



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA**

JANAÍNA LOPES DOMINGOS

**PROPOSTA DE INSTRUÇÃO DE TRABALHO DE FISCALIZAÇÃO PARA
TRATAMENTO DE DESVIO DA QUALIDADE DE INSUMOS FARMACÊUTICOS
ATIVOS: COM BASE NO CASO DAS “SARTANAS”**

**FORTALEZA
2019**

JANAÍNA LOPES DOMINGOS

**PROPOSTA DE INSTRUÇÃO DE TRABALHO DE FISCALIZAÇÃO PARA
TRATAMENTO DE DESVIO DA QUALIDADE DE INSUMOS FARMACÊUTICOS
ATIVOS: COM BASE NO CASO DAS “SARTANAS”**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como um dos requisitos para obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Gislei Frota Aragão
Coorientadora: Dra. Rosimeire Pereira
Alves da Cruz

**FORTALEZA
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- D716p Domingos, Janaina L..
PROPOSTA DE INSTRUÇÃO DE TRABALHO DE FISCALIZAÇÃO PARA TRATAMENTO DE DESVIO DA QUALIDADE DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS: COM BASE NO CASO DAS "SARTANAS" / Janaina L. Domingos. – 2019.
64 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, Fortaleza, 2019.
Orientação: Prof. Dr. Gislei Frota Aragão.
Coorientação: Prof. Dr. Rosimeire Pereira Alves da Cruz.
1. Controle de Qualidade. 2. Insumos Farmacêuticos. 3. Bloqueadores do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II. 4. Contaminação de Medicamentos. I. Título.
-

CDD-611

JANAÍNA LOPES DOMINGOS

**PROPOSTA DE INSTRUÇÃO DE TRABALHO DE FISCALIZAÇÃO PARA
TRATAMENTO DE DESVIO DA QUALIDADE DE INSUMOS FARMACÊUTICOS
ATIVOS: COM BASE NO CASO DAS “SARTANAS”.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como um dos requisitos para obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica

Aprovado em: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Gislei Frota Aragão
Universidade Estadual do Ceará (UEC)

Profa. Dra. Danielle Macêdo Gaspar
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Catarina Joelma Magalhães Braga
Universidade Estadual do Ceará (UEC)

DEDICATÓRIA

Aos meus pais.

Ao meu tio José Alfredo, ao
meu esposo Kleber e as
minhas filhas Sofia e Nicole.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter guiado meus passos até aqui.

Ao meu esposo Kleber, meu companheiro de todas as horas, por sua paciência, compreensão e apoio.

Aos meus pais, Vera e Adilson, por terem me ensinado o valor da educação, e as minhas irmãs Maíra e Larissa por sempre apoiarem meus planos e projetos.

Ao meu tio José Alfredo, pelo apoio incondicional.

Ao Prof. Dr. Gislei Frota Aragão e a Dra. Rosimeire Pereira Alves da Cruz pela orientação.

As amigas Kellen e Alessandra pelo socorro nos momentos de apuros.

A amiga Lílian pelo auxílio com a pesquisa bibliográfica e pelas ótimas ideias.

Aos colegas da Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos – COPEC/Anvisa, pela oportunidade.

Aos colegas da Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Insumos Farmacêuticos – COINS/Anvisa, pela disposição em ajudar e pelas excelentes ideias.

Aos colegas da Coordenação Estratégica em Ações de Vigilância Sanitária – CEAVS/Anvisa, da Anvisa pela infinita paciência e cooperação.

Ao estagiário Ygor pelo auxílio com os Sistemas de informática.

À Anvisa e a Universidade Federal do Ceará, pela oportunidade concedida.

Por fim, ao povo brasileiro que financiou a realização desse Mestrado.

“Removing known carcinogens needs no justification even though proof of benefit may not be forthcoming for decades.”

“A remoção de conhecidos carcinógenos não precisa de justificativa, mesmo que a prova de benefício possa não vir por décadas”

Nigel Gray e Peter Boyle

RESUMO

Um dos elementos da Missão da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa é “Proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária”, portanto o monitoramento de falhas ou problemas que um medicamento possa causar, é elemento essencial de um sistema de vigilância em saúde. Recentemente, uma série de alertas internacionais relacionados a presença de impurezas da classe das N-nitrosaminas, potencialmente carcinogênicas, em insumos farmacêuticos ativos – IFAs anti-hipertensivos antagonistas de receptor de angiotensina II, obrigou os órgãos sanitários nacionais e internacionais a empreenderem um grande número de medidas de fiscalização em um tempo relativamente pequeno. Os objetivos do estudo foram descrever o histórico de ações de fiscalização realizadas pela Anvisa no caso citado, descrever a formação e a toxicidade das impurezas encontradas no insumo e nos medicamentos e descrever a estrutura e ferramentas da fiscalização de IFAs, discutir a atuação da Anvisa no cenário internacional no caso em questão. A partir dos dados obtidos, foi elaborada uma Instrução de Trabalho – IT para a Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Insumos (COINS) para o tratamento de alertas recorrentes referentes a desvios da qualidade de IFAs, de forma a tornar as ações de fiscalização sanitária mais céleres e antecipatórias conforme as principais autoridades sanitárias internacionais.

Palavras – chave: Controle de Qualidade, Insumos Farmacêuticos, Bloqueadores do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II, Contaminação de Medicamentos

ABSTRACT

One of the elements of the Brazilian Health Regulatory Agency – Anvisa is to “promote the protection of the population’s health by executing sanitary control of the productions marketing and use of products and services subject to health regulation”, therefore the monitoring of failures or problems caused by a medicine is an essential element of a health surveillance system. Recently, a series of international warnings related to the presence of potentially carcinogenic N-nitrosamine class impurities in active pharmaceutical ingredients – API – angiotensin II receptor antagonist antihypertensive, have forced all over the world agencies to undertake a great amount of enforcement measures in a relatively short time. The study’s objectives were to describe the history of inspection actions performed by Anvisa in the case., to describe the impurities’ genesis and toxicity, and describe the structure and tools of the inspection of APIs, discuss Anvisa’s performance int international scenario. Based on the obtained data, a Working Instruction was written for the Anvisa’s Coordination of API Inspection for the treatment of recurrent alerts regarding deviations int the API’s quality, in order to make sanitary inspection actions more effective, prompt and anticipatory as the leading international health authorities.

Key words: Quality Control, Pharmaceutical Raw Material, Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers, Drug Contamination

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Critérios para Classificação do Risco Sanitário.....	21
Quadro 2.	Indicações Terapêuticas dos medicamentos da classe dos antagonistas de receptores de angiotensina II registrados no Brasil.....	26
Quadro 3.	Informações Técnicas do NDMA.....	32
Quadro 4.	Informações Técnicas do NDEA.....	33
Quadro 5.	Informações Técnicas do NDIPA.....	34
Quadro 6.	Informações Técnicas do NMBA.....	35
Quadro 7.	Informações Técnicas do EIPNA.....	35
Quadro 8.	Limites quantitativos provisórios das impurezas NDEA, NDMA e NMBA para os IFAs.....	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estrutura química da valsartana	28
Figura 2.	Estrutura química da losartana.....	28
Figura 3.	Estrutura química da irbesartana.....	28
Figura 4.	Estrutura química da olmesartana.....	28
Figura 5.	Estrutura química da candesartana.....	29
Figura 6.	Estrutura química da telmisartana.....	29
Figura 7.	Estrutura química da azilsartana.....	29
Figura 8.	Estrutura química da eprosartana.....	29
Figura 9.	Estrutura química do anel tetrazol.....	30
Figura 10.	Estrutura química do NDMA.....	32
Figura 11.	Estrutura química do NDEA.....	33
Figura 12.	Estrutura química do NDIPA.....	34
Figura 13.	Estrutura química do NMBA.....	35
Figura 14.	Estrutura química do EIPNA.....	35
Figura 15.	Linha do Tempo – Ações de Fiscalização 2018 a 2019.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AFE – Autorização de Funcionamento de Empresa
- AINTE – Assessoria de Assuntos Internacionais
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- API-*rActive Pharmaceutical Ingredient*
- CG – Cromatografia Gasosa
- COIFA – Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos
- COINS – Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Insumos
- CSEGI – Coordenação de Segurança Institucional
- DEA – dietiletanolamina
- DMA - dimetiletanolamina
- DMF – *Drug Master File* (Arquivo Mestre de Drogas)
- DOU – Diário Oficial da União
- EDQM – *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*
- EAD – Educação a distância
- EIPNA – N- nitrosoetilisopropilamina
- EMA- *European Medicine Agency*
- FDA – *Food and Drug Administration*
- GEFIC – Gerência de Orçamento e Finanças
- GELAS - Gerência de Laboratórios de Saúde Pública
- GIMED – Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos
- GGFIS – Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária
- GGMED – Gerência-Geral de Medicamentos
- IBMP – *Institute of Biomedical and Pharmaceutical Research.*
- ICH – *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registrations of Pharmaceuticals for Human Use*
- IFA – Insumo Farmacêutico Ativo
- IT – Instrução de Trabalho
- LLOD – *Lower Limit Of Detection* (Limite Inferior de Detecção)
- LLOQ - *Lower Limit Of Quantification* (Limite Inferior de Quantificação)
- MGMT - O⁶- metilguanina – DNA-metiltransferase
- N⁷MG - N⁷- metilguanina
- NDEA – N-nitrosodietilamina

NDIPA – N-nitrosodiisopropilamina
NDMA- N-nitrosodimetilamina
NMBA – ácido N-nitroso-N-metila 4 amino butírico
O⁴ET - O⁴ – etildesoxidimidina
O⁶EG - O⁶- etilguanina
O⁶MG - O⁶- metilguanina
PAS – Processo Administrativo Sanitário
POP – Procedimento Operacional Padrão
ppm – partes por milhão.
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
RE – Resolução Específica
RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SCMED – Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SUS – Sistema Único de Saúde
TEA - trietanolamina
TED – Termo de Execução Descentralizada
VISA – Vigilância Sanitária
VLA – valeramida
VLA-DIM – N,N, - dimetilvaleramida

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	<i>Estrutura e ferramentas da fiscalização sanitária de insumos farmacêuticos medicamentos:</i>	17
2	Objetivos	22
2.1	<i>Objetivo geral</i>	22
2.2	<i>Objetivos específicos</i>	22
3	JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA	23
4	MÉTODOS	23
4.1	<i>Elaboração da Instrução de Trabalho</i>	24
4.2	<i>Aspectos éticos:</i>	24
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5.1	<i>Fármacos anti-hipertensivos antagonistas de receptor de angiotensina II: indicações terapêuticas dos medicamentos contendo estes IFAs e formação das n-nitrosaminas e toxicidade:</i>	25
5.1	<i>Histórico: Ações de fiscalização relacionados ao desvio da qualidade presença impurezas em IFAs da classe dos anti-hipertensivos antagonistas de receptor de angiotensina II:</i>	36
5.2	<i>Instrução de Trabalho: Tratamento de alertas internacionais recorrentes referentes a desvios da qualidade de insumos farmacêuticos ativos</i>	48
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
7	CONCLUSÃO	50
	REFERÊNCIAS	52
	APÊNDICE A – Instrução de Trabalho IT-GGFIS-YYYY	60

1 INTRODUÇÃO

A Missão da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa é “*Proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada e integrada no âmbito do Sistema Único de Saúde*”, portanto, o monitoramento de falhas ou problemas que um medicamento possa causar, é elemento essencial de um sistema de vigilância em saúde (BRASIL, 2018).

Para que um medicamento seja registrado na Anvisa, é necessária a apresentação de dados que comprovem sua eficácia, segurança e qualidade. Nesta fase de pré-comercialização, são realizadas várias medidas como a análise rigorosa destes dados e a obrigatoriedade de certificação em boas práticas de fabricação de todas as empresas fabricantes de medicamentos. No entanto, não é possível prever todos os problemas para a saúde que um medicamento possa causar após sua distribuição em escala comercial. Por isso, é necessária a realização de monitoramento contínuo após a entrada do medicamento no mercado. Este monitoramento é conhecido como vigilância pós-comercialização (BRASIL, 2010).

Na vigilância pós-comercialização, quando existem indícios ou evidências de que uma irregularidade possa causar danos à saúde, são adotadas medidas preventivas de interesse sanitário. A finalidade dessas medidas é proteger a saúde dos usuários até que os fatos sejam esclarecidos após a realização de investigação sanitária, de forma a obedecer ao princípio da precaução (BRASIL, 2010).

Recentemente, uma série de alertas internacionais relacionados a segurança de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) da classe dos anti-hipertensivos antagonistas de receptor de angiotensina II, obrigou os órgãos sanitários nacionais e internacionais a empreenderem um grande número de medidas de fiscalização em um tempo relativamente pequeno. Medicamentos dessa classe são utilizados no tratamento da hipertensão arterial, especialmente em populações de alto risco cardiovascular ou com comorbidades. Em um período de cerca de um ano foram proibidas e suspensas, no Brasil, a utilização dos IFAs valsartana, losartana, irbesartana e de compostos intermediários da síntese de valsartana importados, produzidos por pelo menos dez diferentes fábricas situadas em três diferentes países (República Popular da China, México e Índia). Também foi determinado recolhimento, do mercado nacional, de mais de 90 lotes de medicamentos contendo valsartana ou losartana contaminados produzidos por seis indústrias brasileiras. No cenário internacional, até dezembro de 2018, já havia sido determinado o

recolhimento do mercado de 2.300 lotes de medicamentos dessa classe farmacológica, devido a presença de impurezas, pelas autoridades sanitárias da Alemanha, Noruega, Finlândia, Suécia, Hungria, Holanda, Áustria, Irlanda, Bulgária, Itália, Espanha, Portugal, Bélgica, França, Polónia, Croácia, Lituânia, Grécia, Canadá, Bósnia-Herzegovina, Barém e Malta (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016 ; SNODIN, 2019).

Os principais fármacos da classe dos anti-hipertensivos antagonistas dos receptores da angiotensina II, também conhecidos como fármacos antagonistas de receptores AT₁ são losartana, valsartana, irbesartana, olmesartana, candesartana, telmisartana, eprosartana e azilsartana. Por causa do sufixo comum na nomenclatura dos fármacos dessa classe, são também vulgarmente denominados “sartanas”, principalmente nos países de língua inglesa. Os primeiros alertas sanitários emitidos, devido a detecção de impurezas potencialmente carcinogênicas em algum desses IFAs, a série de casos relatada no parágrafo anterior ficou mundialmente conhecida como “Escândalo das sartanas” (HARGREAVES, 2018).

A tendência mundial de medicamentos e insumos farmacêuticos serem produzidos por poucas empresas líderes, de grande porte e com atuação globalizada, faz com que os desvios de qualidade apresentados por esses produtos sejam semelhantes, ou os mesmos, em todas as regiões do planeta. Atualmente, a facilidade de comunicação permite que um alerta de uma autoridade sanitária internacional seja recebido por outra autoridade poucos minutos após emitido. A redução no tempo de determinação e empreendimento de uma medida protetiva de fiscalização, pode evitar a utilização de medicamentos inadequados, de forma a mitigar os possíveis danos que possam causar a saúde dos consumidores (OLIVEIRA, 2006; BRASIL, 2010).

Ainda não é possível avaliar com precisão a extensão dos danos causados pela utilização desses insumos contaminados com N-nitrosaminas. Em um estudo de Coorte publicado em 2018, com população dinamarquesa, compreendendo um período entre 1º de janeiro de 2012 e 30 de junho de 2018, foi avaliado o risco de câncer associado a exposição de medicamentos contendo valsartana possivelmente contaminada com nitrosodimetilamina – NDMA em 5.150 pacientes. Os resultados encontrados não demonstraram um aumento significativo de casos de câncer na população pesquisada. Os autores ressaltaram a possibilidade de o período da pesquisa, de 6 (seis) anos e meio não ter sido suficiente para avaliar os efeitos da utilização da valsartana contaminada em longo prazo (POTTEGARD *et al*, 2018).

Em outro estudo, conduzido pela *European Medicine Agency*, foi realizada uma estimativa do maior risco possível de desenvolvimento de câncer com medicamentos contaminados com as N-nitrosaminas. Os cálculos foram realizados com base na valsartana produzida pela empresa chinesa Zhejiang Huahai, primeiro caso onde as impurezas foram detectadas e que ocorreram em maiores níveis. A conclusão do estudo foi que se 100.000 (cem mil) pacientes tomassem a dose mais alta de valsartana, por 6 (seis) anos, haveria um aumento de 22 (vinte e dois) casos de câncer acima do número de casos esperados, ao longo da vida desses pacientes, apenas por causa da impureza NDMA contida nos medicamentos anti-hipertensivos em questão. Na mesma população de 100.000 (cem mil) pacientes, a incidência do câncer poderia atingir 8 (oito) pacientes acima dos casos esperados, devido a nitrosodimetilamina – NDEA (EMA, 2019).

1.1 Estrutura e ferramentas da fiscalização sanitária de insumos farmacêuticos medicamentos:

A atividade de fiscalização do Sistema Único de Saúde - SUS está fundamentada no Inciso I, Art. 200 da Constituição Federal de 1988, ao qual compete controlar e fiscalizar procedimentos, produtos e substâncias de interesse para a saúde, e na Lei Federal nº 8.080 de 1990 que inclui, em seu Art. 6º o controle e a fiscalização de serviços e produtos de interesse para a saúde no campo de atuação do SUS (BRASIL, 1988; BRASIL, 1990).

Dentre as diversas competências da Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Insumos Farmacêuticos (COINS) da Anvisa estão elencadas:

- promover a fiscalização de insumos farmacêuticos em âmbito nacional; e
- executar, em nível nacional, articulando-se com os níveis estadual, distrital e municipal, as atividades de inspeção sanitária para investigação de desvios da qualidade em empresas que realizem as atividades de extrair, produzir, fabricar, transformar, sintetizar, purificar, fracionar, embalar, reembalar, importar, exportar, armazenar e expedir insumos farmacêuticos (BRASIL, 2016; BRASIL, 1976).

As denúncias de suspeita de desvio da qualidade de um insumo farmacêutico podem chegar a Anvisa por diversos meios, sendo os mais comuns, denúncia realizada pelos cidadãos ou pelo setor regulado, encaminhamento de achados durante inspeção sanitária realizada pela Anvisa e VISAs locais, informe de laboratórios de saúde pública após detecção de não-

conformidade nas análises realizadas e recebimento de informes e alertas oriundos de autoridades sanitárias internacionais.

Para a realização destas competências, principalmente para a investigação de suspeitas de desvio da qualidade em insumos farmacêuticos, a COINS pode lançar mão das seguintes ferramentas:

- 1) Cadastro de insumos farmacêuticos ativos (IFAs): instituído pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 30 de 15 de maio de 2008, o cadastro de IFAs é uma atividade técnico administrativa com a finalidade de controle sanitário da fabricação, importação, exportação, fracionamento, armazenamento, expedição e distribuição dos insumos farmacêuticos ativos no território nacional. O cadastro de insumos é obrigatório para as empresas que exerçam as atividades de fabricar, importar, exportar, fracionar, armazenar, expedir e distribuir insumos farmacêuticos ativos. As empresas que fabricam medicamentos com os insumos ativos para uso próprio devem cadastrar apenas aqueles obtidos por meio de importação (BRASIL, 2008). A base de dados do cadastro de insumos está disponível para consulta pelos servidores da COINS no sistema informatizado da Anvisa, sistema DATAVISA. Por meio deste, é possível verificar quais empresas importaram insumo farmacêutico ativo de um determinado fabricante.
- 2) Base de dados de registro de medicamentos do sistema DATAVISA: nesta base são cadastrados todos os dados relativos às petições de registro e pós-registro de medicamentos da Anvisa. Nos itens referentes às informações sobre o medicamento é possível cadastrar até três fabricantes de IFAs que serão utilizados na produção de cada medicamento. Por meio da consulta a esta base de dados é possível identificar quais os IFAs que são utilizados na fabricação de cada medicamento, para cada fabricante do medicamento. Esta base de dados é alimentada pela Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) com os dados apresentados nas petições de registro e pós-registro de medicamentos (BRASIL, 2016).
- 3) Informações da base de dados da Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (COIFA): Esta Coordenação possui, dentre outras competências, analisar e emitir parecer circunstanciado e conclusivo nas petições de concessão de registro, renovação de registro e pós – registro de insumo farmacêutico ativo e prestar assistência às ações de fiscalização e inspeções de boas práticas de fabricação relacionadas a medicamentos, em parceria com outras unidades organizacionais da Anvisa. As bases de dados da COIFA contam com informações referentes aos dados apresentados para o

registro e alterações pós-registro de insumos farmacêuticos, inclusive com a base de *Drug Master File* (DMF) dos insumos registrados no Brasil. O DMF é um conjunto de documentos com informações sobre a fabricação, a caracterização, o controle de qualidade, as substâncias de referência utilizadas, a embalagem e a estabilidade do IFA. A base de dados da COIFA é formalmente consultada por meio de um Memorando encaminhado da COINS para aquela Coordenação (BRASIL, 2016).

- 4) Articulação com os entes do SNVS: muitas vezes a verificação *in loco* em uma empresa envolvida na cadeia de fabricação, distribuição e utilização de um insumo farmacêutico ou intermediário com irregularidades suspeitas ou confirmadas, é necessária. Para reduzir os tempos e os custos de deslocamento da equipe inspetora a Anvisa pode solicitar que a visita na empresa em questão seja realizada por inspetores das Vigilâncias Sanitárias estaduais ou municipais. Esta solicitação é realizada por meio de Ofício que atualmente é enviado por e-mail as VISAs (BRASIL, 2014; BRASIL, 2016).
- 5) Laboratórios de Saúde Pública: esses laboratórios podem ser demandados para os casos em que é necessária a análise laboratorial de um insumo farmacêutico para que sejam confirmados os desvios da qualidade em um IFA. A Gerência de Laboratórios de Saúde Pública (GELAS) tem como uma de suas competências gerenciar, monitorar e divulgar as informações provenientes da Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária, em articulação com as demais áreas da Anvisa, no âmbito do SNVS, e com entidades afins (BRASIL, 2016).
- 6) Consulta a autoridades sanitárias de países com as quais o Brasil possua acordos de cooperação: Caso seja necessário informações adicionais para subsidiar a tomada de decisões, essas podem ser obtidas diretamente das autoridades sanitárias de países que possuem acordos de cooperação, por meio da Assessoria de Assuntos Internacionais (AINTE) da Anvisa.

Uma vez confirmado o desvio da qualidade, é instaurado um Processo Administrativo Sanitário para que sejam estabelecidas as penalidades aos responsáveis pela irregularidade (BRASIL, 1977).

Durante a fiscalização em uma empresa produtora de insumos farmacêuticos ou medicamentos, o fiscal deverá estar preparado para verificar questões e situações incomuns. Como no caso da contaminação do insumo durante o processo de fabricação por causas externas. É necessário verificar a prática da empresa quanto a recuperação e reutilização de solventes. Geralmente esta prática não é descrita no processo produtivo e geralmente os riscos

não são avaliados pelas autoridades sanitárias. A recuperação e reutilização de solventes devem ser realizadas de acordo com as Boas Práticas de Fabricação e deve ser assegurado que os solventes estão de acordo com os parâmetros aceitáveis para a utilização (EMA, 2009).

Após a suspeição ou constatação de desvio na qualidade do insumo, devem ser empreendidas as medidas sanitárias preventivas:

- Apreensão e inutilização, proibição de importação, distribuição, comércio e uso, e, proibição de divulgação de produtos com suspeita ou com desvio de qualidade comprovado;
- Interdição cautelar de um produto ou estabelecimento;
- Suspensão de atividades de fabricação, importação, distribuição, divulgação e comércio; e,
- Recolhimento de produtos distribuídos para o consumo.

O recolhimento de produtos do mercado é regulamentado pela Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 55/2005. Nesta resolução estão estabelecidos os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registro de medicamentos ou IFAs, de comunicação às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores, e os requisitos para implementação de recolhimento de medicamentos. A determinação de recolhimento de produtos implica também na imediata suspensão da comercialização do respectivo lote do medicamento e segregação do estoque na empresa detentora do registro, distribuidores e estabelecimentos receptores. O recolhimento pode ser determinado pela Anvisa, após investigação sanitária, ou pode ser voluntário, determinado pela empresa detentora do registro do medicamento (BRASIL, 2005; MACEDO, I, 2010).

As medidas de interdição cautelar e suspensão são temporárias podendo ser revogadas caso a suspeita de irregularidade não seja confirmada, ao passo que as demais medidas são aplicadas com a finalidade de retirar do mercado produtos que apresentem risco confirmado a saúde da população (BRASIL, 2018).

Essas medidas podem ser aplicadas alternativa ou cumulativamente de acordo com cada caso específico (BRASIL, 2010). As medidas preventivas são válidas para todo o território nacional a partir de sua publicação no Diário Oficial da União (DOU), por meio de Resoluções Específicas (REs) (BRASIL, 2018).

Na determinação das medidas preventivas devem ser levadas em consideração a avaliação e classificação do risco sanitário. Para tanto, é realizada uma triagem de forma a

avaliar a gravidade das denúncias. Nesta avaliação alguns aspectos são considerados, como a indicação terapêutica do medicamento fabricado, a via de administração, a posologia, a faixa etária alvo do medicamento, a toxicidade, a potência, o tipo de utilização se crônica ou aguda, dentre outros. Os critérios para classificação do risco sanitário estão demonstrados no quadro a seguir:

Quadro 1: Critérios para classificação do Risco Sanitário:

Classe	Situação	Exemplos
Classe I	Alta probabilidade de que o uso do medicamento possa causar risco à saúde acarretando óbito, ameaça a vida ou danos permanentes	Suspeita de falsificação de medicamento, suspeita de produto sem registro ou fabricado por empresa sem AFE*, suspeita de desvios de qualidade que possam causar óbito ou reações graves.
Classe II	Alta probabilidade de que o uso do medicamento contendo possa causar agravo temporário à saúde ou reversível por tratamento medicamentoso	Falta de um comprimido anticoncepcional em um blíster, vazamento de um medicamento oncológico.
Classe III	Baixa probabilidade de que o uso do medicamento possa causar consequências adversas à saúde	Falta de um comprimido analgésico em um blíster, vazamento de um medicamento de uso externo.

*AFE: Autorização de Funcionamento de Empresa, emitida pela Anvisa.

Fonte: BRASIL, 2010.

Os casos enquadrados como Classe I requerem medidas preventivas mais conservadoras e de implementação imediata, ao passo que as de Classe II e III requerem uma avaliação mais minuciosa para que as medidas preventivas sejam aplicadas de forma proporcional ao potencial dano a saúde. O recolhimento de produtos do mercado é obrigatório nas situações enquadradas nas classes I e II (BRASIL, 2010).

Para a comprovação ou não, das suspeitas de irregularidade, deve ser realizada investigação sanitária após a adoção de medidas preventivas e, caso necessário, deve ser instaurado um Processo Administrativo Sanitário (PAS) para penalizar os responsáveis (BRASIL,1977; BRASIL,1976).

A aplicação das medidas preventivas corretas e a redução no tempo para efetivá-las é primordial para restringir os danos que os medicamentos com suspeita de irregularidade possam causar a saúde da população. O alcance e a efetividade das medidas preventivas são assegurados quando há a participação ativa de todos os componentes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Elaborar uma proposta de Instrução de Trabalho (IT) para a o tratamento de alertas internacionais recorrentes referentes a desvios da qualidade de insumos farmacêuticos ativos, com base no caso das “sartanas”.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar o estudo de caso do desvio da qualidade dos IFAs da classe das “sartanas” devido a presença de nitrosaminas.
- Descrever as indicações terapêuticas dos medicamentos registrados no Brasil, contendo IFAs da classe das “sartanas”, assim com a formação e a toxicidade das impurezas encontradas em tais IFAs e medicamentos.
- Descrever o histórico de ações de fiscalização realizadas pela Anvisa no caso das impurezas (nitrosaminas) encontradas nos insumos antagonistas de receptor de angiotensina II.
- Discutir a atuação da Anvisa no cenário internacional no caso do histórico citado,

3 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

A proposta do trabalho é analisar o histórico das ações de fiscalização realizadas pela Anvisa desde a primeira denúncia da presença das impurezas tóxicas da classe das nitrosaminas nos IFAs da classe dos anti-hipertensivos agonistas de receptor de angiotensina II, de julho de 2018 até julho de 2019 e, a partir dos dados obtidos, propor uma Instrução de Trabalho (IT) contendo um modelo de fluxo de tomadas de ações pela Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Insumos (COINS) da Anvisa. O objetivo da IT é reduzir o tempo entre os recebimentos de alertas semelhantes ao do caso estudado e a publicação de estratégia para o controle do desvio da qualidade, e padronizar as ações da Agência em casos semelhantes. Esta iniciativa é importante para reduzir o tempo de exposição dos consumidores aos insumos ou medicamentos citados no alerta, cumprindo a Missão da Anvisa de proteger a saúde da população. A Instrução de Trabalho é um documento para uso interno da Agência, que norteará as ações a serem realizadas quando situação semelhante ao caso das impurezas tóxicas encontradas nos insumos citados.

4 MÉTODOS

Para elaboração da IT, foi avaliado o histórico das ações de fiscalização realizadas pela Anvisa no caso das impurezas nitrosaminas encontradas nos IFAs da classe dos anti-hipertensivos antagonistas dos receptores de angiotensina II. Para melhor subsidiar essa avaliação foi realizado um estudo das estruturas químicas dos fármacos da classe dos anti-hipertensivos antagonistas de receptores de angiotensina II e a implicação dessas na formação das impurezas nitrosaminas.

Para a recuperação dos dados referentes as medidas preventivas implementadas pela Anvisa, foram consultadas as Resoluções publicadas no Diário Oficial da União (D.O.U.) pela Anvisa referentes ao assunto no período entre julho de 2018 e julho de 2019. Este período foi selecionado porque compreende o primeiro recebimento de alerta emitido pelo órgão *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* (EDQM) pela Anvisa, incluindo a publicação da Resolução RDC que determina medidas de controle e eliminação de nitrosaminas nos IFAs em questão, a serem realizadas pelas empresas produtoras desses insumos ou de medicamentos contendo-os.

Foi realizado também um levantamento de todas as medidas de fiscalização previstas na legislação brasileira, que podem ser empreendidas em casos de desvio da qualidade de insumos farmacêuticos e medicamentos, para ser utilizado como subsídio para a elaboração da Instrução de Trabalho.

Para a avaliação do cenário internacional, foram analisados documentos publicados por autoridades regulatórias internacionais e a literatura científica referente as medidas sanitárias empreendidas mundialmente e as pesquisas realizadas para determinação da qualidade dos IFAs e medicamentos anti-hipertensivos antagonistas de receptores de angiotensina II.

4.1 Elaboração da Instrução de Trabalho

A Instrução de Trabalho - “Tratamento de alertas recorrentes referentes a desvios da qualidade de insumos farmacêuticos ativos” - foi elaborada de acordo com as instruções do POP-GGFIS-0001 Gerenciamento de Documentos da Qualidade no âmbito da Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS), versão 1, data de efetividade 23/04/2019. O modelo utilizado também está previsto no POP. O POP-GGFIS-0001 é um documento disponível para utilização exclusiva para produção de documentos pelos servidores da GGFIS da Anvisa.

A Instrução de Trabalho consiste na versão simplificada do procedimento operacional padrão, que contém um número menor de tópicos obrigatórios e fornece instruções diretas à execução de um processo de trabalho específico.

4.2 Aspectos éticos:

Todas as informações utilizadas na elaboração desta dissertação são de domínio público, com exceção do documento POP-GGFIS-001, citado no item **4.1. Elaboração da Instrução de Trabalho**, que é um documento de utilização interna na Anvisa. As fontes utilizadas consistem em publicações do Diário Oficial da União (D.O.U.), sites oficiais de autoridades regulatórias e agências internacionais, artigos científicos, dentre outros. Não foram utilizados dados de pessoais ou de documentos que contenham informações sigilosas, portanto não foi necessário submeter o projeto a avaliação de Comitê de Ética.

Em outubro de 2018 foi formalizada a Solicitação de Informações para Fins de Trabalhos Acadêmicos e de Pesquisa a Coordenação de Segurança Institucional - CSEGI da Anvisa. Não houve óbices por parte da Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos – GIMED, nem por parte da CSEGI, desde que dados sigilosos e da intimidade das pessoas, físicas e jurídicas fossem resguardados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Fármacos anti-hipertensivos antagonistas de receptor de angiotensina II: indicações terapêuticas dos medicamentos contendo estes IFAs e formação das n-nitrosaminas e toxicidade:

Os fármacos da classe dos anti-hipertensivos antagonistas de receptor de angiotensina II são indicados para o controle da hipertensão arterial, principalmente em pacientes jovens, diabéticos e com hipertensão complicada por hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca e nefropatia diabética, ou seja, são medicamentos de uso crônico. Trata-se de medicamento de uso oral que podem ser utilizados isoladamente ou em associação com fármacos de outras classes de anti-hipertensivos.

O mecanismo de ação desses fármacos ocorre por meio do bloqueio específico dos receptores AT₁, e por isso são também conhecidos como BRA. Os receptores AT₁ são responsáveis pela maioria das ações da angiotensina II, principalmente pelas ações vasoconstritoras, proliferativas e estimuladoras da liberação da aldosterona. A angiotensina II atua como principal mediador do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este sistema é um dos responsáveis pela manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico, da volemia e é fundamental na regulação da pressão arterial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016; RANG, 2016).

O Ministério da Saúde publica periodicamente a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), um instrumento promotor do uso racional e lista orientadora para os gestores do SUS, no financiamento de medicamentos na assistência farmacêutica. Na Rename de 2020, publicada em 2019, consta apenas a losartana potássica, nas concentrações de 50mg e 2 mg em forma farmacêutica comprimido (BRASIL, 2018).

Como o tratamento da hipertensão geralmente é crônico, a preocupação dos prescritores não se restringe apenas ao controle da pressão arterial, mas também leva em consideração o perfil de segurança dos fármacos utilizados no tratamento, de forma a reduzir os possíveis

efeitos adversos e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Os bloqueadores de angiotensina II apresentam um perfil de tolerabilidade considerado como bom, principalmente por terem sido relatados os sintomas tontura e, raramente, reação de hipersensibilidade cutânea. Outra vantagem é que a tosse, intenso efeito adverso da classe dos anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), é causada pelos bloqueadores da angiotensina II em nível significativamente reduzido, tornando-se fator primordial na melhoria da qualidade de vida do paciente (RANG, 2016; FUCHS, 2017).

A classe é composta pelos fármacos valsartana, losartana, irbesartana, olmesartana, candesartana, azilsartana, eprosartana e telmisartana.

No Quadro 2 estão relacionados os medicamentos da classe dos antagonistas de receptores de angiotensina II registrados no Brasil, isolados ou em associação com outros fármacos, com suas respectivas indicações terapêuticas de acordo com a bula do medicamento de referência.

Quadro 2: Indicações terapêuticas dos medicamentos da classe dos antagonistas de receptores de angiotensina II registrados no Brasil

IFA(s)	Indicações Terapêuticas
valsartana	-Tratamento da hipertensão arterial. -Tratamento de insuficiência cardíaca (classes II a IV da NYHA) em pacientes recebendo tratamento padrão tais como diuréticos, digitálicos também IECAs ou betabloqueadores, mas não ambos; a presença de todas estas terapêuticas padronizadas não é obrigatória. -Melhorar da sobrevida após infarto do miocárdio em pacientes clinicamente estáveis com sinais, sintomas ou evidência radiológica de insuficiência ventricular esquerda e/ou com disfunção sistólica ventricular esquerda (NOVARTIS, 2018).
valsartana + anlodipino	- Tratamento da hipertensão arterial essencial (NOVARTIS, 2018).
valsartana + hidroclorotiazida	- Tratamento da hipertensão arterial sistêmica. Nas situações em que pode-se considerar o uso de associações de fármacos anti-hipertensivos como terapia alternativa para os casos nos quais o efeito anti-hipertensivo da terapia com apenas uma das duas drogas não for suficiente (NOVARTIS, 2019).
losartana	-Tratamento da hipertensão. -Tratamento da insuficiência cardíaca, quando o tratamento com um inibidor da ECA não é mais considerado adequado -Redução do risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares avaliado com base na incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda -Em pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria, é indicada para retardar a progressão da doença renal (MERCK, 2018).
losartana + anlodipino	-Tratamento da hipertensão arterial essencial (MERCK, 2018).
losartana + hidroclorotiazida	-Tratamento da hipertensão quando a terapia combinada for apropriada (MERCK, 2019).

Quadro 2: Indicações terapêuticas dos medicamentos da classe dos antagonistas de receptores de angiotensina II registrados no Brasil (continuação)

IFA(s)	Indicações Terapêuticas
irbesartana	-Tratamento da hipertensão. -Tratamento da doença renal em pacientes com hipertensão e diabetes tipo 2 (SANOFI, 2017).
irbesartana + hidroclorotiazida	-Tratamento da hipertensão arterial em pacientes cuja pressão arterial não é controlada adequadamente com monoterapia. - Tratamento inicial nos casos em que a hipertensão é suficientemente grave de forma que o rápido controle da pressão arterial (dentro de dias ou semanas) é de extrema importância. (SANOFI, 2018).
olmesartana	-Tratamento da hipertensão essencial (primária) (DAICHII, 2016).
olmesartana + hidroclorotiazida	-Tratamento da hipertensão arterial essencial (primária), quando não se tratar de tratamento inicial (DAICHII, 2018).
olmesartana + anlodipino	-Tratamento da hipertensão arterial essencial (primária) (DAICHII, 2018).
candesartana	-Tratamento de insuficiência cardíaca e hipertensão arterial leve, moderada e grave (ASTRAZENECA, 2015).
candesartana + felodipino	-Tratamento da hipertensão arterial quando a monoterapia com candesartana ou felodipino são insuficientes para o controle da pressão arterial; - Tratamento da hipertensão arterial em estágios 2 e 3 (Astrazenea, 2015).
candesartana + hidroclorotiazida	- Tratamento da hipertensão arterial, quando a monoterapia não é suficientemente eficaz (Astrazeneca, 2018).
telmisartana	- Tratamento da hipertensão arterial, como monoterapia ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos. -Prevenção de mortalidade e lesão cardiovascular em pacientes com idade igual ou superior a 55 anos com alto risco de doença cardiovascular (Boehringer, 2019).
telmisartana +anlodipino	- Tratamento da hipertensão arterial essencial. - Terapia adicional em pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com telmisartana ou anlodipino em monoterapia. -Terapia inicial em pacientes com probabilidade de precisar de múltiplos fármacos para atingir suas metas de pressão arterial; neste caso, seu uso deve basear-se numa avaliação dos potenciais benefícios e riscos (Boehringer, 2019).
telmisartana + hidroclorotiazida	-Tratamento da hipertensão arterial em pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com telmisartana ou hidroclorotiazida isoladamente (Boehringer, 2019).

Fonte: Bulas do Profissional de Saúde dos medicamentos de Referência. BULÁRIO DA ANVISA, 2019

Não existem no Brasil, atualmente, medicamentos registrados com os IFAs azilsartana e eprosartana.

A maior parte dos fármacos dessa classe possuem em sua estrutura um anel de bifenol-tetrazol e cadeias laterais únicas responsáveis pelas diferenças de propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas entre as moléculas. Acredita-se que essas diferenças

estruturais, e conseqüentemente, farmacológicas possam ter impacto nos desfechos cardiovasculares em tratamentos crônicos (QIN, 2009).

As estruturas moleculares dos fármacos antagonistas dos receptores de angiotensina II estão apresentadas nas Figuras 1 a 8:

Figura.1. Estrutura química da valsartana

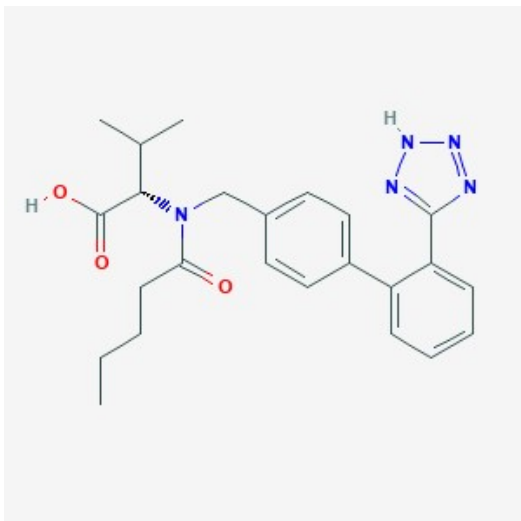


Figura.2. Estrutura química da losartana

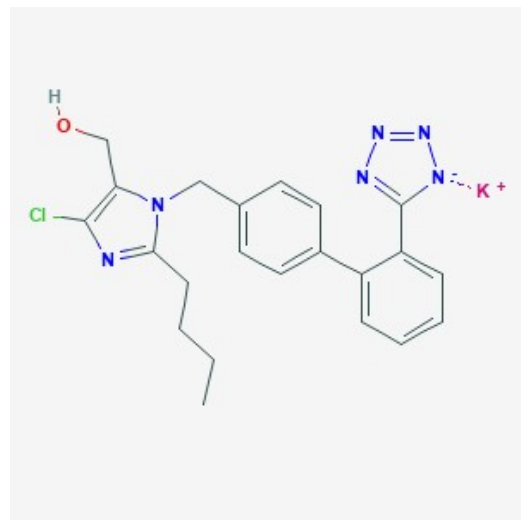


Figura. 3. Estrutura química da irbesartana

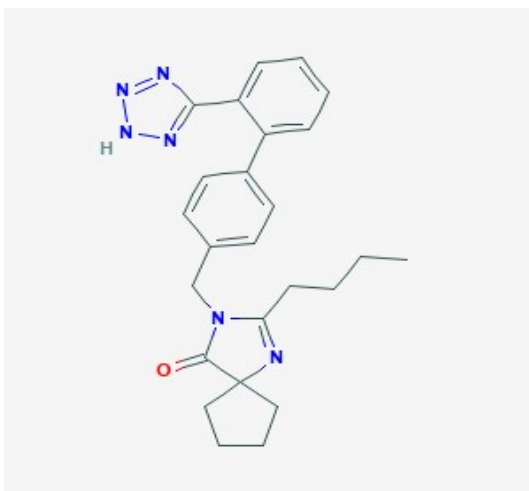


Figura. 4. Estrutura química da olmesartana

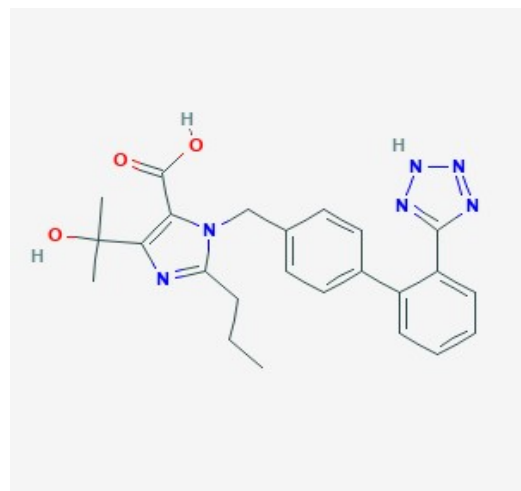


Figura. 5. Estrutura química da candesartana

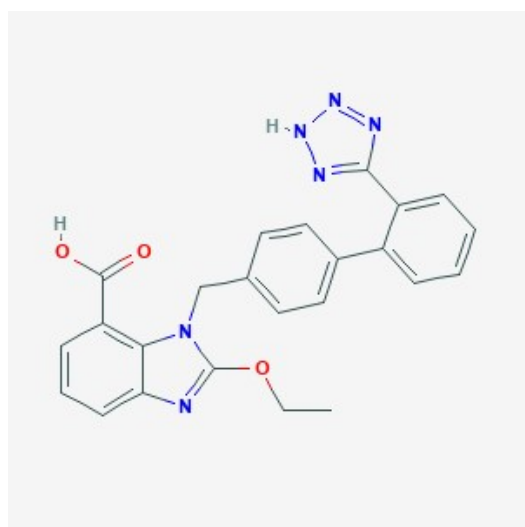


Figura. 6. Estrutura química da telmisartana

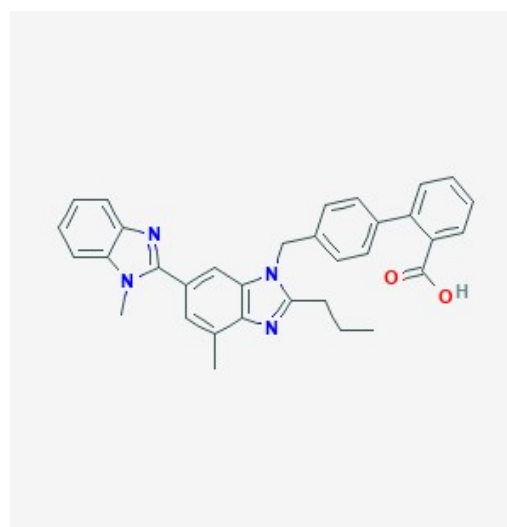


Figura. 7. Estrutura química da azilsartana

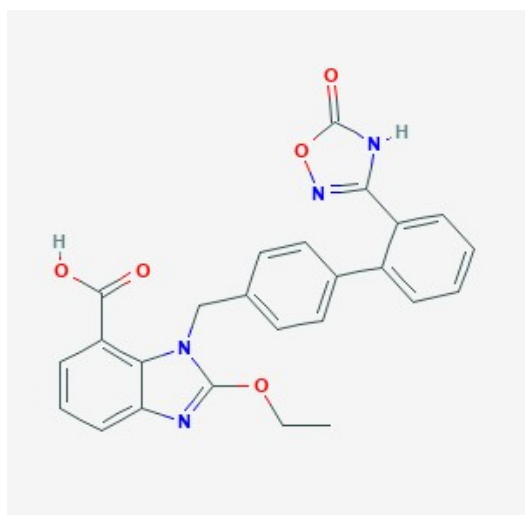
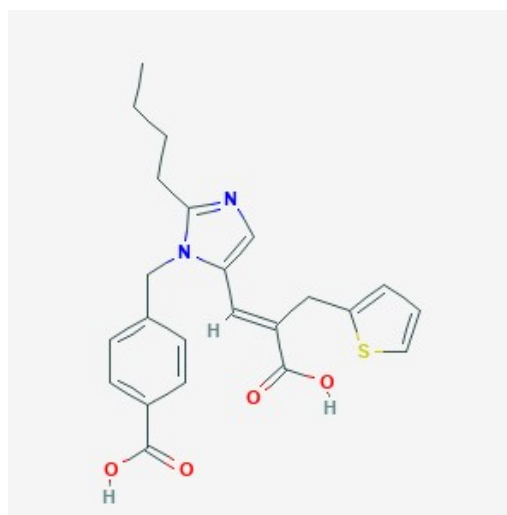


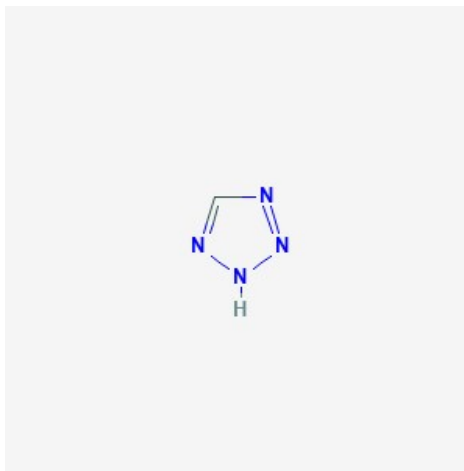
Figura. 8. Estrutura química da eprosartana



Fonte Fig. 1 a Fig. 8: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2019

Como pode ser observado, as estruturas químicas moleculares da valsartana, losartana, irbesartana, olmesartana e candesartana contam com um anel tetrazólico, estrutura fundamental na formação das nitrosaminas ao longo da síntese desses fármacos.

Figura. 9 Estrutura química do anel tetrazol



Fonte: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2019

As estruturas da telmisartana, azilsartana e eprosartana não possuem tal anel e, portanto, até o momento, acredita-se não ser possível a formação de nitrosaminas durante a síntese dessas moléculas. Geralmente a formação de N-nitrosaminas só é possível na presença de amins secundárias ou terciárias e nitrito em reação sob condições ácidas. Além da formação de contaminantes durante a síntese dos insumos, também pode ocorrer contaminação cruzada por meio do uso de solventes contaminados recuperados de outros processos de síntese ou de equipamentos contaminados com N-nitrosaminas. A reutilização de solventes não costuma ser declarada nos dossiês para avaliação pelas autoridades sanitárias, portanto geralmente não são avaliados (EMA, 2019). De acordo com a legislação brasileira, a reutilização e recuperação de solventes é permitida para os mesmos processos ou em processos diferentes de fabricação de insumos, desde que tais procedimentos sejam controlados e monitorados para assegurar que os solventes atendam aos padrões de qualidade apropriados (BRASIL, 2014).

As N-nitrosaminas identificadas até o momento, como impurezas dos IFAs em questão são: nitrosodimetilamina (NDMA), nitrosodietilamina (NDEA), N-nitrosodiisopropilamina (NDIPA), ácido-N-nitroso-N-metila 4 amino butírico (NMBA) e N-nitrosoetilisopropilamina (EIPNA).

Toxicidade das N-nitrosaminas

As N-nitrosaminas são compostos que demonstraram mutagenicidade e carcinogenicidade em experimentos com animais (U.S. National Library of Medicine, 2019).

Estudos epidemiológicos demonstraram a associação das nitrosaminas a cânceres nasofaríngeos, gástricos, colorretal e de bexiga. A exposição humana as N-nitrosaminas pode ser oriunda do tabaco, cosméticos e de ar, água ou alimentos contaminados. Além das fontes externas, estes compostos podem também ser formados de forma endógena no estômago e, provavelmente em outros tecidos, podendo ser gerada também como resultado de uma infecção bacteriana (HU, 2016). Estudos demonstram que a formação de compostos N-nitrosos no organismo humano, pode ser acelerado por presença de compostos “nitrosáveis”, como os presentes na carne vermelha e inibida por vitamina C e outros antioxidantes. Foi demonstrado, em estudos que investigaram o risco de câncer da ingestão de nitrato, nitrito e N-nitrosaminas não pode ser determinado sem considerar outros fatores endógenos (IARC, 2010)

A Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer – IARC*) classificou NDMA e NDEA como prováveis carcinógenos a humanos (Grupo 2A), enquanto NMBA, NDIPA e EIPNA não constam na lista de classificação da instituição (IARC, 2019).

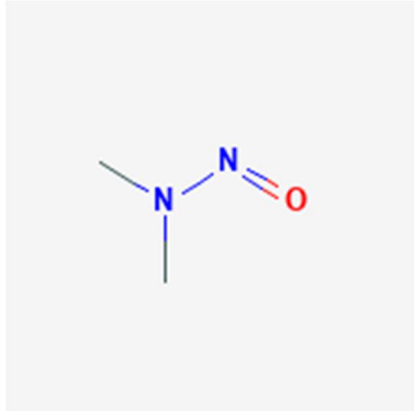
A atividade carcinogênica das N-nitrosaminas ocorre devido a formação de eletrófilos alquilantes que reagem fortemente com o DNA para formar um aduto de DNA, molécula capaz de interferir na replicação do DNA, podendo causar câncer quando não há reparação (HU, 2016).

O NDMA é metabolizado primariamente pelo CYP2E1 no fígado de roedores, levando a geração do íon metildiazônio, o qual pode reagir com o DNA e formar os compostos N⁷ - metilguanina (N⁷MG), O⁶- metilguanina (O⁶MG), altamente mutagênicos. O reparo de erros causados por O⁶ MG é realizado pela enzima suicida O⁶-metilguanina-DNA-metiltransferase (MGMT), que possui capacidade limitada. O O⁶ MG, e em menor extensão o N⁷ MG, são defeitos mutagênicos que têm sido detectados em animais após a exposição ao NDMA (EMA, 2019).

O NDEA é metabolizado em humanos principalmente pelos CYP2E1 e CYP2A6. O metabolismo é considerado similar ao NDMA com a ativação primária realizado por α -hidroxilação, formando α -hidroxil-NDEA e finalmente o íon etildiazônio reage com DNA e são formados os compostos O⁴-etildesoxitimina (O⁴ET) e O⁶-etilguanina (O⁶EG), que são os adutos primários mutagênicos.

1) Nitrosodimetilamina (NDMA)

Quadro 3. Informações Técnicas da NDMA

Informações Técnicas	
Fórmula molecular:	C ₂ H ₆ N ₂ O
Peso molecular:	74,083 g/mol
Estrutura Química:	Figura 10. NDMA 
Descrição: Derivado de nitrosaminas com propriedades alquilantes, carcinogênicas e mutagênicas. Causa danos ao fígado e é hepatocarcinogênico em roedores.	

Fonte: U.S.NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2019

Formação:

Para a formação de NDMA, a presença da amina secundária dimetilamina (DMA) é essencial. A possível rota de formação do DMA é a partir decomposição do solvente dimetilformamida (DMF), em altas temperaturas (EMA, 2019).

Toxicidade:

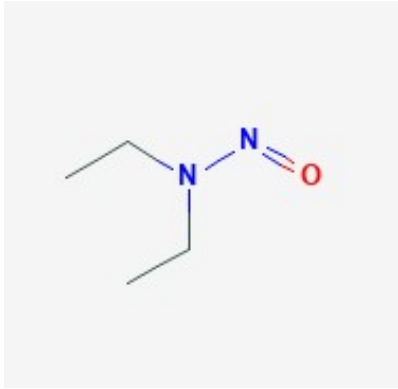
O Programa da Agência de Proteção ao Meio Ambiente EPA IRIS (*Integrated Risk Information System*) tem como missão identificar e caracterizar compostos químicos que possam causar danos à saúde humana. De acordo com avaliação realizada em 1987, a carcinogenicidade da N-nitrosodimetilamina está relacionada a estrutura e atividade e não a dose-resposta. Em ratos causou tumores hepáticos quando administrados junto com a dieta ou com água. Também causou tumores hemangiomas e tumores nas células parenquimais do fígado de ratos após administração oral. Quando administrado por via oral a ratas e camundongos gestantes, atravessou a barreira placentária. Causou aumento dos tumores de

pulmão, fígado e rins após inalação por camundongos (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2019).

Foi demonstrada a mutagenicidade do NDMA em estudos com *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* e *Neurospora crassa*. Em *Drosophilla melanogaster* induziu mutações recessivas letais e aberrações cromossômicas em células de mamíferos.

2) Nitrosodietilamina (NDEA):

Quadro 4. Informações Técnicas da NDEA

Informações Técnicas	
Fórmula molecular:	C ₄ H ₁₀ N ₂ O
Peso molecular:	102,137 g/mol
Estrutura Química:	<p>Figura 11. NDEA</p> 
<p>Descrição: Composto sintético fotossensível, volátil, oleoso, de cor amarela clara, solúvel em água, lipídios e outros solventes orgânicos. É utilizado como lubrificante e aditivo da gasolina, antioxidante e estabilizante na indústria de materiais.</p>	

Fonte: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2019

Formação:

Na formação de NDEA, é necessária a geração da amina secundária dietilamina (DEA), que pode ser composta a partir da degradação do solvente trietanolamina (TEA). Também pode ocorrer a nitrosação (quando a amônia é transformada em nitrito) da TEA, resultando na geração de um aldeído e de uma amina secundária, a qual pode reagir com ácido nitroso para formar NDEA. Rotineiramente, o NDEA pode ser formado durante o cozimento tanto de alimentos, especialmente carnes e peixes curados, que contenham nitrito de sódio como

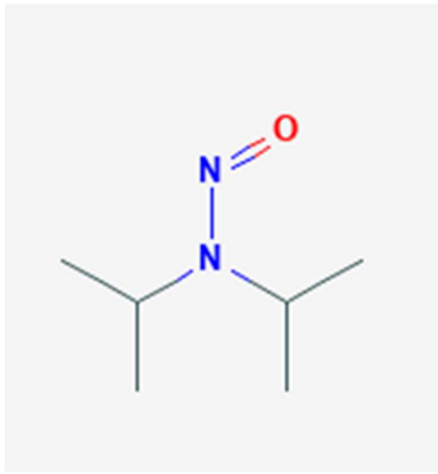
conservante, quanto de vários vegetais, queijos, bebidas alcóolicas, frutas e derivados da borracha natural (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2019).

Toxicidade:

Quando NDEA foi administrado por gavagem ou inalação em hamsters, observou-se a formação de tumores de pulmão e de traqueia. NDEA também atravessou a barreira placentária quando administrado a ratos, camundongos e hamsters. Também foi evidenciada tendência positiva na indução de tumores de nasofaringe, mandíbula, estômago, rins, ovários, vesícula seminal, fígado e esôfago de ratos. Em estudos com *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Neurospora crassa* e *Drosophilla melanogaster* produzida em recombinação mitótica com *Saccharomyces cerevisiae*, e em células de mamíferos, NDEA se mostrou mutagênica. A exposição direta a NDEA causa irritação da pele e olhos e danos ao fígado (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2019).

3) N-nitrosodiisopropilamina (NDIPA)

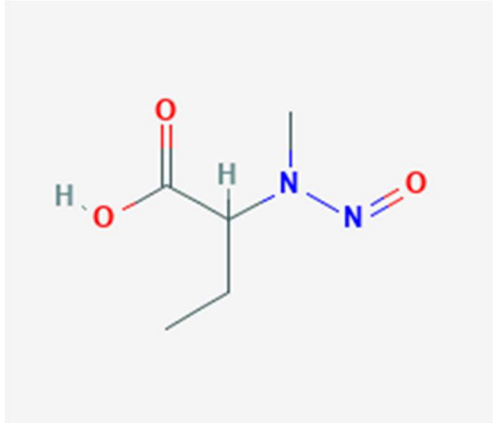
Quadro 5. Informações Técnicas da NDIPA

Informações Técnicas	
Fórmula molecular:	C ₂ H ₁₄ N ₂ O
Peso molecular:	130,191 g/mol
Estrutura Química:	<p style="text-align: center;">Figura 12. NDIPA</p> 
<p>Descrição: Não foram identificadas, nas referências consultadas informações sobre a descrição deste composto.</p>	

Fonte: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2019

4)Ácido N-nitroso-N-metila 4 amino butírico (NMBA):

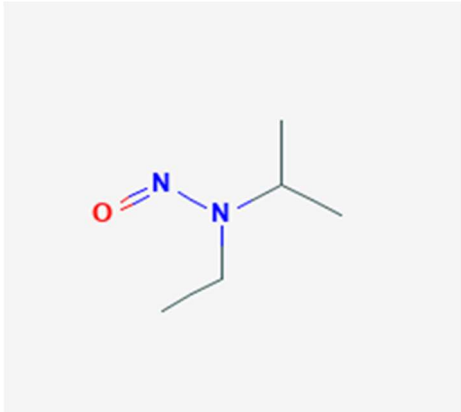
Quadro 6. Informações Técnicas da NMBA

Informações Técnicas	
Fórmula molecular:	$C_5H_{10}N_2O_3$
Peso molecular:	146,146 g/mol
Estrutura Química:	<p>Figura 13. NMBA</p> 
<p>Descrição: Não foram identificadas, nas referências consultadas informações sobre a descrição deste composto.</p>	

Fonte: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2019

5) N-nitrosoeilisopropilamina (EIPNA):

Quadro 7. Informações Técnicas: EIPNA

Informações Técnicas	
Fórmula molecular:	$C_5H_{12}N_2O_3$
Peso molecular:	116,164 g/mol
Estrutura Química:	<p>Figura 14. EIPNA</p> 
<p>Descrição: Não foram identificadas, nas referências consultadas informações sobre a descrição deste composto.</p>	

Fonte: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2019

Em um estudo realizado na Alemanha, foram investigadas impurezas em comprimidos contendo insumo farmacêutico ativo (IFA) anti-hipertensivo bloqueador de angiotensina II, além das nitrosaminas também foram detectados os contaminantes valeramida (VLA) e N,N-dimetilvaleramida (VLA-DEM) (SCERF-CLAVEL, 2019). Não foram identificadas ações de fiscalização relacionadas a estas impurezas (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2019).

Formação das nitrosaminas NDIPA, NMBA e EIPNA:

Apesar de não terem sido identificadas informações detalhadas a respeito das impurezas NDIPA, NMBA e EIPNA, sabe-se que podem ser geradas quando diferentes fontes de amins secundárias ou terciárias regem com nitrito. A reação entre alguns solventes orgânicos e bases amins pode dar origem a essas e outras impurezas não especificadas (EMA, 2019).

Não foram identificadas informações toxicológicas específicas das nitrosaminas NDIPA, NMBA e EIPNA, porém, por fazerem parte da mesma classe química, é possível inferir que o mecanismo de ação toxicológico dessas impurezas é semelhante ao da NDMA e NDEA.

5.1 Histórico: Ações de fiscalização relacionados ao desvio da qualidade presença impurezas em IFAs da classe dos anti-hipertensivos antagonistas de receptor de angiotensina II:

Em 09 de julho de 2018, o European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - EDQM, organização que estabelece os padrões oficiais para a fabricação e controle de qualidade de medicamentos da União Europeia, emitiu comunicado a respeito da suspensão imediata do certificado de adequabilidade da empresa localizada na República Popular da China, Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd devido a presença de uma impureza tóxica no insumo valsartana produzida por esta empresa. Foram encontrados traços da impureza NDMA (N-nitrosodimetilamina) que é classificada como provável agente carcinogênico em humanos (EDQM, 2018).

A impureza NDMA pertence à classe das nitrosaminas e pode ser originada de uma rota de síntese específica de valsartana. É considerada como inesperada, por não ser detectada pelos testes de rotina de controle de qualidade do insumo. A presença desta impureza em medicamentos foi considerada, pelo EDQM, como alto risco para a saúde pública (EDQM, 2018).

A Anvisa, em 19 de julho de 2018, publicou no D.O.U. Resolução Específica - RE que determinou como medida de interesse sanitário, a suspensão imediata da importação para território brasileiro de todos os lotes de valsartana fabricados pela empresa Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd. Após investigação sanitária, em 02/08/2018, foi publicada, no D.O.U. a suspensão imediata da manipulação, fabricação, comercialização e uso de medicamentos contendo o insumo contaminado em questão (BRASIL, 2018).

Ainda no mês de agosto de 2018, no dia 20, outro comunicado foi emitido pelo EDQM com a suspensão do certificado de adequabilidade da empresa chinesa Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co. Ltd, e da empresa indiana Hetero Labs Limited. A Anvisa publicou no D.O.U., RE que determinou suspensão imediata da importação, distribuição, comercialização de valsartana produzidas por essas empresas. Em 27 de agosto de 2018, novo comunicado do EDQM foi expedido com mais uma suspensão do certificado de adequabilidade da empresa chinesa Zhejiang Changming Pharmaceutical Co., Ltd. O motivo pelo qual os certificados de adequabilidade das empresas foram suspensos foi o mesmo das anteriores. Em 31 de agosto de 2018, foi publicada a RE nº 2.381, de 30/08/2018, com as mesmas medidas sanitárias preventivas das anteriormente citadas para o insumo valsartana produzido pela empresa Zhejiang Changming Pharmaceutical Co., Ltd. (BRASIL, 2018).

Em setembro do mesmo ano, a *European Medicines Agency* - EMA publicou em seu website notícia da detecção da traços da impureza N-nitrosodietilamina (NDEA) no insumo ativo losartana, da mesma classe da valsartana, produzido por uma empresa localizada na Índia.

Durante a síntese dos IFAs da classe dos anti-hipertensivos antagonistas de receptor de angiotensina II que possuem um anel tetrazólico em sua estrutura química, pode haver a formação das impurezas NDMA e NDEA. O NDEA, assim como o NDMA é classificado como provável agente cancerígeno. Existem algumas teorias, que serão abordadas mais adiante, a respeito do mecanismo pelo qual essas impurezas são formadas. Assim como outros fármacos antagonistas de receptores de angiotensina II que possuam um anel tetrazólico em sua estrutura química, durante a síntese desses IFAs pode haver a formação das impurezas NDMA e NDEA (EMA, 2018).

Em 08 de outubro de 2018, o EDQM emitiu comunicado da detecção da impureza NDEA em concentrações maiores que os limites aceitáveis em lotes de irbesartana produzida pela empresa Aurobindo Pharma Limited, localizada na Índia. Quatro dias depois, em novo comunicado, a Agência Italiana de Medicamentos emitiu uma declaração de não-conformidade

do insumo valsartana e seus intermediários produzidos pela empresa Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd.. Esta declaração se estende a outras empresas que utilizavam o intermediário da valsartana produzida pela Zhejiang Huahai. No Brasil, duas REs foram publicadas em 22 de outubro, a RE 2.890/2018 determinou a suspensão imediata da fabricação, manipulação, distribuição, comercialização e uso de medicamentos e produtos oficinais e magistrais, contendo o insumo farmacêutico ativo valsartana, fabricado pelas empresas que utilizam insumo farmacêutico ativo produzido a partir de intermediário sintetizado pela empresa Zhejiang Huahai e a RE 2.891/2018 determinou a suspensão imediata da importação, distribuição, comercialização e uso do IFA irbesartana, fabricado pela empresa Aurobindo Pharma Limited.

No mês seguinte, em novembro de 2018, mais uma vez o EDQM suspendeu o certificado de adequabilidade do insumo valsartana produzido pela empresa Mylan Laboratories Limited, com plantas localizadas em Telengana e Andhra Pradesh, na Índia, como medida preventiva a Anvisa publicou por meio da RE 3.187/2018, a suspensão da importação, distribuição, comercialização e uso do insumo fabricado pela empresa citada, assim como a suspensão da fabricação, manipulação, distribuição, comercialização e uso de medicamentos e produtos oficinais e magistrais contendo tal insumo. Ainda no ano de 2018, em dezembro, pelo motivo citado no parágrafo anterior, a Anvisa suspendeu a importação do insumo valsartana fabricado por uma empresa do México (Signa S.A. de C.V.; BRASIL, 2018). Ao final do ano de 2018, sete empresas de três países (Índia, México e República Popular da China) sofreram alguma sanção da Anvisa, com relação a importação dos insumos valsartana, irbesartana ou intermediário da valsartana. Essas sanções atingem diretamente a disponibilidade no mercado dos medicamentos produzidos por esses insumos.

Em 2019, nos meses de janeiro e fevereiro foram publicadas quatro REs determinando a suspensão da importação, distribuição, comercialização e uso dos seguintes insumos farmacêuticos:

- valsartana produzido pela empresa indiana Aurobindo Pharma Limited, localizada em Srikakulam District, Andhra Pradesh, Índia;
- irbesartana e losartana produzido pela empresa Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd., localizada em Linhai, República Popular da China; e,
- losartana produzido por duas fábricas da empresa Heterolabs Limited localizadas na Índia.

Todas essas determinações foram expedidas com base em comunicados do EDQM (BRASIL, 2019).

No período compreendido entre abril e maio de 2019, o foco das três REs publicadas foi alterado, passando do IFA para os medicamentos produzidos com os insumos sabidamente contaminados com nitrosaminas. Após investigação sanitária, foi verificado que a RE 3.187/2018 não estava sendo integralmente cumprida por duas empresas nacionais (EMS S/A e EMS Sigma Pharma Ltda), ou seja, os medicamentos contendo valsartana contaminada ainda estavam circulando no mercado nacional. Foi determinado, então, por meio da RE 978/2019 a suspensão da comercialização, distribuição e uso de três lotes dos medicamentos até que as empresas realizassem o recolhimento voluntário de tais lotes. Ainda de acordo com a RE 978/2019, as empresas EMS S/A e EMS SIGMA PHARMA LTDA emitiram comunicado de recolhimento voluntário de outros quatro lotes de medicamentos, em razão da informação de contaminação de IFA, recebida da empresa Jubilant Generics Limited, fabricante da valsartana utilizada nestes lotes de medicamentos. Na RE 1.194/2019, publicada em maio, a ação fiscalizatória foi o recolhimento voluntário pela empresa EMS S/A de mais de oitenta lotes de medicamento contendo valsartana produzida pela empresa Mylan Laboratories Limited. Com a RE 1.260/2019 foi determinado o recolhimento voluntário pelas empresas Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda, EMS Sigma Pharma Ltda, Germed Farmacêutica Ltda e Nova Química Farmacêutica S/A de mais de 61 lotes de medicamento contendo valsartana contaminada.

Como o volume de medicamentos a serem retirados do mercado em um curto período, os principais cuidados da Agência, são não causar pânico ou preocupação na população e o desabastecimento do mercado. Então, a Anvisa publicou uma Nota para a população, com esclarecimentos de que desde o recebimento dos primeiros alertas, em julho de 2018 vem realizando ações para mitigar os riscos para os consumidores, e citou as seguintes medidas:

- Fiscalização de todas as empresas fabricantes de medicamentos contendo os antagonistas de receptores da angiotensina II disponíveis no mercado brasileiro. Até maio de 2019 haviam sido avaliadas 29 empresas e 111 medicamentos comercializados em 2018.
- Avaliação dos processos de qualificação dos fornecedores de matérias primas para o fabricante de medicamentos à base dessa classe de insumos, vendidos no Brasil.

- Determinação da realização de testes para os medicamentos que tenham fabricantes de insumos farmacêuticos ativos com possível formação de nitrosaminas durante a sua síntese.
- Incentivo a utilização de boas práticas de fabricação do insumo na produção do insumo farmacêutico ativo que evitem a contaminação em nitrosaminas;
- Interdições pontuais de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos até que se comprove, mediante a realização de testes, a segurança na utilização desses.
- Recolhimento voluntário de alguns lotes de medicamentos por parte das empresas fabricantes;
Suspensão da importação, manipulação, comercialização e uso dos insumos fabricados pelas empresas citadas anteriormente

A Nota foi amplamente divulgada nos meios de comunicação de massa e nos canais de comunicação da Agência.

Quanto ao desabastecimento, na Anvisa, a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária – GGFIS possui um setor especializado em realizar a análise de mercado a partir de dados de registro de medicamentos fornecidos pela Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMed e dados de vendas fornecidos pela Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - SCMED.

Atualmente os insumos valsartana, losartana, irbesartana, olmesartana e candesartana, por possuírem anel tetrazólico em suas estruturas, estão sendo investigados quanto a presença de impurezas tóxicas pelas principais autoridades sanitárias do mundo. Mesmo em quantidades de traços nos medicamentos, as impurezas NDMA e NDEA causam preocupação por fazerem parte da classe das aminas que são conhecidas por seu potencial carcinogênico e por serem administradas diariamente por longos períodos (SNODIN, 2019; RANG *et al*, 2016).

Em 1º de fevereiro de 2019, a EMA publicou o documento *Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities*, contendo todas as diretrizes para o controle das impurezas de forma a garantir que os medicamentos fabricados com os insumos anti-hipertensivos antagonistas de receptor de angiotensina II sejam seguros. No documento está previsto um período de transição até que todas as alterações necessárias, durante o qual é permitido um limite temporário na quantidade de impurezas presentes nos insumos.

Posteriormente, em abril, com base nos parâmetros estabelecidos pelo EMA, a Anvisa publicou a RDC 283/2019. Nesta Resolução constam todas as orientações a respeito da

investigação, do controle e da eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em IFAs e medicamentos anti-hipertensivos da classe dos antagonistas de receptor de angiotensina II. Esta Resolução se aplica a empresas fabricantes, importadoras e fracionadoras de insumos farmacêuticos; empresas fabricantes e importadoras de medicamentos e a farmácias com manipulação, exceto as que adquirem o IFA de importadoras e fracionadoras que realizem as estratégias de controle de impurezas previstas na RDC. A investigação consiste em avaliar se o processo produtivo do IFA possibilita a formação das nitrosaminas potencialmente carcinogênicas. A Resolução determina que na fase de investigação sejam avaliados os reagentes, os solventes (incluindo o processo de reutilização), a degradação de materiais e a contaminação cruzada entre processos, não se limitando a essas ações. Obrigatoriamente deve ser verificada a presença das seguintes impurezas: nitrosodimetilamina (NDEA), nitrosodimetilamina (NDMA), N-nitrosodiisopropilamina (NDIPA), ácido N-nitroso-N-metila 4 amino butírico (NMBA), N-nitrosoetilisopropilamina (EIPNA), assim como de outras nitrosaminas potencialmente carcinogênicas. As medidas de controle que devem ser aplicadas caso seja verificada a presença das nitrosaminas potencialmente carcinogênicas nos IFAs são as seguintes:

- Adotar metodologia validada de acordo com os requisitos elencados na RDC 166/2017, ou no guia Q2 do ICH;
- Incluir os ensaios de quantificação dessas impurezas no controle de qualidade de rotina do IFA; e,
- Estabelecer as especificações das impurezas para a liberação de lote do IFA, conforme os limites provisórios descritos no Anexo da RDC 283/2019, quando houver, ou limites individuais provisórios adequados.

Nos casos de presença das impurezas NDEA e NDMA o prazo estabelecido pela Resolução para a aplicação das medidas de controle é de 60 dias; para as impurezas NDIPA, NMBA, EIPNA e outras nitrosaminas potencialmente carcinogênicas o prazo é de 120 dias. A metodologia analítica a ser adotada deve, preferencialmente, ter sido estabelecida pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), Agência Americana de Medicamentos e Alimentos (FDA) ou Agência Canadense de Medicamentos (*Health Canada*). Este prazo é necessário para que as metodologias analíticas de controle das impurezas sejam desenvolvidas e validadas pelas empresas previstas na RDC 283/2019.

Se for comprovado que um IFA for fabricado por um processo que não permita a formação ou contaminação de impurezas, não é preciso realizar o controle, mas é necessário

apresentar, em um prazo de 60 dias do início da vigência da RDC 283/2019, justificativa técnica a Anvisa. Caso a justificativa seja considerada insatisfatória ou caso seja identificado o potencial risco de formação das impurezas a agência poderá solicitar a inclusão de ensaios de quantificação de impurezas ou determinar o recolhimento de lotes, suspensão de importação, fabricação, comercialização e uso, dentre outras medidas legais cabíveis.

A Resolução estabelece que, a partir de dois anos após sua publicação, não será aceitável a presença de nitrosaminas em IFAs da classe dos antagonistas do receptor de angiotensina II. Um IFA é considerado livre de nitrosaminas quando o resultado da análise dessas impurezas for menor que 0,03ppm.

Se forem identificadas impurezas acima dos limites provisórios estabelecidos, as empresas devem suspender a fabricação, a distribuição, a comercialização, o uso e a manipulação dos medicamentos contendo os IFAs contaminados. Imediatamente devem ser realizadas as seguintes medidas:

- segregação do estoque;
- recolhimento dos lotes dos medicamentos e do IFA em questão e,
- notificar a Anvisa em até 48 horas.

Os limites provisórios das impurezas NDEA, NDMA e NMBA para os IFAs antagonistas do receptor de angiotensina II, estabelecidos pela RDC 283/2019 são descritas no Quadro 8 a seguir:

Quadro 8: Limites quantitativos provisórios das impurezas NDEA, NDMA e NMBA para os IFAs e medicamentos.

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

* As doses máximas diárias foram verificadas de acordo com a bula dos medicamentos de referência aprovados no Brasil.

Fonte: BRASIL, 2019

Mesmo após a publicação da RDC 283/2019, em julho de 2019 ainda foram publicadas duas REs, uma com a suspensão da importação, distribuição, comercialização e uso de lotes específicos de losartana fabricada na Unidade IX da empresa Aurobindo Pharma Limited, situada na Índia e outra com a notícia do recolhimento voluntário e suspensão de distribuição e uso de lotes do medicamento losartana potássica 50 mg devido a identificação da impureza NDEA com teores acima dos limites aceitáveis (BRASIL, 2019).

Os limites de NDMA, NDEA e NMBA descritos na RDC 283/2019 foram recomendados com base em um documento da EMA publicado em fevereiro de 2019, ou seja, os estudos realizados para a determinação dos limites dessas nitrosaminas nos insumos e medicamentos não foram realizados no Brasil (EMA, 2019).

A elaboração do documento europeu com as estratégias de eliminação das nitrosaminas nos insumos bloqueadores de receptor de angiotensina II só foi possível graças ao esforço internacional para o desenvolvimento de metodologias analíticas de quantificação dessas impurezas em insumos ou medicamento, de forma mais sensível e precisa. O Laboratório Central de Farmacêuticos da Alemanha desenvolveu o primeiro método de quantificação de NDMA, em comprimidos, por cromatografia gasosa (CG) acoplada à espectrometria de massas, em um curto período de tempo. Até então, para a análise do NDMA só havia um método analítico limitado, com coluna empacotada de CG acoplada a um detector de quimioluminescência. O limite inferior de quantificação (LLOD) da NDMA desse método analítico é 1,17 ppm e o limite inferior de detecção (LLOD) é de 0,55 ppm. Dois meses após o

primeiro alerta de contaminação do insumo valsartana, o Laboratório do Instituto Biomédico e de Pesquisa Farmacêutica (IBMP), também localizado na Alemanha, em trabalho conjunto com EMA e FDA, detectaram traços de NDEA nos insumos valsartana, losartana e irbesartana. Esses achados demonstraram a necessidade do desenvolvimento de uma metodologia analítica que detectasse as duas impurezas, NDMA e NDEA, em uma mesma matriz mesmo em concentrações de traços (FDA, 2019). O Laboratório do IBMP desenvolveu um método por Cromatografia Líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial (LC-MS/MS) capaz de detectar traços dos contaminantes em diferentes insumos e medicamentos anti-hipertensivos bloqueadores de angiotensina II. O método foi testado em 152 produtos, incluindo 32 valsartanas, 28 losartanas, 23 ibersartanas, 19 telmisartanas, 15 olmesartanas, 2 eprosartanas e 1 azilsartana em medicamentos de 39 diferentes fabricantes. Durante o desenvolvimento do método foram detectadas duas impurezas que não pertencem a classe das nitrosaminas e que ainda não haviam sido relatadas: a valeramida (VLA) e a N,N-dimetilvaleramida (VLA-DIM). Além de ter demonstrado alta sensibilidade, especificidade e robustez, o método desenvolvido também apresentou como vantagem a simplicidade e facilidade na aplicação na rotina de laboratórios de controle de qualidade (SÖRGEL, 2019). Paralelamente, os Laboratórios Oficiais de Controle de Medicamentos, ligados ao EDQM, da Irlanda e da França estabeleceram métodos analíticos para quantificação de NDMA e de NDEA. Os laboratórios oficiais dos Estados Unidos da América, de Taiwan, do Canadá e da Suíça publicaram métodos para a determinação simultânea de NDMA e de NDEA (EMA, 2019).

O desenvolvimento da metodologia analítica adequada e acessível aos fabricantes e importadores de insumos e medicamentos foi fator crucial para o planejamento e elaboração de estratégias de monitoramento e eliminação das nitrosaminas e outras impurezas nos medicamentos, de forma a torna-los mais seguros para a população. A detecção de impurezas que ainda não havia sido relatadas para os insumos e medicamentos em questão, demonstra que o fenômeno pode ocorrer também em outras classes de insumos farmacêuticos.

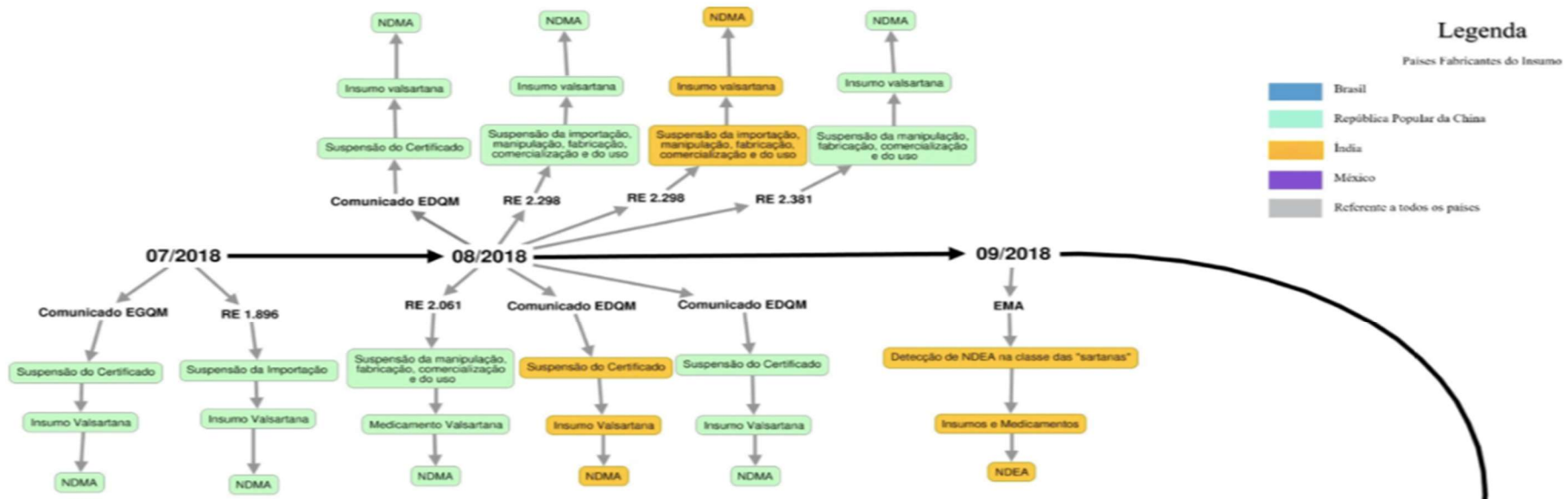
Não foram encontrados registros da participação de laboratórios brasileiros, públicos ou privados, no desenvolvimento de metodologia analítica para a detecção e quantificação das impurezas. A principal preocupação não se restringe apenas ao tempo de implementação de medidas definitivas para a proteção da população, mas também a capacidade do Brasil em desenvolver estratégias tecnológicas e científicas com qualidade e velocidade compatíveis com as desenvolvidas pelos países mais avançados no campo da regulamentação sanitária.

O Planejamento Estratégico da Anvisa “*define as diretrizes para a atuação da agência, preparando a organização para lidar com as incertezas do futuro*”. O ciclo de planejamento

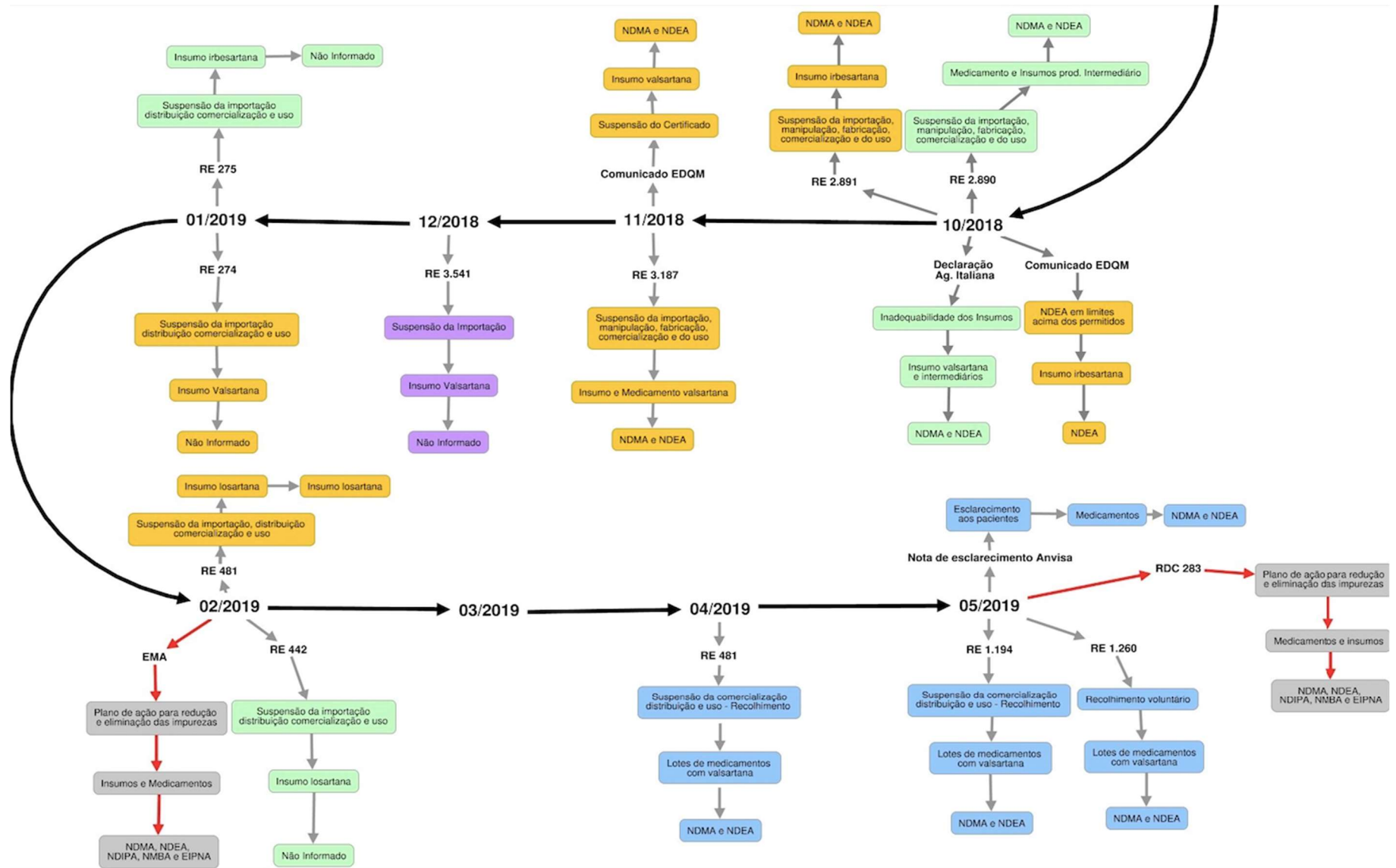
atual compreende o período de 2016 a 2019. Dentre os principais objetivos do ciclo atual estão os Objetivos Estratégicos 3 – Otimizar as ações de pré-mercado, com base na avaliação do risco sanitário e Objetivos Estratégicos 4 – Aprimorar as ações de vigilância em pós-uso, com foco no controle e monitoramento, dentre as Metas Estratégicas desses dois Objetivos, nenhuma está relacionada a novos programas de monitoramento da qualidade de insumos farmacêuticos ou medicamentos. Para o próximo ciclo do planejamento estratégico, de 2020 a 2023, poderiam ser incluídas Metas Estratégicas de monitoramento, consolidadas por meio de programas em parcerias com os Laboratórios Oficiais, Laboratórios de Instituições de Ensino e Pesquisa ou Laboratórios Privados, da qualidade de insumos de interesse para saúde pública. O resultado desses programas seria gerar respostas mais rápidas da Agência diante de casos semelhantes a presença de impurezas nos anti-hipertensivos bloqueadores de angiotensina, além de ser mais um incentivo a pesquisa no País (BRASIL, 2019). No caso das Instituições de Ensino e Pesquisa públicas, há a possibilidade do repasse de recursos financeiros por meio de Termo de Execução Descentralizada (TED), que reduziria o tempo de contratação por não haver obrigatoriedade de processo licitatório ou chamamento público (BRASIL, 2013).

Para facilitar a compreensão do histórico de atuação da Anvisa, frente as determinações da Anvisa e das instituições sanitárias internacionais, foi elaborada uma linha do tempo que contempla os atos emitidos de julho de 2018 a julho de 2019. Na linha os atos estão agrupados por mês e sintetizados com as informações do órgão emissor, medida empreendida, discriminação do produto objeto da medida (se insumo, medicamento ou ambos) e fator que desencadeou a publicação da determinação. Também estão contemplados os países onde estão localizadas as empresas fabricantes dos insumos ou medicamentos envolvidos.

Figura 15 – Linha do Tempo – Ações de Fiscalização – 2018 a 2019



Continua na próxima página



Fonte: elaborada pela autora

A partir da análise da linha do tempo, é possível inferir que as ações de fiscalização e de comunicação da Anvisa se demonstraram como reativas. Apesar do curto período entre o surgimento do problema e da realização das ações, verifica-se um posicionamento pouco ativo da Agência. Esta postura pode influenciar, tanto no tempo da implementação das medidas de proteção a população, que poderia ser abreviado, quanto no desenvolvimento de um histórico de ações da Agência de forma a participar mais efetivamente no cenário internacional.

As determinações dispostas pela Anvisa, como a implementação do plano de redução e eliminação das nitrosaminas nos insumos bloqueadores de receptor de angiotensina II, a RDC 238/2019, foi publicada apenas em maio de 2019, ou seja, três meses após a publicação de tal plano pela EMA.

Também é possível notar uma assimetria das informações constantes nas REs publicadas a partir de dezembro de 2019. Na descrição da medida de fiscalização, não há a discriminação de qual impureza foi detectada para deflagrar a medida implementada. Tal assimetria demonstra que aparentemente não há uniformidade nas informações a serem apresentadas nas REs de fiscalização, o que pode comprometer os registros históricos da atuação da Anvisa e, em alguns casos pode também prejudicar a compreensão da determinação por parte dos profissionais de saúde, dos profissionais das vigilâncias sanitárias locais e da população em geral.

5.2 Instrução de Trabalho: Tratamento de alertas internacionais recorrentes referentes a desvios da qualidade de insumos farmacêuticos ativos

Como citado anteriormente, na Introdução, a finalidade da Instrução de Trabalho – IT é orientar e padronizar a conduta dos técnicos da Anvisa diante de situações específicas. Elaborada de acordo com o modelo estabelecido pela Coordenação de Gestão da Qualidade do Processo de Inspeção Sanitária – CGPIS, da GGFIS, a IT deverá ser analisada e aprovada quanto ao conteúdo e a forma antes de ser implementada na rotina da área técnica, a COINS. Cabe a área técnica, e conjunto com a CGPIS planejar o treinamento dos técnicos, por meio de Educação a Distância (EAD) e instrumento de verificação de aprendizagem.

A responsabilidade pela atualização das IT é compartilhada entre a área técnica e a CGPIS. As IT são depositadas, para verificação de aprendizagem e para consultas futuras no sistema Moodle da Anvisa, que possui acesso controlado.

A IT elaborada para o tratamento de alertas internacionais recorrentes referentes a desvios da qualidade de insumos farmacêuticos ativos, está apresentada no APÊNDICE A. Na IT são definidas as responsabilidades do Coordenador da COINS e dos Especialistas da área técnica e as definições dos termos utilizados.

O termo “alertas sanitário recorrentes” é definido quando da ocorrência de três ou mais alertas emitidos por autoridades sanitárias nacionais ou internacionais em um curto intervalo de tempo, com relato do mesmo aspecto de desvio da qualidade em determinado IFA, classes farmacológicas de IFAs ou seus intermediários, for recebido pela Anvisa. A análise da frequência e o período em que os alertas são emitidos devem levar em consideração as particularidades da produção do IFA, como número de lotes produzidos por ano e o alcance da distribuição dos lotes, por exemplo.

As diretrizes para os Especialistas consistem resumidamente em, no caso de a metodologia de análise do desvio da qualidade não existir, monitorar as ações realizadas pelas autoridades sanitárias internacionais por meio da Assessoria de Assuntos internacionais (AINTE), e simultaneamente, estimular formas de desenvolver a metodologia analítica em laboratórios nacionais, com a intervenção da Gerência de Laboratórios de Saúde Pública (GELAS).

Caso após um período de tempo para o desenvolvimento da metodologia analítica, tanto pelos laboratórios nacionais quanto pelos internacionais, seja considerado muito extenso pelos técnicos da Anisa, a IT sugere que seja organizado um Grupo de Trabalho (GT) com membros das diversas áreas técnicas da Anvisa e com especialistas da Academia para que seja proposta uma solução para o caso.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de a Anvisa ter publicado uma Resolução, a RDC 238/2019, com as diretrizes para a redução e eliminação de impurezas N-nitrosaminas nos IFAs da classe dos anti-hipertensivos antagonistas de receptor da angiotensina II, não se pode considerar que o problema está solucionado. A indústria farmoquímica, assim como a farmacêutica, é dinâmica e a todo momento são lançados no mercado novos produtos e novas tecnologias. Esta condição requer uma postura de vigilância e monitoramento constante por parte das autoridades sanitárias.

Até o momento, não existem no Brasil publicações sistemáticas com os históricos de fiscalização sanitária, tanto dos atos emanados pelo órgão federal, quanto dos órgãos de

atuação local. Tais publicações são importantes, pois podem subsidiar a atuação do profissional da vigilância sanitária nos futuros casos semelhantes que possam vir a ocorrer.

No caso específico da detecção de impurezas potencialmente carcinogênicas em insumos farmacêuticos presentes em medicamentos de uso crônico, em limites acima dos permitidos, é preocupante porque não é aceitável expor a população a tal risco de dano a saúde.

Ainda há a necessidade da condução de estudos mais específicos com a finalidade de desvendar melhor as causas, efeitos e consequências do impacto do desvio da qualidade detectado na saúde da população, na qualidade dos insumos e medicamentos, nas ações de vigilância sanitária e o impacto econômico nos sistemas de saúde e nas relações comerciais.

Os dados dos estudos anteriormente citados, demonstraram a necessidade de ação imediata das autoridades sanitárias de modo a prevenir a exposição da população a produtos com desvios da qualidade que possam ameaçar a saúde da população. Nesse contexto, a Anvisa não se omitiu em seu papel de proteger a saúde da população, porém não foram evidenciadas ações de iniciativa para a obtenção de subsídios que acelerassem a implementação de medidas de fiscalização capazes de solucionar o problema definitivamente.

O levantamento do histórico das ações de fiscalização empreendidas pela Anvisa no caso estudado foi importante não só para, pela primeira vez, traçar o perfil de atuação da Agência, mas também para detectar os possíveis pontos de melhoria dessa atuação.

A Instrução de Trabalho proposta é específica para a ocorrência de desvios da qualidade de insumos farmacêuticos ou medicamentos, mas a estrutura da tomada de decisões para a busca de soluções pode ser empregada para desvios ocorridos em outras classes de produtos sujeitos a vigilância sanitária, como produtos para saúde, cosméticos e alimentos, por exemplo.

Espera-se com a aplicação da IT uma mudança no perfil de atuação da Agência, tornando-o antecipatório como as principais autoridades sanitárias do mundo.

7 CONCLUSÃO

Dentre os documentos consultados para a elaboração desta dissertação, não foram identificados estudos sistemáticos, que levassem em consideração o histórico da atuação da Anvisa **na fiscalização de IFAs e medicamentos.**

No presente estudo de caso, o desvio da qualidade dos IFAs da classe das “sartanas” foi registrado de forma pormenorizada. Da mesma forma, foram descritos a finalidade

terapêutica dessa classe de medicamentos e os mecanismos de formação e toxicidade das impurezas encontradas nos IFAs dessa classe.

As informações obtidas a partir do mapeamento das ações de fiscalização realizadas pela Anvisa nesse estudo de caso, serviram como subsídio para a avaliação da atuação da Agência frente ao cenário internacional. Os pontos de melhoria detectados no histórico dessa atuação evidenciaram os principais aspectos a serem levados em consideração na proposição da IT como ferramenta de padronização na tomada de decisões em casos semelhantes.

Mais estudos como esse podem ser incentivados a fim de que seja traçada a evolução do perfil fiscalizatório da Agência, bem como para a propostas de novos instrumentos que auxiliem na agilização das ações de fiscalização ou para a melhoria dos instrumentos já existentes.

REFERÊNCIAS

ASTRAZENECA DO BRASIL. Bula do Profissional de saúde - medicamento Atacand[®] (candesartana), 2015. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> => Acesso em 01/06/2019

ASTRAZENECA DO BRASIL. Bula do Profissional de saúde - medicamento Atacand[®] Comb (candesartana + felodipino), 2015. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> => Acesso em 01/06/2019

ASTRAZENECA DO BRASIL. Bula do Profissional de Saúde - medicamento Atacand[®] HCT (candesartana + hidroclorotiazida), 2018. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> => Acesso em 01/06/2019

ARAÚJO, C. M. C.; RODERO, S. Ações de Fiscalização Sanitária. *In*: VIEIRA, F. P.; REDIGUIERI C. F.; REDIGUIERI C. F.; (Org). A regulação de medicamentos no Brasil. Porto Alegre, ArtMed 2013. P.652-662.

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA. Bula do Profissional de Saúde - medicamento. Micardis[®] AMLO (telmisartana + besilato de anlodipino), 2019. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> => Acesso em 01/06/2019

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA. Bula do Profissional de Saúde - medicamento. Micardis HCT[®] (telmisartana +hidroclorotiazida), 2019. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> => Acesso em 01/06/2019

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA. Bula do Profissional de saúde - medicamento. Micardis[®] (telmisartana), 2019. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> => Acesso em 01/06/2019

BRASIL. Listas A e B de medicamentos de referência. Órgão emissor: Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponíveis em: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-de-referencia/lista> => Acesso em 29/05/2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Institucional – Anvisa. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/> => Acesso em: 26 de outubro de 2018.

BRASIL. Adoção de medidas para medicamentos para pressão alta. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/adocao-de-medidas-para-medicamentos-para-pressao-alta/219201?p_p_auth=AwkCshSz&inheritRedirect=false. Consulta em 14/06/2019.

BRASIL. Conheça a Fiscalização – medidas sanitárias. Órgão emissor: Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/> => Acesso em: 29 de outubro de 2018.

BRASIL. Constituição Federal de 1988. Promulgada em 5 de outubro de 1988. Órgão emissor: Governo Federal República. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm => Acesso em: 29 de outubro de 2018.

BRASIL. Decreto nº 8.180, de 30 de dezembro de 2013. Altera o Decreto nº 6.170, de 25 de julho de 2007, que dispõe sobre as normas relativas às transferências de recursos da União mediante convênios e contratos de repasse. Órgão emissor: Presidência da República. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2011-2014/2013/decreto/D8180.htm => Acesso em: 07 de julho de 2019.

BRASIL. Diretrizes para Investigação de Queixas Técnicas de Medicamentos e Aplicação de Processo Administrativo Sanitário. Órgão emissor: Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária 1ª edição. Brasília: Anvisa, 2010.

BRASIL. Lei nº 6.360, 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras providências. Órgão emissor: Presidência da República – Casa Civil – Subchefia para Assuntos Jurídicos. Disponível em: <http://www2.planalto.gov.br/> => Acesso em: 29 de outubro de 2018.

BRASIL. Lei nº 6.437, 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Órgão emissor: Presidência da República – Casa Civil – Subchefia para Assuntos Jurídicos. Disponível em: <http://www2.planalto.gov.br/> => Acesso em: 29 de outubro de 2018.

BRASIL. Lei nº 8.080, 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Órgão emissor: Presidência da República – Casa Civil – Subchefia para Assuntos Jurídicos. Disponível em: www.planalto.gov.br => Acesso em: 29 de outubro de 2018.

BRASIL. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020. Órgão Emissor: Ministério da Saúde. 16 de dezembro de 2019 Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/17/170407M2018final.pdf> => Acesso em 03 de março de 2020.

BRASIL. Resolução RDC nº 30, de 15 de maio de 2008. Dispõe sobre a obrigatoriedade de todas as empresas estabelecidas no país, que exerçam as atividades de fabricar, importar, exportar, fracionar, armazenar, expedir e distribuir insumos farmacêuticos ativos, cadastrarem junto à ANVISA todos os insumos farmacêuticos ativos com os quais trabalham. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/> => Acesso em: 26 de outubro de 2018.

BRASIL. Resolução RDC nº 37, de 6 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União. Brasília-DF, 08 de julho de 2009.

BRASIL. Resolução RDC nº 55, de 17 de março de 2015. Ficam estabelecidos, por meio do presente regulamento, os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas

detentoras de registros (fabricantes ou importadores), de comunicação às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 54, Seção 1, pág. 82, Brasília-DF, 21 de março de 2005.

BRASIL. Resolução RDC nº 69, de 08 de dezembro de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/> => Acesso em: 26 de outubro de 2018.

BRASIL. Resolução RDC nº 61, de 03 de fevereiro de 2016. Aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e dá outras providências. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/> => Acesso em: 30 de outubro de 2018.

BRASIL. Resolução RDC nº 134, de 26 de janeiro de 2017. Altera a RDC n. 61 de 3 de fevereiro de 2016, pag. 67 a 92 que aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e dá outras providências. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/> => Acesso em: 30 de outubro de 2018.

BRASIL. Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº141, Seção 1, pág. 87, Brasília-DF, 25 de julho de 2017.

BRASIL. Resolução RDC nº 283, de 17 de maio de 2019. Dispõe sobre investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº97, Seção 1, pág. 61, Brasília-DF, 22 de maio de 2019.

BRASIL. Resolução RE nº 274, de 01 de fevereiro de 2019. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 23, Seção 1, pág. 53, Brasília-DF, 1º de fevereiro de 2019.

BRASIL. Resolução RE nº 275, de 01 de fevereiro de 2019. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 23, Seção 1, pág. 53, Brasília-DF, 1º de fevereiro de 2019.

BRASIL. Resolução RE nº 442, de 20 de fevereiro de 2019. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº37, Seção 1, pág. 98, Brasília-DF, 21 de fevereiro de 2019.

BRASIL. Resolução RE nº 481, de 20 de fevereiro de 2019. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 39, Seção 1, pág. 109, Brasília-DF, 25 de fevereiro de 2018.

BRASIL. Resolução RE nº 978, de 16 de abril de 2019. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 74, Seção 1, pág. 212, Brasília-DF, 17 de abril de 2019.

BRASIL. Resolução RE nº 1.194, de 07 de maio de 2019. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 87, Seção 1, pág. 95, Brasília-DF, 08 de maio de 2019. BRASIL. Resolução RE nº 1.260, de 10 de maio de 2019. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 91, Seção 1, pág. 91, Brasília-DF, 14 de maio de 2019.

BRASIL. Resolução RE nº 1.616, de 14 de junho de 2019. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº138, Seção 1, pág. 35, Brasília-DF, 19 de julho de 2018.

BRASIL. Resolução RE nº 1.896, de 18 de julho de 2018. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº115, Seção 1, pág. 43, Brasília-DF, 17 de julho de 2019.

BRASIL. Resolução RE nº 2.061, de 1º de agosto de 2018. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº148, Seção 1, pág. 53, Brasília-DF, 2 de agosto de 2018.

BRASIL. Resolução RE nº 2.298, de 22 de agosto de 2018. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº164, Seção 1, pág. 70, Brasília-DF, 24 de agosto de 2018.

BRASIL. Resolução RE nº 2.381, de 30 de agosto de 2018. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 169, Seção 1, pág. 98, Brasília-DF, 31 de agosto de 2018.

BRASIL. Resolução RE nº 2.890, de 19 de outubro de 2018. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 203, Seção 1, pág. 126, Brasília-DF, 22 de outubro de 2018.

BRASIL. Resolução RE nº 2.891, de 19 de outubro de 2018. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 203, Seção 1, pág. 126, Brasília-DF, 22 de outubro de 2018.

BRASIL. Resolução RE nº 3.187, de 22 de novembro de 2018. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 226, Seção 1, pág. 56, Brasília-DF, 26 de novembro de 2018.

BRASIL. Resolução RE nº 3.541, de 28 de dezembro de 2019. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, nº 250, Seção 1, pág. 103, Brasília-DF, 31 de dezembro de 2018.

BRASIL. Perguntas e Respostas. Assunto: Insumos Farmacêuticos Ativos. 2ª edição, 20 de fevereiro de 2018. Órgão emissor: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/> => Acesso em: 31 de outubro de 2018.

BRASIL. Planejamento Estratégico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/planejamento-estrategico> => Acesso em 18 de maio de 2019

DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA. Bula do Profissional de Saúde - medicamento Benicar® (olmesartana), 2016. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> => Acesso em 01/06/2019

DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA. Bula do Profissional de Saúde - medicamento BenicarAnlo® (olmesartana + anlodipino), 2018. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> => Acesso em 01/06/2019

DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA. Bula do Profissional de Saúde - medicamento Benicar HCT® (olmesartana + hidroclorotiazida), 2018. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> => Acesso em 01/06/2019

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. U.S. *Environmental Protection Agency Chemical, Integrated Risk Information System (IRIS), Assessment Summary National Center for Environmental Assessment. N-Nitrosodimethylamine*; CASRN 62-75-9. 2019 Disponível em: => https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0045_summary.pdf. Acesso em 08 de junho de 2019.

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. U.S. *National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem*. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> => Acesso em: 28/06/2019.

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. Food And Drug Administration. *Updates on angiotensin II receptor blocker (ARB) recalls including valsartan, losartan and irbesartan*. Disponível em www.fda.gov/Drugs/DrugsSafety/ucm613916.htm => Acesso em: 31/05/2019.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE. *Vision, Mission & Values*. Disponível em <https://www.edqm.eu/en/EDQM-mission-values-604.html> => Acesso em: 06/11/ 2018.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE. *Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities*. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/sartan-medicines-companies-review-manufacturing-processes-avoid-presence-nitrosamine-impurities> => Acesso em: 26 /3/2019.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE. *EDQM's actions to evaluate impact of impurity in active substance valsartan*. Disponível em https://www.edqm.eu/sites/default/files/press_release_edqms_actions_to_evaluate_impact_of_impurity_in_active_substance_valsartan_july_2018.pdf => Acesso em: 06 /11/ 2018.

EUROPEAN MEDICINE AGENCY. *Angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group*. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sartan-medicines> => Acesso em: 08/10/ 2018.

EUROPEAN MEDICINE AGENCY. *Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities*. 01 de fevereiro de 2019. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/sartan-medicines-companies-review-manufacturing-processes-avoid-presence-nitrosamine-impurities> => Acesso em: 27 /7/ 2019.

EUROPEAN MEDICINE AGENCY. *Valsartan: review of impurities extended to other sartan medicines*. 21 de setembro de 2018. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/valsartan-review-impurities-extended-other-sartan-medicines> => Acesso em: 08 /11/ 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Assessment report. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group. Pecedure no: EMEA/H/A-31/1471. EMA/217823/2019*

FUCHS, F.D. e Wannmacher, L. *Farmacologia Clínica e Terapêutica*. 5ª Ed. Rio de Janeiro. Guanabara-Koogan, 2017

HU, CH *et al*. *Elevated urinary levels of carcinogenic N-nitrosamines in patients with urinary tract infections measured by isotope dilution online SPE LC-MS/MS*. *Jounal of Hazardous materials*. Volume 310. 2016. Pág. 207 – 216.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. List of Classification*. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications> => Acesso em: 03/08/2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins*. Volume 94. 2010

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology – Q2(R1)*. Novembro de 2005. Disponível em https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf => Acesso em: 20 de junho de 2019.

MACEDO, I. *et al*. *Vigilância sanitária: recolhimento de medicamentos na legislação brasileira*. *Revista Bioética* 2010; 18(3): 623-35.

MERCK SHARP &DOHME. *Bula do Profissional de Saúde - medicamento Cozaar® (losartana potássica)*, 2018. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> => Acesso em 01/06/2019

MERCK SHARP &DOHME. *Bula do Profissional de Saúde - medicamento Hyzaar® (losartana potássica + hidroclorotiazida)*, 2019. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> => Acesso em 01/06/2019

MULERO, A. *EMA Sartan Investigation Flags Aurobindo Pharma, Raises Zhejiang Huahai Oversight. Regulatory Focus*. Disponível em: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2018/10/ema-sartan-investigation-flags-aurobindo-pharma-r> => Acesso em: 20/06/2019.

NOVARTIS BIOCIEÊNCIAS SA. *Bula do Profissional de Saúde - medicamento Diovan AMLO™ FIX (valsartana + besilato de anlopino)*, 2018. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> => Acesso em 01/06/2019

NOVARTIS BIOCÊNCIAS SA. Bula do do Profissional de Saúde - medicamento Diovan[®] HCT (valsartana/hidroclorotiazida) (160mg+5mg), 2019. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> => Acesso em 01/06/2019

NOVARTIS BIOCÊNCIAS SA. Bula do Profissional de Saúde - medicamento Diovan[®] (valsartana), 2018. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> => Acesso em 01/06/2019

OLIVEIRA, EA *et al.* A produção pública de medicamentos no Brasil; uma visão geral. Cadernos de Saúde Pública. Rio de Janeiro. 22(11): 2379-2389, 2006.

POTTEGARD, A. *et al.* Use of N-nitrosodimethylamine (NDMA) contaminated valsartan products and risk of cancer: Danish nationwide cohort study. *BMJ*. Disponível em <https://www.bmj.com/content/bmj/362/bmj.k3851.full.pdf>, 2018 => Acesso em: 28 de outubro de 2018.

QIN, Y. *et al.* Multivalent ligand-receptor interactions elicit inverse agonist activity of AT₁ receptor blockers against stretch-induced AT₁ receptor activation. *Hypertension Research* (2009) 32, 875-883.

RANG, H. P. *et al.* Farmacologia. 8. ed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA. Bula do Profissional de Saúde - medicamento: Aprovel[®] (irbesartana), 2017. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> => Acesso em 01/06/2019

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA. Bula do Profissional de Saúde - medicamento: Aprozide[®] (irbesartana/hidroclorotiazida), 2018. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> => Acesso em 01/06/2019

SNODIN, D.J. ELDER, P.D. *Short Commentary on NDMA (N-nitrosodimethylamine) contamination of valsartana products. Regulatory Toxicology and Pharmacology.* Nº 103. 325-329. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.05.022>


SCHERF-CLAVEL, O *et al.* *The contamination of valsartan and other sartans, part 1: New findings.* *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.05.022>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7^a diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arquivo Brasileiro de Cardiologia 2016; Vol. 107, Nº 3, Supl. 3, Setembro 2016. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf => Acesso em 23/04/2019.

SÖRGE, F *et al.* *The contamination of valsartana and other sartans, part1: New findings. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2019 <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.05.022>

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. NATIONAL CENTER FOR
BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PUBCHEM. Disponível em
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> Acesso em: 03/02/2019.

APÊNDICE A – Instrução de Trabalho IT-GGFIS-YYYY

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO			Data de Efetividade: XX/XX/XXXX
	Identificador: IT-GGFIS-YYY	Versão: 0	Folha: 1/5	Data para Revalidação: XX/XX/XXXX
Título: Tratamento de alertas internacionais recorrentes referentes a desvios da qualidade de insumos farmacêuticos ativos				

FOLHA DE APROVAÇÃO

Elaborador:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
Janaína Lopes Domingos	Especialista		

Revisor Técnico:


Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data

Revisor da Qualidade:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data

Aprovador:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO			Data de Efetividade:
	Identificador: IT-GGFIS-YYY	Versão: 0	Folha: 2/5	Data para Revalidação:
Título: Tratamento de alertas recorrentes referentes a desvios da qualidade de insumos farmacêuticos ativos.				

1. OBJETIVO

Definir e padronizar as ações a serem realizadas pelos Especialistas nos casos recorrentes de alertas internacionais ou nacionais, relacionados a desvio da qualidade de insumos farmacêuticos ativos (IFAs). De forma a garantir uma melhor atuação da Anvisa no cenário nacional e internacional.

2. ABRANGÊNCIA

Esta instrução de Trabalho se aplica as equipes Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED), incluindo a Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Insumos Farmacêuticos (COINS).

3. DEFINIÇÕES


Alertas sanitários recorrentes: são caracterizados quando três ou mais alertas, emitidos por autoridades sanitárias nacionais ou internacionais em um curto intervalo de tempo*, com relato do mesmo aspecto de desvio de qualidade em determinado IFA, classes farmacológicas de IFAs ou seus intermediários, for recebido pela Anvisa.

Método Farmacopeico: metodologia analítica descrita nas monografias das farmacopeias reconhecidas pela Anvisa (RDC nº 37/2009) NOTA DE RODAPÉ: As farmacopeias reconhecidas pela Anvisa são a Alemã, Americana, Argentina, Britânica, Europeia, Francesa, Internacional (da OMS), Japonesa, Mexicana e Portuguesa).

Termo de Execução: Termo de Execução Descentralizada com Suporte Documental de Descentralização de Crédito Externa. Documento que contém detalhes da instituição de convênio entre a Anvisa e a Instituição de Ensino e Pesquisa. Contém os dados do órgão repassador e do órgão ou entidade recebedora, e informações a respeito das obrigações e responsabilidades das partes, da vigência, dos recursos e do plano de aplicação, dentre outras.

4. SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AINTE: Assessoria de Assuntos Internacionais
 COINS: Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Insumos Farmacêuticos
 ER: Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária
 GEFIC: Gerência de Orçamento e Finanças
 GELAS: Gerência de Laboratórios de Saúde Pública
 GGMED: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos
 GT: Grupo de Trabalho
 IFA: Insumo Farmacêutico Ativo

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO			Data de Efetividade:
	Identificador: IT-GGFIS-YYY	Versão: 0	Folha: 3/5	Data para Revalidação:
Título: Tratamento de alertas recorrentes referentes a desvios da qualidade de insumos farmacêuticos ativos.				

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

5. RESPONSABILIDADES

Quadro 1 – Cargos e responsabilidades

Cargo	Responsabilidades
Coordenador da COINS	Receber os alertas internacionais e verificar se são recorrentes.
ER	Realização das ações previstas no Fluxo de Atividades do Anexo a esta IT, assim como acompanhamento dos desdobramentos dessas ações.

6. Ações:

6.1 – Recebimento, classificação dos alertas e definição de responsáveis:

O Coordenador da COINS, responsável pela recepção de alertas internacionais e nacionais referentes aos IFA, e quando constatada a recorrência, deverá eleger um ER ou um grupo de ER para empreender o tratamento adequado. Além dos critérios citados no item 3 DEFINIÇÕES, deve ser levado em consideração as particularidades do IFA em questão, como alcance de uso na população, frequência de fabricação dos lotes, risco sanitário, risco de desabastecimento, dentre outros critérios.


O tratamento dos alertas recorrentes não deve interferir na determinação das medidas sanitárias de proteção a população, que devem ser empreendidas em tempo oportuno.

6.2 – Tratamento dos alertas:

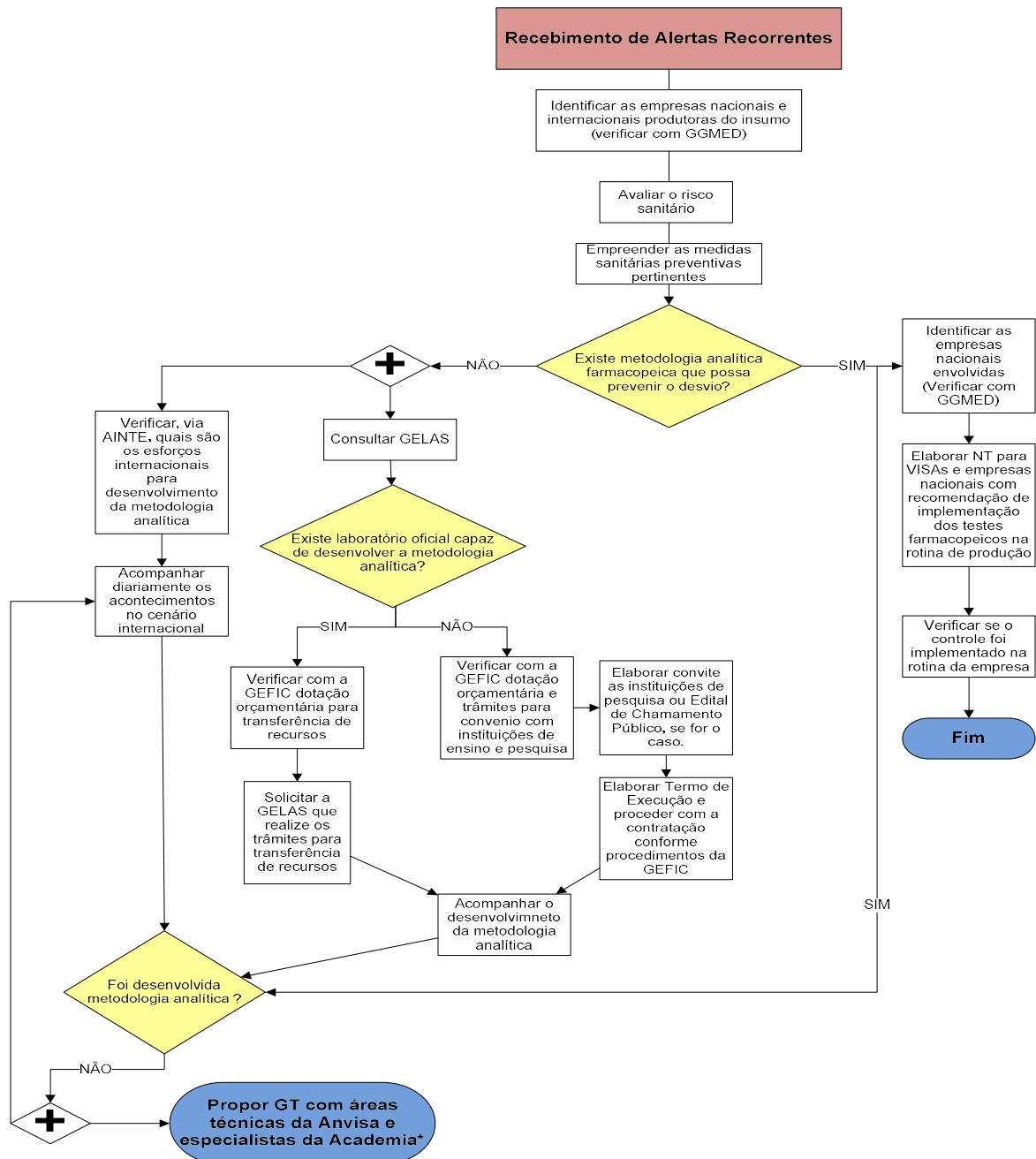
O ER ou grupo de ER deverá proceder de acordo com o fluxo para tratamento de alertas recorrentes e informar, por e-mail a Coordenação da COINS e a Gerência da GIMED o andamento das atividades realizadas.

A avaliação do risco sanitário deverá levar em consideração a distribuição e o consumo do IFA com desvio da qualidade, em território nacional, assim como o perfil da indicação terapêutica do medicamento (se de uso agudo ou crônico), implicações da interrupção do tratamento, possíveis substitutos terapêuticos e todos os aspectos de segurança relacionados ao insumo e ao medicamento produzido.


Também cabe ao ER acompanhar o desdobramento das ações sanitárias empreendidas no âmbito nacional e internacional de forma a obter subsídios para tomada de decisões.

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO			Data de Efetividade:
	Identificador: IT-GGFIS-YYY	Versão: 0	Folha: 4/5	Data para Revalidação:
Título: Tratamento de alertas recorrentes referentes a desvios da qualidade de insumos farmacêuticos ativos. Fluxo 1				

Fluxo 1: Tratamento dos alertas recorrentes



Fonte: elaborado pela autora

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO			Data de Efetividade:
	Identificador: IT-GGFIS-YYY	Versão: 0	Folha: 5/5	Data para Revalidação:
Título: Tratamento de alertas recorrentes referentes a desvios da qualidade de insumos farmacêuticos ativos.				

Tendo em vista que cada IFA possui particularidades em seus processos produtivos e na periodicidade da produção de cada lote. O ER deverá discutir o caso com seus pares e com a Coordenação e Gerência, sempre que julgar necessário, para que sejam determinadas as medidas mais adequadas.

Caso o tempo até que a metodologia analítica seja desenvolvida pelos laboratórios nacionais ou internacionais, for considerado muito longo, poderá ser proposta a criação de um GT composto de técnicos das áreas envolvidas da Anvisa e de especialistas convidados da Academia.

A finalidade do GT é propor medidas estratégicas para abreviar o tempo de desenvolvimento de metodologia analítica de controle e ações para a proteção da população.

7. HISTÓRICO

Revisão	Item	Alteração
0	N/A	Emissão inicial