

## N-NITROSAMINAS COMO PRINCIPAL IMPUREZA ENCONTRADA EM MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO NARRATIVA

Luanne Modesto Dantas<sup>1</sup> Camylla Araújo Correia<sup>2</sup> Leônia Maria Batista<sup>3</sup> Fábio Santos de Souza<sup>4</sup>

**RESUMO:** As N-nitrosaminas representam um grupo de compostos químicos que têm sido identificados como impurezas preocupantes em medicamentos. Essas substâncias são conhecidas por seu potencial carcinogênico e, portanto, têm despertado grande atenção na indústria farmacêutica e entre as agências reguladoras nacionais e internacionais. As N-nitrosaminas podem se formar durante processos de obtenção do insumo farmacêutico ativo (IFA), fabricação e armazenamento de medicamentos, principalmente quando há a presença de precursores, como aminas secundárias e nitritos. Para que haja o correto controle desses insumos, é necessário incluir medidas de regulação, incluindo a revisão e otimização de formulações, processos de síntese e métodos analíticos para garantir a conformidade com os padrões regulatórios. Corroborando tais práticas, buscou-se realizar um estudo de revisão bibliográfica narrativa no intuito de fornecer informações e subsidiar outros estudos ao elaborar um compilado de informações e ressaltar a importância da atuação do controle de qualidade e das agências regulatórias na produção de medicamentos seguros e eficazes. O controle e monitoramento contínuo da presença de N-nitrosaminas em medicamentos são essenciais para garantir a segurança dos pacientes e a qualidade dos produtos farmacêuticos. O tema destaca a importância da colaboração entre a indústria, as agências reguladoras e outras partes interessadas para enfrentar esse desafio complexo e assegurar a integridade dos medicamentos disponíveis no mercado.

**Palavras-chave:** Nitrosaminas. Controle de Qualidade. Contaminação de medicamentos.

217

**Área Temática:** Farmácia

**ABSTRACT:** N-nitrosamines represent a group of chemical compounds that have been identified as impurities of concern in medicines. These substances are known for their carcinogenic potential and, therefore, have attracted great attention in the pharmaceutical industry and among national and international regulatory agencies. N-nitrosamines can form during processes of obtaining the active pharmaceutical ingredient (IFA), manufacturing and storage of medicines, especially when there is the presence of precursors, such as secondary amines and nitrites. In order to correctly control these inputs, it is necessary to include regulatory measures, including the review and optimization of formulations, synthesis processes and analytical methods to ensure compliance with regulatory standards. Corroborating these practices, we sought to carry out a narrative bibliographic review study with the aim of providing information and supporting other studies by preparing a compilation of information and highlighting the importance of quality control and regulatory agencies in the production of safe and effective medicines. . Continuous control and monitoring of the presence of N-nitrosamines in medicines is essential to ensure patient safety and the quality of pharmaceutical products. The theme highlights the importance of collaboration between industry, regulatory agencies and other interested parties to face this complex challenge and ensure the integrity of medicines available on the market.

**Keywords:** Nitrosamines. Quality Control. Drug contamination.

<sup>1</sup>Universidade Federal da Paraíba João Pessoa, Paraíba.

<sup>2</sup>Universidade Federal da Paraíba João Pessoa, Paraíba.

<sup>3</sup>Universidade Federal da Paraíba João Pessoa, Paraíba.

<sup>4</sup>Universidade Federal da Paraíba João Pessoa, Paraíba.

## INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica é um dos setores imprescindíveis para a saúde no Brasil e no mundo, para isso é detentora de normas de regulamentação próprias que regem as boas práticas de fabricação de medicamentos (Sizukusa, 2020). Isso se faz necessário para garantir a segurança, qualidade e eficácia do material produzido, uma vez que influenciará diretamente na vida de milhares de usuários (Sizukusa, 2020). Para tanto, todas as empresas produtoras de medicamentos devem registrar-se, documentar os processos produtivos e gerenciar os riscos de qualidade tanto em nível de recursos humanos quanto de instalações e equipamentos apropriados (Geyer, 2019).

A presença de impurezas em medicamentos é uma preocupação crescente na indústria farmacêutica, uma vez que tais substâncias podem comprometer a eficácia e a segurança dos produtos destinados ao tratamento de diversas condições de saúde (Geyer, 2019). Entre as impurezas que têm recebido atenção especial nos últimos anos, as N-nitrosaminas emergem como protagonistas de uma preocupação significativa por possuir potencial carcinogênico, sendo encontrado com grande facilidade em medicamentos anti-hipertensivos, como os da classe dos antagonistas de receptor de angiotensina II, os “sartanas” (Raymundo, 2022).

218

As N-nitrosaminas devem ter uma atenção especial, visto que a preocupação ligada a essa substância está relacionada às suas propriedades mutagênicas, genotóxicas e potencialmente carcinogênicas (Aglío *et al.*, 2022). À medida que essas substâncias são identificadas e elucidadas, é essencial examinar as origens, métodos de detecção, regulamentações e impactos clínicos das N-nitrosaminas, visando assegurar a integridade e a qualidade dos medicamentos fornecidos à população (Raymundo, 2022).

Este artigo teve como objetivo principal explorar o papel das N-nitrosaminas como a principal impureza encontrada em medicamentos, destacando os riscos associados à sua presença e as medidas necessárias para mitigar esses desafios. Além disso, buscou-se elaborar um material com arcabouço teórico embasado em resoluções e artigos científicos para a contextualização da temática e servir de subsídio para pesquisas e consultas posteriores, contribuindo para publicação nacional.

## METODOLOGIA

Esse estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa qualitativa do tipo exploratória e descritiva acerca dos achados de impureza de N-nitrosaminas em

medicamentos, bem como sobre o controle de qualidade na fabricação de medicamentos. Como base de dados, foram utilizadas a Google Acadêmico e a SciELO, sendo usados, na busca, os Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e Medical Subject Headings (MeSH): “Quality Control”, “Drug Contamination”, “Nitrosamines”. Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos de revisão (científicos, monografias e dissertações) que abordassem o tema proposto, como representado na tabela 1. Os critérios de exclusão utilizados foram: artigos que não relataram a contaminação por N-nitrosaminas, artigos que relataram outras aplicações dessa substância e artigos que não discorreram sobre processos de contaminação e impurezas na fabricação de medicamentos. Após a busca, foram selecionados aqueles que discorreram sobre os aspectos regulatórios da produção de medicamentos, a caracterização das N-nitrosaminas, os métodos analíticos de identificação desta substância química. Ainda, foi acrescido ao corpo do texto, normas da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) e resoluções nacionais brasileiras que direcionam as boas práticas de fabricação de medicamentos.

Tabela 1. Sumarização dos estudos utilizados para a construção desse trabalho

<b>Autores</b>	<b>Título</b>	<b>Ano de Publicação</b>	<b>de</b>	<b>Tipo de Estudo</b>
<b>Fratucci; Silva; Guedes 2017</b>	Nitratos, nitritos e n-nitrosaminas: efeitos no organismo	2017		Artigo - Revisão bibliográfica
<b>Abdin; Yeboah; Jacob, 2020</b>	Impurezas Químicas: Um Enigma Epistemológico com Sérios Efeitos Colaterais	2020		Artigo - Revisão Bibliográfica
<b>Aglío et al., 2022</b>	N-Nitrosaminas em Medicamentos: um Problema Atual, Uma Realidade Antiga	2022		Artigo - Revisão bibliográfica
<b>OCHS et al., 2022</b>	Riscos Sobre a Presença de Impurezas de N-Nitrosaminas e Azidas em Medicamentos	2022		Artigo - Revisão bibliográfica
<b>Ramos; Andrade, 2022</b>	Atuação do Farmacêutico no Controle de Qualidade	2022		Artigo - Revisão bibliográfica
<b>Melo, 2022</b>	Métodos de Extração e Análise de Nitrosaminas em Diferentes Amostras	2022		Trabalho de Conclusão de Curso - Revisão bibliográfica
<b>Nascimento; Santos; Quintilio, 2022</b>	O controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas	2022		Artigo - Revisão bibliográfica

<b>Gonçalves; Paulino, 2022</b>	N-Nitrosaminas: Formação e Aspectos Regulatórios no Âmbito da Indústria Farmacêutica	2022	Artigo - Revisão Bibliográfica
<b>Lemos et al., 2023</b>	Avanços recentes no conhecimento de N-Nitrosaminas em medicamentos: aspectos regulatórios e analíticos	2023	Artigo - Revisão bibliográfica
<b>Sousa; Vieira; Vieira-Almeida, 2023</b>	Recall de substâncias medicamentosas e produtos farmacêuticos por impurezas de nitrosaminas	2023	Artigo - Revisão bibliográfica

Fonte: Autoria própria

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fabricação de medicamentos é uma atividade altamente regulamentada em todo o mundo, com o intuito de assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos disponíveis no mercado (CFF, 2022). Esses aspectos regulatórios são fundamentais para proteger a saúde pública e garantir que os medicamentos atendam aos padrões exigidos pelas agências regulatórias (Geyer, 2019).

No contexto brasileiro, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) desempenha um papel crucial na elaboração e fiscalização dessas regulamentações, com a elaboração de guias, manuais e resoluções que direcionam as boas condutas de produção, armazenamento, dispensação e descarte de medicamentos. A exemplo das RDC's nº 69, que destaca as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos; RDC nº 301, relata as diretrizes gerais das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e a RDC nº 512, a qual dispõe sobre as Boas Práticas para Laboratórios de Controle de Qualidade (Brasil, 2014; Brasil, 2019; Brasil, 2021).

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) são um dos pilares fundamentais dos aspectos regulatórios na fabricação de medicamentos (Brasil, 2019). Elas abrangem uma série de diretrizes que incluem desde a construção e manutenção das instalações até o controle de qualidade dos processos de produção (Brasil, 2014). As empresas farmacêuticas devem seguir rigorosamente as recomendações BPF para garantir a consistência na produção, prevenir a contaminação cruzada e assegurar a qualidade dos medicamentos desde a matéria-prima até o produto final (Brasil, 2019). Isso inclui a realização de testes rigorosos de matérias-primas, intermediários e produtos acabados, além de verificar a conformidade com os padrões farmacopeicos e as resoluções regulatórias específicas (Brasil, 2019).

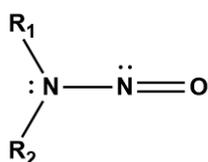
A validação de processos é outra etapa crítica na fabricação de medicamentos, e os farmacêuticos desempenham um papel crucial na elaboração e execução dos protocolos de validação, garantindo a reprodutibilidade dos processos (Nascimento; Santos; Quintilio, 2022; Ramos; Andrade, 2022).

A diferenciação entre contaminação e impureza é fundamental no controle de qualidade de medicamentos (Brasil, 2014). A contaminação se refere à presença indesejada de substâncias estranhas, como microrganismos, partículas ou produtos químicos, que podem ser introduzidos durante a produção (inclui impurezas geradas no processo de síntese ou contaminantes introduzidos por equipamentos e matérias-primas) ou no produto acabado (durante a manipulação, embalagem ou armazenamento) (Brasil, 2014; Brasil, 2017; Abdin; Yeboah; Jacob, 2020). Por outro lado, a impureza corresponde a substâncias indesejadas presentes no medicamento e resultantes do próprio processo de síntese ou de reações secundárias que indesejáveis para o produto final (Brasil, 2014; Brasil, 2017).

Os medicamentos podem ser afetados por contaminantes microbianos, impurezas do tipo inorgânica, orgânica e solvente residuais que podem surgir de matérias-primas e ambientes de produção que comprometem a qualidade e a segurança do produto final (ICH, 2017). Dessa forma, a identificação e controle rigoroso dessas substâncias durante todas as fases da fabricação são cruciais para garantir que os medicamentos atendam aos padrões de qualidade regulatórios (CFF, 2022).

As N-nitrosaminas são compostos químicos que contêm o grupo funcional -NNO, com o nitrogênio nitrosado ligado a um átomo de nitrogênio e a grupos substituintes, como mostrado na figura 1 (Gonçalves; Paulino, 2022).

Figura 1. Estrutura Química das N-nitrosaminas



Fonte: autoria própria.

A formação de N-nitrosaminas ocorre por meio da reação entre aminas secundárias ou terciárias e agentes nitrosantes, como nitritos ou nitratos (Fratucci; Silva; Guedes, 2017; Gonçalves; Paulino, 2022). Essa reação pode ocorrer em condições específicas, como em ambientes ácidos ou em presença de calor (Sousa; Vieira; Vieira-Almeida, 2023). A estrutura química das N-nitrosaminas varia dependendo dos grupos substituintes, mas todas

compartilham o grupo funcional nitrosamina (Fratucci; Silva; Guedes, 2017; Gonçalves; Paulino, 2022).

As N-nitrosaminas são reconhecidas por seu potencial carcinogênico em humanos (Lemos *et al.*, 2023; Sousa; Vieira; Vieira-Almeida, 2023). Elas têm sido associadas a diversos tipos de câncer, principalmente, no trato gastrointestinal, fígado, pulmões e outros órgãos (OCHS *et al.*, 2022). O processo exato pelo qual as N-nitrosaminas induzem o câncer envolve a ativação metabólica e a formação de compostos altamente reativos que podem danificar o DNA celular (OCHS *et al.*, 2022).

Devido aos riscos à saúde associados às N-nitrosaminas, agências regulatórias em todo o mundo, como a FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos e a EMA (European Medicines Agency) na Europa, têm implementado medidas rigorosas para monitorar e limitar a presença dessas substâncias em alimentos e produtos farmacêuticos (Brasil, 2023; CFF, 2022). A pesquisa contínua, o monitoramento rigoroso da presença de N-nitrosaminas e a implementação de medidas preventivas são essenciais para minimizar a exposição e os riscos associados a essas substâncias em diversas aplicações industriais (CFF, 2022).

Para tanto, em 2021, a Anvisa protocolou por meio do guia nº 50/2021, os três passos para a avaliação do risco de toxicidade das nitrosaminas em medicamentos e deve-se seguir as etapas: avaliação de risco, testes confirmatórios e alterações pós-registro (Brasil, 2023). Dessa forma, após identificado o risco eminente de contaminação em algum ponto da fabricação desses produtos, há a vistoria analítica requerendo alguns equipamentos e técnicas específicas para confirmar o controle de qualidade, considerando-se um laudo negativo para a presença de nitrosaminas quando a quantificação dessa substância for inferior a 10% do limite de ingestão aceitável (Brasil, 2023). Em caso de alteração e contaminação pela presença dessas impurezas, deve-se registrá-las, junto ao órgão competente nacional (ANVISA), por meio de dossiês técnicos e notificações a fim de minimizar os danos advindos da contaminação (Brasil, 2023)

Em laboratórios de controle de qualidade de medicamentos, a técnica mais comum aplicada para a detecção de N-nitrosaminas em insumos farmacêuticos e em medicamentos/produtos acabados é a combinação da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) ou a cromatografia gasosa aliada a Espectrometria de Massas (MS) (FDA, 2021). As primeiras são comumente utilizadas para separação e quantificação da

substância, enquanto a Espectrometria de Massa (MS) oferece confirmação precisa, podendo ser acoplada a essas técnicas de separação (Melo, 2022).

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC/CLAE) consiste em uma técnica que se utiliza da passagem de uma fase líquida pressurizada em uma coluna contendo um material adsorvente, após a injeção da amostra, cada componente da mistura irá interagir com uma porção da coluna causando a separação e isolamento do componente químico (Bustillos, 2020). Já para as N-nitrosaminas voláteis – apolares, baixo peso molecular e alta pressão de vapor – normalmente, utiliza-se a Cromatografia em fase gasosa (GC), na qual a fase móvel é um gás, levando à distribuição da amostra na fase estacionária presente na coluna, de modo que ambas as técnicas possuem um detector final computadorizado para gerar os picos cromatográficos de identificação e comparação com uma base de dados própria (Nascimento *et al.*, 2018).

Aliado a isso, ainda se tem a Espectrometria de Massas, que auxilia na quantificação das moléculas de impureza, as quais são ionizadas a partir de uma fonte adequada, e na detecção desses íons por meio de um analisador computadorizado. Assim, são gerados picos das porções estruturais da molécula desejada e a comparação com as nitrosaminas, tendo-se a confirmação da presença ou ausência da impureza (Bustillos, 2020). A FDA divulgou algumas opções de métodos analíticos para a identificação e quantificação de N-Nitrosaminas em IFAs e medicamentos, a exemplo da Headspace GC-MS, GC-MS/MS, HPLC/HRMS (Espectrometria de massas de alta resolução) e MS/MS-RapidFire (FDA, 2021).

Nos últimos anos, tem-se observado um aumento no emprego da técnica de HPLC acoplada a MS, entretanto, o efeito matriz tem sido um problema no que diz respeito à determinação das N-nitrosaminas (Aglío *et al.*, 2022). Dessa forma, têm sido recomendados diversos procedimentos para o preparo de amostras, a exemplo da destilação a vácuo, extração em fase sólida e extração líquido-líquido, utilizando-se solventes como diclorometano, metanol ou acetona (Aglío *et al.*, 2022). É necessário também evitar a formação de N-nitrosaminas, durante esse processo, por meio da adição de ácido sulfâmico, ácido ascórbico e tocoferol (Aglío *et al.*, 2022).

## CONCLUSÃO

Portanto, esse trabalho destacou a importância crítica de uma vigilância em saúde rigorosa na cadeia de produção farmacêutica. A presença dessas substâncias carcinogênicas

levanta preocupações pertinentes sobre a segurança dos medicamentos consumidos diariamente por milhões de usuários em todo o mundo. A proteção da saúde pública requer uma abordagem proativa na identificação e eliminação de fontes potenciais de N-nitrosaminas, fortalecendo os padrões regulatórios e promovendo a conscientização entre os profissionais da saúde e os consumidores. Os desafios associados à detecção precoce e a medidas de contenção das N-nitrosaminas ressaltam a necessidade de melhorias contínuas nos métodos analíticos e nas práticas de fabricação. Além disso, a transparência e a comunicação aberta entre os fabricantes, reguladores e profissionais de saúde são cruciais para manter a confiança do público na segurança da integridade dos produtos farmacêuticos. Em última análise, a segurança e a qualidade dos medicamentos são premissas inegociáveis que demandam esforços contínuos e colaborativos para garantir a saúde da população global.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDIN A. Y., YEBOAH P., JACOB C. Chemical Impurities: An Epistemological Riddle with Serious Side Effects. **International Journal Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 3. 2020. DOI: 10.3390/ijerph17031030.

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

224

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária - Anvisa. **Perguntas e Respostas: Assunto: RDC 53/2015 e Guia 4/2015 de 04 de outubro de 2017**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobremedicamentos/perguntas-e-respostas-rdc-53-2015-e-guia-04-2015.pdf/view>. Acesso em: 30/01/2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 69, DE 8 DE DEZEMBRO DE 2014**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos. Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 301, DE 21 DE AGOSTO DE 2019**. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 512, DE 27 DE MAIO DE 2021**. Dispõe sobre as Boas Práticas para Laboratórios de Controle de Qualidade. Brasília, 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **Guia sobre o Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos**. Guia nº 50/2021 – versão 3. Disponível em: [https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6279847/Guia\\_50\\_vers%C3%A3o3\\_12+06+2023](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6279847/Guia_50_vers%C3%A3o3_12+06+2023).

3.pdf/fb31d2c8-16cc-4176-9578-bf85d9dea053. Acesso em: 28 dez. 2023.

BUSTILLOS, Oscar Vega. A cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em Tandem HPLC-MS/MS. **Revista Analytica**. Online: Den Editora, 2020. Bimensal. Disponível em: <https://revistaanalytica.com.br/analytica-106/>. Acesso em: 31 jan 2024.

CFF. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Contaminação de medicamentos com nitrosaminas: riscos sanitários e ações de recolhimento de produtos no Brasil. **Infarma – Ciências Farmacêuticas**, v. 34, n. 3, p. 260-265. 2022.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. U.S. Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). **Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs: guidance for industry**. Silver Spring, 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/control-nitrosamine-impurities-human-drugs>. Acesso em: 31 jan 2024.

FRATUCCI, A.; SILVA, L.; GUEDES, M. do C. S. Nitratos, nitritos e n-nitrosaminas: efeitos no organismo. **Revista Eletrônica FACP**, n. 18, 2017.

GEYER, Andrea Renata Cornelio. **Boas práticas de fabricação de medicamentos no Brasil: estabelecimento, situação atual e desafios**. 204p. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Brasília, Brasília. 2019.

GONÇALVES, J. F.; PAULINO, R. O. N-NITROSAMINAS: FORMAÇÃO E ASPECTOS REGULATÓRIOS NO ÂMBITO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz** [Editorial], Ano 9, nº 35, jul-set de 2022. ISSN 2357-8173 (versão on-line).

225

ICH. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **M7 (R1) - Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk**, 2017. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m7-assessment-and-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential-carcinogenic-risk-scientific-guideline>. Acesso em: 30 jan 2024.

LEMOS, A. L. da S. *et al.* Avanços recentes no conhecimento de N-Nitrosaminas em medicamentos: aspectos regulatórios e analíticos. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 5, p. 23822-23838, set/out. 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n5-434. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63657/45763>. Acesso em: 28 dez. 2023..

MELO, Caroline Marques de. **Métodos de Extração e Análise de Nitrosaminas em Diferentes Amostras**. 37p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) - Universidade Federal do ABC, Santo André. 2022.

NASCIMENTO, J. M. R. de; SANTOS, M. R. de; QUINTILIO; M. R. V. O controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, Ano 5, v. 5, n.11, jul.-dez., 2022. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7110754>. Disponível em: <https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/391/470>. Acesso em: 22 jan 2024.

NASCIMENTO, Ronaldo Ferreira *et al.* **Cromatografia gasosa: aspectos teóricos e práticos.** E-book. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2018. 334 p. (Estudos da Pós-Graduação). Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/39260>. Acesso em: 31 jan 2024.

OCHS, S. de M. *et al.* Riscos sobre a presença de impurezas de N-nitrosaminas e azidas em medicamentos. **Revista Científica do UBM**, Barra Mansa, v.24, n. 47, p. 144-160, jul. 2022. DOI: <https://dx.doi.org/10.21723/riaee.v11.esp2.p861-880>. Disponível em: <https://revista.ubm.br/index.php/revistacientifica/article/view/1334/355>. Acesso em: 28 dez. 2023.

RAMOS E. N.; ANDRADE, L. G. de. Atuação do Farmacêutico no Controle de Qualidade. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v.8, n.03, mar. 2022. DOI: [doi.org/10.51891/rease.v8i3.4599](https://doi.org/10.51891/rease.v8i3.4599). Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/4599/1717.pdf>. Acesso em: 22 jan 2024.

RAYMUNDO, Felipe de Souza. **Estratégias para gerenciamento de risco para a presença de nitrosaminas em medicamentos da classe “sartana”.** 55p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de São Paulo, Diadema. 2022.

SIZUKUSA, Letícia Oyamada. **Desafios na gestão em vigilância sanitária: a influência da governança global na regulação das boas práticas de fabricação de medicamentos.** 105 p. 2020. Tese (Mestrado em Administração Pública) - Fundação Getúlio Vargas, Brasília. 2020.

SOUSA, M. G. de; VIEIRA, V. de A.; VIEIRA-ALMEIDA, E. C. Recall de substâncias medicamentosas e produtos farmacêuticos por impurezas de nitrosaminas. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 9, n. 5, p.15576-15590, mai. 2023. DOI: [10.34117/bjdv9n5-076](https://doi.org/10.34117/bjdv9n5-076). Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/59610/43109>. Acesso em: 28 dez. 2023.