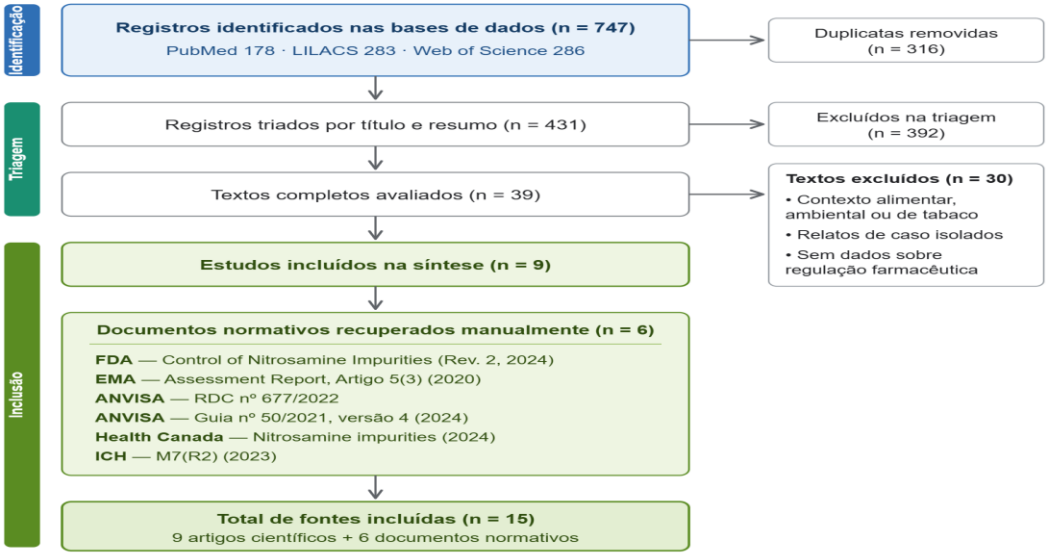
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ponderadas com maior cautela, priorizando-se os pontos de convergência com outros trabalhos ou com documentos normativos como elemento de corroboração. A síntese dos dados foi conduzida de forma descritiva, permitindo identificar padrões, convergências e lacunas entre os estudos selecionados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo de triagem e seleção das publicações nas bases de dados acessadas está descrito no fluxograma abaixo (Figura 1), contendo a descrição das etapas de busca com o quantitativo de registros recuperados em cada uma das bases. Foram considerados os critérios de inclusão e exclusão para os 747 estudos, até chegar ao número final de 9 estudos selecionados para a revisão. Além dos artigos selecionados, foram recuperados manualmente os principais documentos normativos emitidos pela FDA, pela EMA, pela ANVISA e pela *Health Canada*, bem como as diretrizes do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), com o objetivo de compor o processo de discussão desta revisão.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa, contemplando a busca eletrônica nas bases PubMed, LILACS e Web of Science e a recuperação manual dos documentos normativos (FDA, EMA, ANVISA, Health Canada e ICH)



Fonte: elaborado pelos autores (2026).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Os nove estudos incluídos foram publicados entre 2019 e 2025 e estão caracterizados no Quadro 1 quanto à autoria, ao periódico, ao país de origem, à base de dados, ao delineamento e ao nível de evidência (NE).

3.1. Apresentação e caracterização dos estudos

Os estudos concentraram-se em 2023 (n = 3), seguindo-se 2025 (n = 2), com um estudo em cada um dos anos de 2019, 2021, 2022 e 2024, acompanhando a cronologia dos acontecimentos regulatórios. O estudo mais antigo, de Gunasekaran *et al.* (2019), foi publicado cerca de 14 meses após a notificação de NDMA na valsartana, ao passo que os estudos de 2023 a 2025 coincidem com a emergência das NDSRIs e com a revisão da diretriz ICH M7. Quanto à origem, predominaram estudos da Índia (n = 4), seguidos de dois trabalhos multinacionais, um redigido por especialistas de agências reguladoras vinculados ao Nitrosamines International Technical Working Group (NITWG) (Horne *et al.*, 2023) e outro por toxicologistas da indústria farmacêutica (Bercu *et al.*, 2023). A predominância indiana pode se correlacionar com a posição do país como grande produtor de IFAs e de medicamentos genéricos afetados pelos recolhimentos. A maior parte dos registros foi recuperada no PubMed (n = 6), com dois estudos na Web of Science e um na LILACS.

Quanto ao delineamento, detalhado no Quadro 1, predominaram revisões narrativas, acompanhadas de um comentário técnico-regulatório, duas análises descritivas de bases de dados regulatórias de recolhimento, uma avaliação toxicológica para derivação de limites de ingestão aceitável e uma revisão sistemática. Segundo a hierarquia adotada por Souza, Silva e Carvalho (2010), nenhum estudo alcançou os níveis 1 a 3 de evidência. Quatro estudos foram classificados no nível 4, por se basearem em análise descritiva de dados primários ou secundários, e cinco no nível 6, por serem sínteses de caráter não sistemático ou posicionamentos de especialistas. Vikram *et al.* (2024), embora seja a única revisão sistemática, reúne evidências de natureza não experimental. Do mesmo modo, Horne *et al.* (2023), ainda que elaborado por técnicos de agências reguladoras, declara que as opiniões expressas não representam a posição oficial das instituições, não devendo ser interpretado como documento de consenso regulatório.

A predominância de estudos não experimentais é compatível com a natureza tecnológico-regulatória da questão norteadora, embora exija cautela na interpretação e na generalização das conclusões, uma vez que ensaios clínicos não constituem, em geral, o delineamento mais adequado para esse tipo de questão.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Quadro 1. Caracterização dos estudos e documentos normativos incluídos na revisão integrativa (n = 9 artigos + 6 documentos normativos), em ordem cronológica

Referência	Periódico	País	Base	Delineamento (NE)
Gunasekaran *et al.* (2019)	Hypertension	Estados Unidos	PubMed	Análise descritiva de base de dados regulatória da FDA (4)
Bharate (2021)	Journal of Medicinal Chemistry	Índia	PubMed	Perspectiva com análise descritiva de recolhimentos da FDA (4)
Aglio *et al.* (2022)	Química Nova	Brasil	LILACS	Revisão narrativa (6)
Akkaraju *et al.* (2023)	Regulatory Toxicology and Pharmacology	Índia	WoS	Revisão narrativa (6)
Horne *et al.* (2023)	Journal of Pharmaceutical Sciences	Multinacional (agências do NITWG)	PubMed	Comentário técnico-regulatório (6)
Bercu *et al.* (2023)	Regulatory Toxicology and Pharmacology	Multinacional (indústria farmacêutica)	WoS	Avaliação toxicológica de dados de carcinogenicidade em roedores (4)
Vikram *et al.* (2024)	Journal of Pharmaceutical Analysis	Índia	PubMed	Revisão sistemática de evidência não experimental (4)
Manchuri *et al.* (2025)	Medical Gas Research	Índia	PubMed	Revisão narrativa (6)
Honma (2025)	Genes and Environment	Japão	PubMed	Revisão narrativa (6)
ANVISA (2022)	Documento normativo	Brasil	Recuperação manual	Regulamento sanitário
ANVISA (2021, versão 4 atualizada em 2024)	Documento normativo	Brasil	Recuperação manual	Guia regulatório
EMA (2020)	Documento normativo	União Europeia	Recuperação manual	Relatório de avaliação regulatória
FDA (2024)	Documento normativo	Estados Unidos	Recuperação manual	Orientação regulatória (*Guidance*)
Health Canada (2024)	Documento normativo	Canadá	Recuperação manual	Orientação regulatória (*Guidance*)
ICH (2023)	Documento normativo	Internacional	Recuperação manual	Diretriz técnico-regulatória

Fonte: elaborado pelos autores com base nos estudos incluídos e nos documentos regulatórios citados. *FDA, Food and Drug Administration; NE, nível de evidência segundo Souza, Silva e Carvalho (2010): nível 4, estudos descritivos (não experimentais); nível 6, opinião de especialistas. Revisões narrativas e comentários técnicos, por não apresentarem método reprodutível de busca, seleção e avaliação crítica, foram equiparados ao nível 6. NITWG, Nitrosamines International Technical Working Group; WoS, Web of Science.*

A síntese dos objetivos, principais dados obtidos e contribuições de cada estudo para a questão norteadora é apresentada no Quadro 2.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Quadro 2. Síntese dos objetivos, principais achados e contribuição dos estudos incluídos

Referência	Objetivo	Principais dados obtidos	Principais contribuições para a questão norteadora
Gunasekaran *et al.* (2019)	Analisar o status atribuído pela FDA aos produtos com BRA quanto à presença de NAs.	1.111 apresentações analisadas; em agosto de 2019, nenhum produto de losartana, irbesartana, azilsartana ou eprosartana havia sido classificado como livre de NAs; recolhimentos em pelo menos 24 países; recolhimentos restritos a BRAs com anel tetrazol; NAs detectadas em IFAs obtidos por rotas teoricamente incapazes de formá-las.	Dimensão internacional da crise; opacidade da informação regulatória para clínicos; necessidade de mudanças de política.
Bharate (2021)	Analisar criticamente os recolhimentos registrados pela FDA e as fontes de NAs.	Mais de 1.400 lotes recolhidos; sartanas com ~81% a 85,3% dos lotes; losartana ~24%; associações com HCTZ 32%; ranitidina e nizatidina ~1,4%; causa nas sartanas: azida de sódio, nitrito de sódio e DMF na formação do tetrazol; origem da NDMA na metformina LP indefinida; rifamicinas não recolhidas para evitar desabastecimento.	Quantifica o impacto de mercado e associa os recolhimentos a rotas sintéticas específicas.
Aglio *et al.* (2022)	Revisar origem, presença, toxicologia, legislação e métodos analíticos.	Relatos de NAs em medicamentos desde 1972; múltiplas fontes (água, excipientes, solventes, síntese, embalagem e armazenamento); ~25% dos recolhimentos da FDA em 2020 por NAs; trajetória normativa da ANVISA; 255 recolhimentos voluntários no Brasil até janeiro de 2020; preferência por APCI; carência de métodos robustos e acessíveis.	Única fonte com análise detalhada do contexto brasileiro e do histórico anterior a 2018.
Akkaraju *et al.* (2023)	Compilar as fontes relatadas e plausíveis de contaminação por NAs.	Fontes classificadas por etapa (síntese, fabricação e embalagem) e por natureza (intrínsecas e extrínsecas); água, reagentes e solventes, heterociclos sintetizados com azida de sódio, excipientes (nitrito, nitrato, aldeídos e peróxidos), tintas e nitrocelulose; estratégias de mitigação por fonte; literatura até maio de 2021.	Amplia o inventário de riscos para fontes ainda não confirmadas, úteis à avaliação de risco prospectiva.
Horne *et al.* (2023)	Compartilhar a experiência de reguladores do NITWG sobre causas-raiz, fatores de risco e mitigação.	Modelo comum de três etapas; causas-raiz em IFAs, produtos acabados e fontes externas (inclusive artefatos analíticos); 82% de 228 NAs de baixo peso molecular são carcinogênicas em animais; cálculos de purga falharam em alguns processos; confirmação do nitrito de excipientes na metformina.	Sistematização mais abrangente de causas-raiz; recomenda confirmação analítica e abordagem de ciclo de vida.
Bercu *et al.* (2023)	Derivar AIs transparentes para 11 NAs segundo o ICH M7.	AIs de 145 (NDMA), 62 (NDEA) e 129 ng/dia (NMOR) versus 96, 26,5 e 127 ng/dia das agências; NDBA 8.200 versus 26,5 ng/dia; AIs categóricos de 18, 150 ou 1.500 ng/dia para dados insuficientes; padrão de 18 ng/dia para NDSRIs deveria ser revisto.	Evidencia o conservadorismo e a baixa transparência dos AIs oficiais; conflito de interesses declarado.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Referência	Objetivo	Principais dados obtidos	Principais contribuições para a questão norteadora
Vikram *et al.* (2024)	Revisar sistematicamente as implicações toxicológicas, as causas-raiz e a avaliação de risco.	Ativação por CYP450 (α-hidroxilação), formação de íon alquildiazônio e alquilação do DNA; distinção entre instabilidade intrínseca (ranitidina) e contaminação de processo (sartanas e metformina); NDSRIs em vareniclina, propranolol, orfenadrina e quinapril.	Integra toxicologia e causas-raiz; única síntese com método sistemático.
Manchuri *et al.* (2025)	Atualizar as diretrizes regulatórias e os métodos analíticos publicados em 2024.	Revisão 2 da FDA (NAs de baixo peso molecular versus NDSRIs); nova estratégia da Ph. Eur.; primeiros procedimentos oficiais do EDQM para NDSRIs; atualizações de *Health Canada*, TGA e OMS; anúncio do adendo M7 pelo ICH; 26 métodos analíticos de 2024, com predomínio de LC-MS/MS.	Panorama regulatório e analítico mais recente; limitado pela busca em fonte única.
Honma (2025)	Revisar a evolução da diretriz ICH M7.	M7 (2014), R1 (2017; 14 compostos), R2 (2023; mais 7 compostos) e documento de perguntas e respostas (2022); NAs na CoC, sem aplicação do TTC de 1,5 µg/dia; CPCA aceita por EMA, FDA e MHLW como abordagem provisória; plano M7(R3) e novo tópico sobre NAs (2024); exposição dietética e endógena pode exceder os AIs farmacêuticos.	Fundamenta o enquadramento das NAs no ICH M7 e defende equilíbrio entre rigor e benefício à saúde.

Fonte: elaborado pelos autores com base nos estudos incluídos.
AI, ingestão aceitável; APCI, ionização química à pressão atmosférica; BRA, bloqueadores dos receptores de angiotensina II; CoC, coorte de preocupação; CPCA, abordagem de categorização da potência carcinogênica; CYP450, citocromo P450; DMF, N,N-dimetilformamida; EDQM, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; HCTZ, hidroclorotiazida; IFA, insumo farmacêutico ativo; LC-MS/MS, cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial; LP, liberação prolongada; MHLW, Ministry of Health, Labour and Welfare (Japão); NA(s), N-nitrosamina(s); NDBA, N-nitrosodibutilamina; NDEA, N-nitrosodietilamina; NDMA, N-nitrosodimetilamina; NDSRI, impureza de nitrosamina relacionada ao IFA; NMBA, ácido N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico; NMOR, N-nitrosomorfolina; Ph. Eur., Farmacopeia Europeia; TTC, limiar de preocupação toxicológica.

3.2. Química do IFA e causas-raiz no ciclo de vida do medicamento

As NAs, de estrutura geral $R_1R_2N–N=O$, formam-se pela reação de aminas secundárias com agentes nitrosantes (Horne *et al.*, 2023; Akkaraju *et al.*, 2023). Aminas terciárias e sais de amônio quaternário também podem originar NAs por desalquilação nitrosativa, embora cerca de mil vezes mais lentamente, e aldeídos como o formaldeído catalisam a nitrosação mesmo em meio neutro ou básico (Horne *et al.*, 2023). Esse mecanismo de formação é conhecido há décadas, porém o que mudou a partir de 2018 foi a capacidade de quantificar NAs em nível de traço com procedimentos analíticos validados e o reconhecimento de que aminas e agentes nitrosantes podem coexistir, de forma indevida, em praticamente todas as etapas do ciclo de vida do medicamento (Horne *et al.*, 2023; Aglio *et al.*, 2022).

Um exemplo disso foram as consequências advindas da crise das sartanas. Após a expiração da patente da valsartana, fabricantes de genéricos substituíram a azida de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

tributilestanho (reagente químico na etapa de síntese) por azida de sódio na formação do anel tetrazol, o que passou a exigir a destruição do excesso de azida com nitrito de sódio em meio ácido, condição favorável à nitrosação de aminas secundárias, como a dimetilamina proveniente da degradação do solvente N,N-dimetilformamida (DMF) (Bharate, 2021; Akkaraju *et al.*, 2023).

A convergência desses estudos quanto a esse mecanismo é corroborada pelo padrão descrito por Gunasekaran *et al.* (2019), segundo o qual os recolhimentos nos Estados Unidos se restringiram a BRAs que contêm o anel tetrazol, sem afetar telmisartana, eprosartana e azilsartana. O mesmo estudo, porém, registrou a declaração da FDA de que alguns fabricantes detectaram NAs em IFAs produzidos por rotas teoricamente incapazes de formá-las.

Esse achado foi posteriormente atribuído ao uso de solventes, reagentes e catalisadores recuperados, muitas vezes por terceiros, com processos de recuperação compartilhados, e à contaminação cruzada em instalações multiprodutos (Horne *et al.*, 2023; Akkaraju *et al.*, 2023), o que desloca parte da causa-raiz do mecanismo da rota sintética para falhas de qualidade e de conformidade na cadeia de suprimentos envolvida no ciclo de vida dos medicamentos.

Em relação ao produto acabado, Akkaraju *et al.* (2023), cuja busca abrangeu a literatura publicada até maio de 2021, afirmavam que os excipientes ainda não haviam sido implicados em casos confirmados e os tratavam como fonte plausível. Horne *et al.* (2023), por sua vez, relatam que investigações de causa-raiz confirmaram a contribuição do nitrito de excipientes para a NDMA em produtos contendo metformina e identificam nitrito, peróxidos e formaldeído de excipientes, a granulação úmida e a secagem em leito fluidizado como fatores de risco para a nitrosação do próprio IFA. Essa diferença mostra que a compreensão das causas evoluiu e tornou mais urgente a detecção de NAs que se formam predominantemente durante a fabricação ou o armazenamento do medicamento, a partir de IFAs portadores de aminas secundárias e de nitrito presente em nível de traço nos excipientes (Aglio *et al.*, 2022; Horne *et al.*, 2023).

Além disso, Horne *et al.* (2023) chamam a atenção para causas-raiz externas ao medicamento. Um exemplo é a formação artefatual de NAs em estudos de estabilidade conduzidos com soluções saturadas de nitrito de sódio para controle de umidade, em frascos de vidro ou de cromatografia que liberam nitrito e em métodos que empregam alta temperatura ou extração com diclorometano, aspecto pouco explorado nos demais estudos.

Horne *et al.* (2023) observam que o teor de nitrito dos excipientes varia conforme o fornecedor e, dentro de um mesmo fornecedor, entre lotes, o que torna a seleção criteriosa de excipientes e a fixação de limites de nitrito em suas especificações medidas relevantes de mitigação. Os autores apontam ainda que estudos de compatibilidade fármaco-excipiente e de estabilidade acelerada, quando bem delineados, ajudam a identificar riscos de formação de NAs

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

e a orientar a escolha das condições de armazenamento e do sistema de embalagem. O armazenamento é fator reconhecido: Vikram *et al.* (2024) relatam que os níveis de NDMA na ranitidina, tanto no IFA quanto no produto acabado, aumentam com a elevação da temperatura de armazenamento, e descrevem propostas de embalagem com sequestrantes de oxigênio como estratégia de contenção. Akkaraju *et al.* (2023) complementam que os íons nitrito gerados pela degradação térmica da nitrocelulose durante a impressão da embalagem podem migrar pelo material primário e reagir com aminas do produto acabado.

Por fim, os estudos demonstram a transição de uma preocupação centrada no IFA para uma preocupação que abrange também o ciclo de vida do medicamento, no qual água, solventes recuperados, excipientes, operações unitárias, embalagem, condições de armazenamento e o próprio método analítico são potenciais pontos de introdução ou de formação de NAs (Horne *et al.*, 2023; Akkaraju *et al.*, 2023). Esse panorama de causas múltiplas e distribuídas pelo ciclo de vida do medicamento é o que fundamenta, no plano normativo, a abrangência das exigências regulatórias editadas a partir de 2019 (Horne *et al.*, 2023; Aglio *et al.*, 2022).

3.3. Impacto da crise por classe terapêutica

Os dados de recolhimento sistematizados no Quadro 2 mostram que as sartanas responderam pela maior parte dos lotes retirados do mercado norte-americano, com destaque para a losartana, e que o Brasil acompanhou esse movimento (Bharate, 2021; Aglio *et al.*, 2022). A concentração dos recolhimentos nessa classe expressa tanto a gravidade do mecanismo envolvido quanto o fato de ter sido a primeira investigada de forma sistemática.

A partir de 2019, o problema expandiu-se para diferentes classes terapêuticas: antagonistas dos receptores H_2 (ranitidina e nizatidina), biguanidas (metformina de liberação prolongada), inibidores da dipeptidil peptidase-4 (sitagliptina), tiazolidinedionas (pioglitazona), rifamicinas (rifampicina e rifapentina), agonista parcial nicotínico (vareniclina), betabloqueadores (propranolol), inibidores da enzima conversora de angiotensina (quinapril) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina), entre outros (Aglio *et al.*, 2022; Akkaraju *et al.*, 2023; Vikram *et al.*, 2024; Manchuri *et al.*, 2025). Essa expansão é compatível com a estimativa, obtida por análise *in silico* de mais de 12 mil estruturas, de que 40,4% dos IFAs e 29,6% das impurezas de IFAs apresentam características estruturais que os tornam potenciais precursores de NAs (Schlingemann *et al.*, 2023).

Um achado de grande relevância para a saúde pública é que várias das classes afetadas são de uso crônico ou não dispõem de alternativas terapêuticas facilmente intercambiáveis. Esses dados levaram as agências reguladoras a adotar posições que iam além da toxicologia

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

pura. A rifampicina e a rifapentina não foram recolhidas nos Estados Unidos para evitar desabastecimento, e a EMA considerou que o risco de interromper o tratamento da tuberculose superava o risco potencial associado à presença da impureza (Bharate, 2021; Aglio *et al.*, 2022). Esses casos evidenciam que a decisão regulatória sobre NAs não é exclusivamente toxicológica, mas envolve a ponderação entre benefício, risco e abastecimento.

3.4. Aspectos toxicológicos e limites de ingestão aceitável

O principal mecanismo toxicológico das NAs envolve sua ativação metabólica pelo citocromo P450 (CYP450), por meio de α-hidroxilação, que gera um íon alquildiazônio eletrofílico capaz de alquilar o DNA e formar adutos de DNA, potencialmente mutagênicos (Aglio *et al.*, 2022). Horne *et al.* (2023) acrescentaram que esse processo ocorre independentemente da via de administração e que 82% das NAs de baixo peso molecular com dados em animais disponíveis são consideradas carcinogênicas *in vivo*.

Importa destacar, contudo, que a literatura científica aponta as N-nitrosaminas como um grupo quimicamente heterogêneo, com diferenças relevantes quanto à potência carcinogênica, à necessidade de ativação metabólica e à disponibilidade de dados toxicológicos entre seus diferentes membros (Horne *et al.*, 2023). Bercu *et al.* (2023) reforçam esse ponto ao demonstrar que, enquanto substâncias como NDMA e NDEA dispõem de ampla base de dados de carcinogenicidade em roedores, as NDSRIs, por sua maior complexidade estrutural, frequentemente carecem de dados experimentais específicos, o que exige o uso de abordagens preditivas para a derivação de seus limites.

Em modelos animais e em estudos epidemiológicos em humanos, essa carcinogenicidade se manifesta em diferentes órgãos, com a exposição a NAs associada a cânceres gástrico, hepático, esofágico e colorretal (Vikram *et al.*, 2024).

Bercu *et al.* (2023) chamam a atenção para as limitações inerentes à extrapolação desses dados para a exposição humana: os estudos de carcinogenicidade em roedores utilizam, em geral, doses muito superiores às encontradas como impurezas em medicamentos, e diferenças metabólicas entre espécies introduzem incertezas relevantes na transposição dos resultados para o contexto clínico. Vale ressaltar, nesse ponto, que a classificação de uma substância como carcinogênica não equivale à afirmação de que pacientes em uso do medicamento apresentam risco imediato ou clinicamente relevante de desenvolver câncer. O perigo carcinogênico diz respeito à capacidade intrínseca da substância de causar dano ao DNA, ao passo que o risco real depende da concentração da impureza no produto, da dose diária ingerida e do tempo de exposição ao longo da vida. A estimativa desse risco é justamente o que

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

orienta a derivação dos limites de ingestão aceitável, tornando essa distinção indispensável para a interpretação adequada dos dados toxicológicos e das decisões regulatórias (Bercu *et al.*, 2023; Honma, 2025).

No plano internacional, o ICH M7(R2) constitui o pilar técnico-regulatório central para o controle de impurezas mutagênicas em medicamentos, tendo entrado em vigor em 30 de setembro de 2023 (ICH, 2023). A diretriz classifica as impurezas em cinco classes, conforme o potencial mutagênico e carcinogênico e as ações de controle correspondentes, e enquadra as NAs no grupo de preocupação (*cohort of concern* – CoC), reservado a carcinógenos mutagênicos de alta potência. Esse enquadramento implica que o limiar de preocupação toxicológica (*threshold of toxicological concern* – TTC) geral de 1,5 µg/dia não é aplicável a essa classe, exigindo avaliações caso a caso com o limite de ingestão aceitável (*acceptable intake* – AI) derivado de dados específicos de carcinogenicidade ou da relação estrutura-atividade. Essa posição é reforçada pelo Guia nº 50/2021 da ANVISA, que adota os mesmos fundamentos ao se posicionar contra a aplicação do TTC geral e da abordagem de exposição inferior à vida inteira (*less than lifetime* – LTL) para NAs, em consonância com o ICH M7(R2) e com a EMA (ANVISA, 2024).

O AI das NAs, expresso em ng/dia, corresponde à dose diária associada a um risco teórico de câncer de 1 em 100.000 para uma exposição ao longo de toda a vida. Esse limite é calculado por extrapolação linear da dose tumorigênica 50 (*tumorigenic dose 50* – TD_{50}), obtida em estudos de carcinogenicidade em roedores e definida como a dose diária crônica, em mg/kg de peso corporal por dia, capaz de induzir tumores em 50% dos animais que, de outra forma, permaneceriam livres de tumor ao fim de um período padrão de vida, considerando-se um adulto humano de 50 kg (Honma, 2025).

Para NAs sem dados de carcinogenicidade, as agências recorreram inicialmente à analogia estrutural (*read-across*) com a NDMA (96 ng/dia) ou a NDEA (26,5 ng/dia) ou, na ausência de análogo adequado, ao TTC específico de classe de 18 ng/dia, estabelecido de modo a não exceder, com 95% de probabilidade, o risco de 1:100.000 na distribuição de TD_{50} de 45 NAs de baixo peso molecular (Aglio *et al.*, 2022; Bercu *et al.*, 2023; Honma, 2025).

Bercu *et al.* (2023) demonstram que esse procedimento, embora conservador, carece de transparência. Ao reavaliar 11 NAs, os autores obtiveram AIs superiores aos das agências para NDMA (145 versus 96 ng/dia) e NDEA (62 versus 26,5 ng/dia), diferença atribuída ao uso, pelas agências, da média harmônica das TD_{50}, influenciada por estudos de delineamento limitado, em detrimento do estudo mais robusto. O caso mais expressivo foi o da NDBA, para a qual o AI derivado de estudo não incluído no banco de dados da *Lhasa Limited*® foi de 8.200 ng/dia, cerca

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

de 300 vezes superior ao valor de 26,5 ng/dia obtido por analogia com a NDEA. Como diversos AIs foram derivados por analogia com a NDEA, a eventual revisão desse valor teria efeito em cascata sobre outros limites. Os autores argumentam, ainda, que o padrão de 18 ng/dia, derivado de NAs pequenas e facilmente metabolizadas, tende a superestimar a potência das NDSRIs, cuja maior massa molecular frequentemente dificulta a α-hidroxilação, uma das etapas importantes na ativação metabólica das NAs.

Esses achados científicos têm reflexo direto no debate regulatório sobre os limites vigentes (Bercu *et al.*, 2023). O sistema de categorização da potência carcinogênica adotado pela *Health Canada* (2024), conforme sistematizado no *Quadro 3*, demonstra que a harmonização sobre esses limites é incompleta, pois, para a categoria 1, a FDA adota 26,5 ng/dia, enquanto a *Health Canada* adota 18 ng/dia.

No plano normativo, a Health Canada (2024) estrutura a CPCA em cinco categorias de potência carcinogênica prevista, com base na presença ou ausência de grupos ativantes e desativantes da α-hidroxilação na estrutura da NDSRI. Do ponto de vista científico, Honma (2025) reconhece como limitação dessa abordagem o fato de ela se basear em analogias com NAs de baixo peso molecular, cujos dados experimentais podem não refletir adequadamente o comportamento toxicocinético das NDSRIs, que apresentam maior massa molecular e, muitas vezes, menor facilidade de ativação metabólica. Vale registrar que o recurso a modelos computacionais não se restringe à CPCA: para a predição de mutagenicidade, o ICH M7(R2) requer a aplicação de duas metodologias (Q)SAR complementares, uma baseada em regras de especialistas e outra de natureza estatística (Honma, 2025).

Quadro 3. As cinco categorias de potência previstas e limites de ingestão aceitável para N-nitrosaminas, conforme Health Canada (2024)

Potência	AI (ng/dia)	Comentários
1	18	O limite de AI recomendado de 18 ng/dia é igual ao TTC específico de classe para impurezas NAs. As NAs atribuídas a Categoria 1 têm alta potência carcinogênica prevista; contudo, o TTC específico de classe é considerado suficientemente protetor para os pacientes.
2	100	O limite de AI recomendado de 100 ng/dia é representativo de duas NAs potentes e robustamente testadas: NDMA e NNK, com limites de AI recomendados de 96 ng/dia e 100 ng/dia, respectivamente.
3	400	Comparativamente à Categoria 2, as NAs nesta categoria têm menor potência carcinogênica, por exemplo, devido à presença de uma característica estrutural levemente desativante. O limite de AI recomendado reflete uma diminuição de 4 vezes na potência em relação à Categoria 2.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

4	1.500	As NAs atribuídas à Categoria 4 podem ser metabolicamente ativadas por via de α-hidroxilação, porém têm baixa potência carcinogênica prevista. O limite de AI recomendado de 1.500 ng/dia é fixado no TTC conforme ICH M7.
5	1.500	As NAs atribuídas à Categoria 5 não têm previsão de ativação metabólica via α-hidroxilação por impedimento estérico ou ausência de α-hidrogênios. O limite de AI de 1.500 ng/dia é fixado no TTC conforme ICH M7.

Fonte: Health Canada. Guidance on nitrosamine impurities in medications. Ottawa, 2024. (Tradução e adaptação dos autores, 2026).
AI, ingestão aceitável; ICH, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; NAs, N-nitrosaminas; NDMA, N-nitrosodimetilamina; NNK, 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona; TTC, limiar de preocupação toxicológica.

3.5. Evolução e convergência do arcabouço regulatório

A análise cronológica (**Quadro 4**) permite identificar três fases na resposta regulatória. A primeira (2018–2019) foi emergencial e centrada nas sartanas, com alertas, recolhimentos de lotes e adoção de limites provisórios para NDMA, NDEA e NMBA, convertidos em ppm segundo a dose máxima diária de cada IFA (Aglio *et al.*, 2022). A segunda (2019–2022) caracterizou-se pela generalização das exigências regulatórias, período em que as agências passaram a exigir a avaliação de risco de todos os medicamentos com IFAs de síntese química e, posteriormente, de produtos biológicos, segundo um modelo de três etapas, composto por avaliação de risco, testes confirmatórios e atualização do registro, que se tornou comum à maioria das jurisdições (Horne *et al.*, 2023; Bercu *et al.*, 2023; Aglio *et al.*, 2022).

A terceira, a partir de 2023, é marcada pela consolidação técnica e pelo deslocamento do foco para as NDSRIs, com a publicação do ICH M7(R2), a adoção da CPCA, a Revisão 2 da diretriz da FDA, os primeiros procedimentos analíticos oficiais do EDQM e o início da revisão M7(R3) (Manchuri *et al.*, 2025; Honma, 2025).

Um aspecto pouco explorado nos estudos, mas fundamental para interpretar essa evolução, refere-se ao escopo do ICH M7. A diretriz aplica-se principalmente a novos fármacos e produtos em desenvolvimento e, em regra, não alcança medicamentos já comercializados, exceto quando há alterações de rota de síntese, formulação, processo ou indicação (Honma, 2025). As exigências específicas para NAs romperam esse limite ao impor a reavaliação retrospectiva de todo o mercado, o que representa uma mudança na regulação de impurezas mutagênicas e explica a magnitude do esforço exigido de fabricantes e de agências.

No Brasil, a trajetória normativa acompanhou essas fases. A RDC nº 283/2019 dispôs sobre a investigação, o controle e a eliminação de NAs em antagonistas do receptor de angiotensina II, com prazos escalonados para a quantificação, notificação em até 48 h e recolhimento quando excedidos os limites provisórios; a RDC nº 494/2021 fixou 31 de dezembro de 2021 como prazo para a ausência de NAs (< 0,03 ppm) em IFAs dessa classe; em setembro

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

de 2020, foi lançado o Programa Especial de Monitoramento de Nitrosaminas em Medicamentos, com previsão de análise de 460 amostras de nove IFAs; e, em julho de 2021, foi publicada a primeira versão do Guia nº 50/2021 (Aglio *et al.*, 2022). A RDC nº 677/2022 consolidou a avaliação de risco e o controle de NAs em IFAs e medicamentos de uso humano (Horne *et al.*, 2023; ANVISA, 2022), e o Guia nº 50/2021, atualmente em sua versão 4, estrutura o gerenciamento em avaliação de risco, testes confirmatórios e controle para produtos regularizados (ANVISA, 2024).

Apesar da convergência quanto ao modelo de três etapas, existem ainda divergências entre os órgãos reguladores. Os AIs nem sempre coincidem entre agências: a 1-metil-4-nitrosopiperazina (MNP) recebeu 26,5 ng/dia da EMA e 96 ng/dia da *Health Canada*, e a N-nitroso-N-metilanilina (NMPA), 26,5 ng/dia da FDA e 34,3 ng/dia da EMA, conforme o análogo e o banco de TD_{50} utilizados (Bercu *et al.*, 2023; Horne *et al.*, 2023). As medidas adotadas diante de um mesmo achado também variaram. Para a ranitidina, a *Health Canada* recolheu ou suspendeu todos os produtos, enquanto a FDA solicitou inicialmente apenas o recolhimento dos lotes acima do limite (Aglio *et al.*, 2022). As agências também diferem na forma de conduzir o controle e de comunicar os achados. Na Revisão 2 de sua diretriz, a FDA passou a tratar separadamente as NAs de baixo peso molecular e as NDSRIs, com prazos distintos para cada grupo (FDA, 2024). A EMA partiu do procedimento do Artigo 5(3), que estendeu a obrigação de avaliação de risco a todos os medicamentos de uso humano (EMA, 2020). No Brasil, a RDC nº 677/2022 escalonou os prazos conforme a categoria de risco de cada produto, de muito alto a muito baixo, e determinou que, identificada impureza acima do AI, a empresa suspenda de imediato a distribuição e a comercialização dos produtos envolvidos e comunique o fato à ANVISA por peticionamento (ANVISA, 2022). Frente ao risco de desabastecimento, as respostas tampouco foram uniformes. A FDA, por exemplo, autorizou AI temporário de 185 ng/dia para a N-nitrosovareniclina, para evitar a falta do medicamento (Aglio *et al.*, 2022). O Guia nº 50/2021, por sua vez, orienta que as medidas de restrição de mercado levem em conta o risco de desabastecimento, a existência de alternativas terapêuticas e as ações adotadas em outros países (ANVISA, 2024). A harmonização dos AIs, objeto da revisão M7(R3), configura-se, portanto, como o principal desafio regulatório remanescente (Honma, 2025; Manchuri *et al.*, 2025).

Paralelamente ao debate sobre limites, a literatura científica avançou também no desenvolvimento dos métodos analíticos que tornam esse controle viável na prática (Aglio *et al.*, 2022; Manchuri *et al.*, 2025). O controle analítico das NAs em medicamentos tornou-se um dos pilares técnicos da resposta regulatória a partir de 2018, impulsionando o desenvolvimento e a

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

validação de métodos de alta sensibilidade e especificidade. Entre as abordagens mais empregadas pelos laboratórios regulatórios destacam-se a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial (LC-MS/MS) e a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, que permitem a quantificação de NAs em níveis de concentração da ordem de partes por trilhão a partes por bilhão (Aglio *et al.*, 2022). No que diz respeito à fonte de ionização, a ionização química à pressão atmosférica (APCI, *Atmospheric-pressure chemical ionization*) tem sido a mais recomendada para a análise por cromatografia líquida, por possibilitar a determinação simultânea de NAs voláteis e não voláteis e por sofrer menor supressão iônica em comparação à ionização por eletronebulização (ESI, *Electrospray ionization*) (Aglio *et al.*, 2022). Em 2024, foram publicados métodos validados para diferentes classes terapêuticas e IFAs, entre os quais se destacam LC-MS/MS, LC-HRMS, UPLC-ESI-MS, UPLC-ESI-MS/MS, *headspace* acoplado à espectrometria de massas e DART-MS, este último com alta velocidade de análise e preparo mínimo de amostras (Manchuri *et al.*, 2025). Apesar da diversidade de abordagens disponíveis, o grande desafio persiste no preparo de amostras, uma vez que o efeito matriz pode comprometer a determinação dos analitos em concentrações-traço (Aglio *et al.*, 2022). Esse desafio tem duas faces. De um lado, a eliminação de interferentes da matriz e a concentração dos analitos, para as quais Aglio *et al.* (2022) descrevem procedimentos como destilação a vácuo, extração líquido-líquido, extração em fase sólida e microextração em fase sólida. De outro, a possibilidade de o próprio ensaio gerar o analito, uma vez que Horne *et al.* (2023) registram casos em que a NA detectada não provinha da síntese do IFA nem da formulação ou da embalagem, mas das condições do procedimento analítico, como o emprego de temperaturas elevadas, e recomendam cuidado extremo no desenvolvimento desses procedimentos para evitar a formação artefatual de nitrosaminas. A seletividade do método, nesse contexto, deixa de ser apenas um parâmetro de validação e passa a ser condição para distinguir contaminação real de artefato.

Quadro 4. Cronologia das principais ações regulatórias relacionadas às N-nitrosaminas em medicamentos (2018–2024)

Ano	Agência/órgão	Ação regulatória	Ref.
2018	EMA, FDA, *Health Canada* e outras	Notificação de NDMA em lotes de valsartana de um fabricante (jun./jul.); recolhimentos de lotes; criação do NISG.	Horne *et al.* (2023); Aglio *et al.* (2022)
2018–2019	FDA, EMA, EDQM	Limites provisórios para NDMA (96 ng/dia), NDEA (26,5 ng/dia) e NMBA (96 ng/dia) em sartanas; suspensão de CEPs de IFAs de sartanas.	Aglio *et al.* (2022); Gunasekaran *et al.* (2019)
2019	ANVISA	RDC nº 283/2019: investigação, controle e eliminação de NAs em antagonistas do receptor de angiotensina II.	Aglio *et al.* (2022)

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Ano	Agência/órgão	Ação regulatória	Ref.
2019	EMA; *Health Canada*	Solicitação de avaliação de risco de NAs em medicamentos com IFAs de síntese química (EMA, set.; *Health Canada*, out.).	Aglio *et al.* (2022); Horne *et al.* (2023)
2019–2020	Swissmedic, *Health Canada*, ANVISA, EMA	Ranitidina: recolhimento ou suspensão de produtos e do IFA; suspensão na UE confirmada em 2020.	Aglio *et al.* (2022)
2020	EMA	Conclusão do procedimento do Artigo 5(3) do Regulamento (CE) nº 726/2004 (EMA/CHMP/369136/2020), com extensão a todos os medicamentos de uso humano.	Aglio *et al.* (2022); EMA (2020)
2020	FDA	Primeira diretriz "*Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs*" (set.); Revisão 1 em fevereiro de 2021.	Bharate (2021); Horne *et al.* (2023)
2020	ANVISA	Programa Especial de Monitoramento de Nitrosaminas em Medicamentos (set.).	Aglio *et al.* (2022)
2020–2021	*Health Canada*; NISG/NITWG	Extensão da avaliação a biológicos e radiofármacos (dez./2020); criação do NITWG (fim de 2020), com adesão da ANVISA e da OMS em 2021.	Horne *et al.* (2023)
2021	ANVISA	RDC nº 494/2021 (prazo para ausência de NAs em IFAs de sartanas); Guia nº 50/2021, versão 1 (jul.).	Aglio *et al.* (2022)
2021	FDA, EMA, TGA	Recolhimento de vareniclina por N-nitrosovareniclina; AI temporário de 185 ng/dia autorizado pela FDA para mitigar o desabastecimento.	Aglio *et al.* (2022)
2022	ANVISA	RDC nº 677/2022: avaliação de risco e controle de NAs em IFAs e medicamentos de uso humano.	Horne *et al.* (2023); ANVISA (2022)
2022	ICH	Documento de perguntas e respostas do M7 (mai.).	Honma (2025)
2023	ICH	M7(R2) (abr.): adendo com AIs para 21 compostos mutagênicos (14 do R1 e 7 novos).	Honma (2025)
2023	Agências do NITWG (EMA, FDA, *Health Canada* e outras)	Adoção da CPCA para estimativa de AIs de NDSRIs.	Honma (2025)
2024	Ph. Eur./EDQM	Nova estratégia para NAs nas monografias (jan.); primeiros procedimentos analíticos oficiais para NDSRIs (mai.).	Manchuri *et al.* (2025)
2024	ICH	Plano de manutenção M7(R3) (fev.); adoção das NAs como novo tópico em Fukuoka (jun.).	Honma (2025)
2024	*Health Canada*; OMS; TGA	Atualização da diretriz com CPCA e novos AIs (mar.); atualização das BPF para prevenção de NAs (abr.); atualização de AIs (out.).	Manchuri *et al.* (2025); *Health Canada* (2024)
2024	FDA	Revisão 2 da diretriz (set.): distinção entre NAs de baixo peso molecular e NDSRIs, com prazos diferenciados.	Manchuri *et al.* (2025); FDA (2024)
2024	ANVISA	Guia nº 50/2021, versão 4.	ANVISA (2024)

Fonte: elaborado pelos autores com base nos estudos incluídos e nos documentos regulatórios citados.
AI, ingestão aceitável; ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; BPF, boas práticas de fabricação; CEP, certificado de adequação às monografias da Farmacopeia Europeia; CPCA, abordagem de categorização da potência carcinogênica; EDQM, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; ICH, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; IFA, insumo farmacêutico ativo; NA(s), N-nitrosamina(s); NDEA, N-nitrosodietilamina; NDMA, N-nitrosodimetilamina; NDSRI, impureza de nitrosamina relacionada ao IFA; NISG, Nitrosamines International Strategic Group; NITWG, Nitrosamines International Technical Working Group; NMBA, ácido N-nitroso-N-metil-4-

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

aminobutírico; OMS, Organização Mundial da Saúde; Ph. Eur., Farmacopeia Europeia; RDC, Resolução da Diretoria Colegiada; TGA, Therapeutic Goods Administration; UE, União Europeia.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa evidenciou que o controle de NAs em medicamentos deixou de ser uma questão pontual de controle de qualidade para se tornar um desafio sistêmico, que envolve química de processo, formulação, embalagem, toxicologia regulatória e capacidade analítica.

Entre 2018 e 2025, o arcabouço regulatório internacional evoluiu de respostas emergenciais e restritas a uma classe terapêutica para um sistema amplo, fundamentado em avaliação de risco aplicada a todo o mercado, em limites derivados de dados de carcinogenicidade ou de relação estrutura-atividade e em cooperação entre agências. Os desafios remanescentes, contudo, concentram-se nas NDSRIs, cuja formação pode estar relacionada às características do princípio ativo e da formulação, à disponibilidade limitada de dados toxicológicos e à necessidade de métodos analíticos específicos para sua quantificação. Somam-se a esses a harmonização incompleta dos AIs e dos critérios de flexibilização, a incerteza da extrapolação de dados de roedores para humanos e o equilíbrio entre a proteção contra um risco carcinogênico teórico e a continuidade do abastecimento dos medicamentos associados ao risco.

Esta revisão apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação de seus resultados. O número de estudos incluídos foi reduzido, o que decorre dos critérios de inclusão adotados e do caráter recente do tema, e os delineamentos foram heterogêneos, predominando revisões narrativas e documentos de caráter técnico, com apenas uma revisão sistemática e uma avaliação toxicológica entre os trabalhos selecionados. A busca restringiu-se a três bases de dados, de modo que publicações indexadas apenas em outras fontes podem não ter sido recuperadas. Soma-se a isso o fato de parte substancial da síntese apoiar-se em documentos regulatórios sujeitos a revisão periódica, cujos limites e orientações podem ter sido atualizados após o encerramento das buscas, em setembro de 2026.

Com base nos achados sintetizados e na leitura conjunta das evidências científicas e dos documentos normativos, algumas recomendações podem ser formuladas. Para as agências reguladoras, incluindo a ANVISA, destaca-se a necessidade de transparência na derivação dos AIs. Para a indústria, a avaliação de risco deve abranger todo o ciclo de vida, inclusive fornecedores de excipientes, prestadores de serviços de recuperação de solventes e materiais de embalagem, e incorporar a prevenção de NAs desde o desenvolvimento farmacotécnico. Para

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

os laboratórios analíticos, públicos e privados, impõe-se o desenvolvimento e a validação de métodos sensíveis, seletivos e livres de artefatos, com atenção especial às NDSRIs. Já para os profissionais de saúde, os dados indicam que o risco associado às NAs é teórico e dependente da exposição cumulativa, de modo que a interrupção abrupta de tratamentos crônicos, como anti-hipertensivos e antidiabéticos, pode representar risco maior do que a exposição à impureza.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada — RDC 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. Brasília: ANVISA, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-publica-resolucao-sobre-nitrosaminas-em-medicamentos. Acesso em: 15 set. 2026.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Guia sobre o controle de nitrosaminas em insumos farmacêuticos ativos e medicamentos**: Guia nº 50/2021, versão 4. Brasília: ANVISA, 2024. Vigente a partir de 1 ago. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/publicacoes/guia-50-2021-versao-4.pdf. Acesso em: 15 set. 2026.

AGLIO, T. C. *et al.* N-nitrosaminas em medicamentos: um problema atual, uma realidade antiga. **Química Nova**, v. 45, n. 8, p. 959-976, 2022. DOI: https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170894.

AKKARAJU, H. *et al.* A comprehensive review of sources of nitrosamine contamination of pharmaceutical substances and products. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 139, 105355, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105355.

BERCU, J. P. *et al.* Acceptable intakes (AIs) for 11 small molecule N-nitrosamines (NAs). **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 142, 105415, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105415.

BHARATE, S. S. Critical analysis of drug product recalls due to nitrosamine impurities. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, p. 2923-2936, 2021. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c02120.

BOETZEL, R. *et al.* A nitrite excipient database: a useful tool to support N-nitrosamine risk assessments for drug products. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 112, n. 6, p. 1615-1624, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.04.016.

DANTAS, L. M. *et al.* N-nitrosaminas como principal impureza encontrada em medicamentos: uma revisão narrativa. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 1, n. 3, p. 217-226, 2024. DOI: https://doi.org/10.51891/rease.v1i3.13289.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **CHMP assessment report — Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004**: N-nitrosamine impurities in human medicinal products. EMA/369136/2020. Amsterdam: EMA, 2020. Disponível em:

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf. Acesso em: 15 set. 2026.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Control of nitrosamine impurities in human drugs**: guidance for industry. Revision 2. Silver Spring: CDER, 2024. Disponível em: https://www.fda.gov/media/141720/download. Acesso em: 15 set. 2026.

GUNASEKARAN, P. M. *et al.* Current status of angiotensin receptor blocker recalls. **Hypertension**, v. 74, p. 1275-1278, 2019. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13955.

HEALTH CANADA. **Guidance on nitrosamine impurities in medications**. Ottawa: Health Canada, 2024. Disponível em: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/information-health-product/drugs/nitrosamine-impurities/established-acceptable-intake-limits.html. Acesso em: 15 set. 2026.

HONMA, M. Guidelines for the assessment and control of mutagenic impurities in pharmaceuticals. **Genes and Environment**, v. 47, n. 26, 2025. DOI: https://doi.org/10.1186/s41021-025-00349-5.

HORNE, S. *et al.* Regulatory experiences with root causes and risk factors for nitrosamine impurities in pharmaceuticals. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 112, p. 1166-1182, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.12.022.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). **ICH M7(R2)**: guideline on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. Step 5. Genebra: ICH, 2023. Vigente a partir de 30 set. 2023. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M7%28R2%29_Guideline_Step4_2023_0323_0.pdf. Acesso em: 15 set. 2026.

KEIRE, D. A. *et al.* International regulatory collaboration on the analysis of nitrosamines in metformin-containing medicines. **The AAPS Journal**, v. 24, n. 3, art. 56, 2022. DOI: https://doi.org/10.1208/s12248-022-00702-4.

MANCHURI, K. M. *et al.* An update on latest regulatory guidelines and analytical methodologies for N-nitrosamine impurities in pharmaceutical products – 2024. **Medical Gas Research**, v. 15, n. 4, p. 535-543, 2025. DOI: https://doi.org/10.4103/mgr.medgasres-d-24-00124.

SCHLINGEMANN, J. *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. DOI: https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.11.013.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. DOI: https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134.

VIKRAM, H. P. R. *et al.* Nitrosamines crisis in pharmaceuticals – insights on toxicological implications, root causes and risk assessment: a systematic review. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 14, 100919, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpha.2023.12.009.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.