



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bárbara Baptista Lopes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada de “Perspetiva Regulamentar: Nitrosaminas como impurezas de Medicamentos de Uso Humano” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Beatriz Costa, Dra. Vanessa Martins e do Professor Doutor João José Martins Simões Sousa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bárbara Baptista Lopes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada de “Perspetiva Regulamentar: Nitrosaminas como impurezas de Medicamentos de Uso Humano” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Beatriz Costa, Dra. Vanessa Martins e do Professor Doutor João José Martins Simões Sousa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2022

Eu, Bárbara Baptista Lopes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016229970, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Perspetiva Regulamentar: Nitrosaminas como impurezas de Medicamentos de Uso Humano” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referida na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 6 de setembro de 2022.

Bárbara Baptista Lopes

(Bárbara Baptista Lopes)

Agradecimentos

Aos meus pais, porque sem eles nada seria possível, por serem o exemplo a seguir enquanto ser humano e por todo o amor incondicional que sempre demonstraram.

Aos meus avós por todo o colo e carinho, por serem pessoas tão especiais e presentes na minha vida.

À minha irmã pelo sorriso e abraço reconfortantes nos momentos mais difíceis.

À minha família por ser a âncora de amor na minha vida, um especial agradecimento aos meus tios por me incentivarem a concretizar os meus sonhos e objetivos.

Ao Afonso por ser o meu porto de abrigo, o melhor amigo e companheiro que tive a sorte de encontrar, com quem quero partilhar a vida, agradeço-te por todo o teu amor e respeito.

À Inês por ser a melhor madrinha e amiga, a que tem sempre uma palavra de conforto para todos os momentos.

Aos amigos que a faculdade me deu, que levo para a vida, os que tornaram esta experiência única e com quem partilhei sorrisos, gargalhadas e lágrimas.

A toda a equipa da BasePoint, por toda a preocupação e empenho.

À equipa da Farmácia Elísio Andrade, por me acolherem e me ensinarem tanto sobre aquilo que é ser-se Farmacêutico.

Ao Professor Doutor João José Martins Simões Sousa, pela disponibilidade e apoio.

A Coimbra, por todas as memórias que guardarei para a vida, com saudade.

Índice

PARTE I – RELATÓRIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

LISTA DE ABREVIATURAS	8
1. INTRODUÇÃO	9
2. ANÁLISE SWOT.....	10
2.1. Pontos Fortes	10
2.1.1. Integração na Equipa.....	10
2.1.2. Formação contínua	10
2.1.3. Autonomia e responsabilidade.....	12
2.1.4. Desenvolvimento de competências técnicas	12
2.2. Pontos Fracos.....	13
2.2.1. Duração do estágio.....	13
2.2.2. Dependência dos clientes.....	13
2.3. Oportunidades	14
2.3.1. Contacto com áreas diversificadas.....	14
2.3.2. Contacto com clientes.....	14
2.4. Ameaças.....	14
2.4.1. Situação pandémica e teletrabalho.....	14
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	15
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
5. ANEXOS.....	17

PARTE II – RELATÓRIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

LISTA DE ABREVIATURAS	21
1. INTRODUÇÃO	22
2. ANÁLISE SWOT.....	23
2.1. Pontos Fortes	23
2.1.1. Equipa técnica	23
2.1.2. Localização e novas instalações	23
2.1.3. Plano de Estágio.....	24
2.1.4. Serviços prestados e a fidelização dos utentes	25
2.1.5. 4DigitalCare®	26
2.1.6. Dermocosmética e Ortopedia.....	26
2.1.7. Preparação Individualizada de Medicamentos	27
2.2. Pontos Fracos.....	28
2.2.1. Formações via <i>online</i>	28
2.2.2. Preparação de manipulados	28
2.3. Oportunidades	29
2.3.1. Formações externas	29
2.3.2. Testagem para o SARS-CoV-2.....	29
2.3.3. Clínica “Cuida-te”	30
2.4. Ameaças.....	30
2.4.1. Guerra em contexto europeu	30

2.4.2. Ataque Informático.....	31
3. CASOS CLÍNICOS.....	32
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
6. ANEXOS.....	37

PARTE III – MONOGRAFIA

ABREVIATURAS.....	41
ÍNDICE DE FIGURAS.....	44
ÍNDICE DE TABELAS	44
RESUMO.....	45
ABSTRACT	46
1. INTRODUÇÃO.....	47
2. NITROSAMINAS: IMPUREZAS EM MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.....	49
2.1. Situação Envolvente: caso dos Sartans	49
2.2. Carcinogenicidade e Mutagenicidade das N-Nitrosaminas.....	52
2.3. Potenciais fontes de contaminação e de formação das N-Nitrosaminas	53
3. CONTEXTUALIZAÇÃO REGULAMENTAR.....	58
3.1. Abordagem Harmonizada.....	58
3.1.1. Avaliação de Risco	64
3.1.2. Testes confirmatórios.....	65
3.1.3. Medidas implementadas.....	68
3.2. Perspetivas Futuras	70
4. CONCLUSÃO	72
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

PARTE I – Relatório em Indústria Farmacêutica

BasePoint Consulting Services

Sob orientação da Dra. Beatriz Costa

Lista de Abreviaturas

AR	Assuntos Regulamentares
BPCS	BasePoint Consulting Services
CE	Comissão Europeia
CIR	<i>Cosmetic Ingredient Review</i>
CLP	<i>Classification, Labelling and Packaging</i>
CPNP	<i>Cosmetic Products Notification Portal</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DGAV	Direção Geral da Alimentação e Veterinária
DGS	Direção Geral de Saúde
DM	Dispositivo Médico
ECHA	<i>European Chemicals Agency</i>
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
IF	Indústria Farmacêutica
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
PIF	<i>Product Information File</i>
REACH	<i>Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals Substances</i>
SA	Suplemento Alimentar
SCCS	<i>Scientific Committee On Consumer Safety</i>
SWOT	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
UE	União Europeia

I. Introdução

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) engloba unidades curriculares de áreas diversificadas das Ciências Farmacêuticas, o qual proporciona uma formação holística dos estudantes, contribuindo para que enquanto futuros Farmacêuticos se sintam preparados para envergar por qualquer uma dessas áreas.

Neste sentido, os estudantes do MICF têm a possibilidade, de para além do estágio curricular em Farmácia Comunitária de carácter obrigatório, de ter um estágio em Farmácia Hospitalar ou noutra área, nomeadamente da Indústria Farmacêutica ou das Análises Clínicas. Mediante a oportunidade, decidi então fazer um estágio na área da Indústria Farmacêutica (IF) em particular em Assuntos Regulamentares (AR) e Consultoria Farmacêutica, para que pudesse implementar num contexto real os conhecimentos adquiridos ao longo do curso e ainda para adquirir novas competências do domínio técnico e científico.

A *BasePoint Consulting Services* (BPCS) foi a empresa que elegi para o local de estágio em IF, o qual teve a duração de 3 meses, tendo o mesmo iniciado a 7 de setembro de 2021 e terminado a 13 de dezembro do mesmo ano. Criada em 2015 e sediada no centro da cidade de Coimbra, a BPCS é uma empresa de serviços de consultoria dedicada à indústria dos cosméticos, suplementos alimentares, dispositivos médicos, biocidas e produtos químicos.

O leque de clientes da BPCS tem sido alargado além-fronteiras nacionais, contando já com inúmeros clientes de panorama internacional, o que viabiliza o contacto e atuação em mercados distintos e um crescimento exponencial da empresa. De destacar, que esta é uma empresa composta por uma equipa jovem e dinâmica, que prima pela diferença e pela excelência nos serviços, tendo como foco os seus clientes e como o objetivo delinear soluções adequadas para as especificidades de cada um.

Com o presente relatório pretendo fazer uma avaliação do meu Estágio Curricular na área de AR, através da análise *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (SWOT), destacando 4 fatores: *Strengths* (Pontos Fortes) e *Weaknesses* (Pontos Fracos) – fatores internos – e *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças) – fatores externos.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Integração na Equipa

Considero que um dos pontos fortes do meu estágio na BPCS foi a integração numa equipa jovem, dinâmica e multidisciplinar, tendo tido a oportunidade de trabalhar com vários elementos nas diferentes áreas de atuação da empresa, o que contribuiu positivamente para a minha formação.

A oportunidade de ter integrado uma equipa com formações académicas diversas, nomeadamente Biologia, Ciências Farmacêuticas, Direito, Farmácia Biomédica e Química, permitiu-me compreender os inúmeros benefícios em pertencer a uma equipa multidisciplinar. A partilha de conhecimentos entre elementos com diferentes formações académicas proporciona um ambiente favorável ao desenvolvimento do espírito crítico.

Toda a equipa trabalha com o mesmo propósito, no entanto as tarefas são atribuídas mediante as habilidades técnicas e características de cada um, realçando o potencial individual de cada elemento, o que permite que haja uma maior autonomia no seu trabalho e consequentemente uma maior produtividade para a empresa.

Destaco ainda o acompanhamento constante nas tarefas que desenvolvi e a disponibilidade prestada para o esclarecimento de quaisquer dúvidas, para além da formação contínua em cada área de atuação da BPCS.

Por último, resta-me salientar toda a disponibilidade, atenção e preocupação demonstradas pela equipa, o que considero ter sido a chave para a minha excelente integração na equipa.

2.1.2. Formação contínua

Como referi anteriormente, tive a oportunidade de desempenhar tarefas nas quatro áreas de atuação da BPCS, o que me proporcionou a aquisição de um vasto leque de conhecimentos, no entanto destaco as formações internas como principal propulsor desta aprendizagem.

Antes de iniciar qualquer tarefa, recebi formação por parte do elemento da equipa responsável pela área na qual se incluía a tarefa, o que me permitiu desempenhar as minhas funções, enquanto estagiária, com maior facilidade e sucesso.

Iniciei o estágio na área dos produtos cosméticos, com o Dr. David Costa, tendo recebido formação sobre a classificação de produtos cosméticos, a avaliação de conformidade

da rotulagem e revisão das alegações. Posteriormente, para a elaboração do *Product Information File* (PIF) recebi formação referente à parte A e parte B que constituem o *dossier*.

Relativamente ao registo do produto cosmético no *Cosmetic Products Notification Portal* (CPNP), embora não tenha procedido ao registo de nenhum produto, tive conhecimento de como todo o processo decorre. Na Europa, para que um produto cosmético entre no mercado é obrigatório que haja um registo do mesmo no CPNP. No caso de produtos cosméticos provenientes de países fora da União Europeia (UE), que sejam importados, é necessário que sejam acompanhados por um documento de conformidade emitido pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), o qual garante que o produto cumpre com todos os requisitos legais aplicáveis.

Destaco ainda uma formação com outros estagiários e colaboradores sobre o regulamento REACH (*Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals Substances*) relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição de substâncias químicas e o regulamento CLP (*Classification, Labelling and Packaging*) relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas químicas.

Subsequentemente tive formação com a Dra. Carmen Pinto, primeiramente na área dos Suplementos Alimentares (SA) e posteriormente na área dos Dispositivos Médicos (DM).

Em relação aos SA recebi formação sobre como proceder ao preenchimento da tabela de notificação, à avaliação da rotulagem, com recurso à lista de verificação de rotulagem, e à notificação da comercialização de um suplemento alimentar junto da entidade responsável, neste caso particular a Direção Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV). A formação na área dos DM tinha como objetivo a minha aprendizagem sobre a classificação de cada dispositivo, a avaliação de rotulagem e a elaboração de um *dossier* técnico.

Numa fase final, tive a oportunidade de ter formação na área dos biocidas, a qual abrangeu exclusivamente o processo de notificação de um produto biocida junto da Direção Geral de Saúde (DGS).

Transversalmente a todas as áreas, em cada formação foram apresentados documentos de suporte, os quais me auxiliaram na realização das tarefas que me eram propostas, dos quais destaco alguns de carácter oficial como Regulamentos e Decretos-Lei, disponíveis nos *sites* da Comissão Europeia (CE) e outros elaborados pela equipa da BPCS, os quais me foram disponibilizados para consulta.

2.1.3. Autonomia e responsabilidade

Ao longo do estágio senti que a responsabilidade e confiança depositadas, pela equipa, no meu trabalho foram crescentes, o que contribuiu positivamente para o desenvolvimento do meu sentido crítico e autonomia.

Foram-me delegadas tarefas de grande responsabilidade, nomeadamente a elaboração de todo o conteúdo de um *dossier* técnico de um dispositivo médico de classe I, de um cliente da empresa, a qual desempenhei de forma autónoma. No entanto, toda a equipa demonstrou total disponibilidade para me auxiliar e esclarecer eventuais dúvidas, procurando sempre compreender as minhas dificuldades, com o intuito de me elucidar e dar o incentivo necessário.

Concluindo, considero que ser-se autónomo e responsável é crucial para o bom desempenho de qualquer profissional, características estas que julgo ter desenvolvido ao longo desta experiência na BPCS.

2.1.4. Desenvolvimento de competências técnicas

Inerente às tarefas desempenhadas na BPCS, o recurso a tecnologias de informação foi recorrente ao longo de todo o estágio, o que contribuiu para a aprendizagem e aperfeiçoamento de competências técnicas.

Destaco o trabalho com ferramentas do Microsoft Office, em particular com o Microsoft Teams, Word e Excel, uma vez que possibilitou uma constante melhoria no domínio das mesmas. Para além destas ferramentas, recorri ao motor de busca da PubMed e utilizei algumas bases de dados disponíveis nos sites da *European Chemicals Agency* (ECHA), do *Cosmetic Ingredient Review* (CIR) e do *Scientific Committee On Consumer Safety* (SCCS), o que me permitiu melhorar competências de pesquisa, recolha e seleção de informação.

O desenvolvimento e domínio destas competências são uma mais-valia para o meu percurso académico e profissional, visto que também no setor farmacêutico a dependência das tecnologias da informação é crescente.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Duração do estágio

Sendo o estágio em IF de caráter opcional e dado ao tempo limitado para a unidade curricular de estágio, o meu estágio na BPCS teve a duração de 3 meses, perfazendo um total de 490h.

Considero o reduzido tempo de duração do estágio como um ponto negativo uma vez que, tendo em consideração a abrangência das áreas de atuação da empresa e a complexidade de algumas das tarefas, neste curto período de tempo não foi possível consolidar os conhecimentos adquiridos. Para além disso, a minha formação na área dos biocidas ficou aquém do desejado devido ao tempo limitado.

2.2.2. Dependência dos clientes

Realço a dependência dos clientes como um fator menos positivo, visto que para a elaboração ou preenchimento de documentos necessários para a notificação e/ou introdução de um produto no mercado, é requerido ao cliente que envie toda a informação acerca desse mesmo produto.

Caso a informação enviada esteja incorreta ou incompleta, o trabalho fica pendente até que novas informações sejam enviadas pelo cliente. Na eventualidade do tempo de resposta ser demorado, o trabalho poderá apenas ser retomado horas ou dias após a solicitação de informação por parte da BPCS.

Ao longo do estágio foram várias as situações em que solicitei informação mais detalhada ao cliente e em que sugeri algumas medidas corretivas, e em ambos os casos o tempo de resposta de alguns clientes foi maior do que o expectável, o que condicionou e atrasou todo o processo de introdução de um produto no mercado.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Contacto com áreas diversificadas

Ao longo do MICF existe uma única unidade curricular dedicada à área de AR, no âmbito da qual é lecionada matéria exclusivamente relacionada com o medicamento, e embora na unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética tenhamos um breve enquadramento legal e regulamentar sobre os dermocosméticos, considero a Unidade Curricular “Estágio” uma excelente oportunidade para complementar a formação na área de AR.

Com o estágio na BPCS foi possível contactar com diversas áreas e adquirir novos conhecimentos e competências em AR na área dos Cosméticos, DM, SA e Biocidas, o que tornou a experiência mais enriquecedora.

2.3.2. Contacto com clientes

No estágio na BPCS tive a oportunidade de contactar diretamente com os clientes e de estar presente numa reunião, na qual me foi permitido participar e intervir uma vez que fora responsável por um *dossier* de um dispositivo médico da empresa com a qual reuni. A reunião ocorreu nos escritórios da empresa, tendo-me sido apresentadas as instalações e o processo de fabrico do dispositivo.

Esta experiência foi deveras valorativa para o meu percurso académico porque me permitiu implementar conhecimentos num contexto real e perceber como decorre a interação entre uma empresa de serviços de consultoria e os seus clientes.

2.4. Ameaças

2.4.1. Situação pandémica e teletrabalho

Todo o meu estágio decorreu em regime de teletrabalho, o que considero ter sido uma ameaça à minha experiência. Face às medidas implementadas pela DGS devido à *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), o teletrabalho nas empresas passou a ser uma realidade, com o intuito de reduzir o risco de contágio e transmissão do Sars-CoV-2.

Embora o teletrabalho me tenha permitido desenvolver competências do domínio tecnológico, considero que condicionou a minha experiência uma vez que não tive a oportunidade de trabalhar diretamente com os colegas da equipa como certamente acontecerá futuramente num contexto profissional. Para além disso, considero que partilha do espaço de trabalho proporciona uma comunicação espontânea e favorável à discussão sobre variados temas, o que não acontece em regime de teletrabalho.

3. Considerações Finais

O estágio na BPCS para além de uma oportunidade para aprofundar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, proporcionou-me também a aquisição de novas competências do domínio técnico e científico nas áreas de Assuntos Regulamentares e Consultoria Farmacêutica.

Ao longo dos 3 meses desempenhei tarefas na área de Dermocosmética, Dispositivos Médicos, Suplementos Alimentares e Biocidas, o que considero ter sido uma excelente oportunidade para complementar a minha formação e sentir-me preparada para ocupar funções em qualquer uma destas áreas num contexto profissional.

Enquanto futura farmacêutica considero ainda que adquiri competências fundamentais para o meu sucesso profissional, das quais destaco a cooperação entre elementos de uma equipa, a responsabilidade e autonomia nas tarefas desempenhadas. Destaco ainda o constante recurso a tecnologias de informação como uma mais-valia para o meu percurso, visto que é algo cada vez valorizado e recorrente no setor farmacêutico.

Concluindo, o balanço que faço é bastante positivo, uma vez que considero ter tido uma oportunidade única de trabalhar com uma equipa dinâmica com profissionais de excelência e de explorar uma área do meu interesse, compreendendo com mais fundamento as tarefas que são desempenhadas neste setor.

4. Referências Bibliográficas

BASEPOINT – **Sobre Nós**. [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://bpcs.pt/sobre-nos/>

BASEPOINT – **Serviços – Cosméticos**. [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://bpcs.pt/servicos/cosmeticos/>

BASEPOINT – **Serviços – Suplementos Alimentares**. [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://bpcs.pt/servicos/suplementos-alimentares/>

BASEPOINT – **Serviços – Dispositivos Médicos**. [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://bpcs.pt/servicos/dispositivos-medicos/>

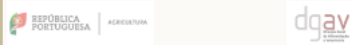
BASEPOINT – **Serviços – Biocidas**. [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://bpcs.pt/servicos/biocidas/>

BASEPOINT – **Serviços – REACH & CLP**. [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://bpcs.pt/servicos/reach-clp/>

FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA – **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas: Plano de Estudos**. [Acedido a 20 de abril de 2022]. Disponível na Internet: https://apps.uc.pt/courses/PT/programme/1172/2021-2022?id_branch=20001#branch-20001

5. Anexos

5.1. Anexo I – Checklist de Rotulagem de Suplementos Alimentares

				
SUPLEMENTOS ALIMENTARES		DL 118/2015 - Reg 1169/2011		
CHECKLIST DE ROTULAGEM				
06/12/19		Nome do suplemento alimentar		
Parte A - Decreto-Lei nº 118/2015				
Requisitos a verificar	Ref	Verificado	Não aplicável	OBS
1	Denominação de venda – Suplemento Alimentar	Artº 6º Nº 1		
2	A designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza	Artº 6º Nº 2 a)		
3	As quantidades de nutrientes ou de outras substâncias declaradas referem-se à toma diária recomendada pelo fabricante e indicada no rótulo	Artº 8º Nº 2		
4	É apresentada a toma diária	Artº 6º Nº 2 b)		
5	É apresentada uma advertência que não deve ser excedida uma toma diária indicada	Artº 6º Nº 2 c)		
6	É apresentada a indicação de que os suplementos alimentares não são substitutos dum regime alimentar variado	Artº 6º Nº 2 d)		
7	É apresentada uma advertência de que o produto deve ser guardado fora do alcance das crianças	Artº 6º Nº 2 e)		
8	A forma como as vitaminas e minerais são referidos na rotulagem corresponde ao estabelecido no Reg nº 1170/2009 e Diretiva 2002/46 (são indicadas na lista de ingredientes)	Artº 4º Nº 1 Reg 1170/2009 Dir 2002/46		
9	As informações relativas a vitaminas e minerais são expressas em % dos valores de referência indicadas no Reg. 1169/2011	Artº 8º Nº 4		
10	Há indicação do estado físico/apresentação (pó, cápsulas, comprimidos, ampolas, etc)	Artº 3º a)		
Parte B - Regulamento nº 1169/2011				
Requisitos a verificar	Ref	Verificado	Não aplicável	OBS
11	A lista de ingredientes contém todos os ingredientes por ordem decrescente de incorporação	Artº 18º Nº 1		
12	Os alergénios estão devidamente assinalados	Artº 21º		
13	É indicada a quantidade líquida	Artº 23º Nº 1		
14	É devidamente indicada a data de durabilidade mínima ou a data-limite de consumo	Artº 24º		
15	Há indicação das condições especiais de utilização e/ou de conservação	Artº 25º		
16	Há indicação do país de origem ou local de proveniência, se for o caso	Artº 26º Nº 2		
17	É indicado o nome ou firma e o endereço do operador da empresa do sector alimentar sob o qual o suplemento alimentar é comercializado ou, se esse operador não estiver estabelecido na União, o importador para o mercado da União.	Artº 9º Nº 1 h)		
18	É indicado o modo de emprego, quando a sua omissão dificultar uma utilização adequada do suplemento alimentar	Artº 9º Nº 1 j)		
19	É indicado o título alcoométrico volúmico adquirido se for superior a 1,2%	Artº 9º Nº 1 k)		
20	A informação obrigatória está inscrita num local em evidência, é facilmente visível, claramente legível e, quando adequado, indelével. Nenhuma outra indicação ou imagem, interferente, pode esconder, dissimular, ou desviar a atenção dessa informação.	Artº 13º Nº 1		

21	São respeitadas as dimensões dos caracteres (altura igual ou superior a 1.2 mm ou, em embalagens com superfície maior inferior a 80 cm ² , igual ou superior a 0.9 mm)	Artº 13º Nº 2			
22	As denominação de venda, a quantidade líquida e título alcoométrico figuram no mesmo campo visual	Artº 34º Nº 1			
23	No caso de venda à distância, a informação a informação obrigatória, com excepção da data de durabilidade mínima ou a data-limite de consumo, está disponível antes da conclusão da compra e figura no suporte ou é prestada por meio adequado	Artº 14º			
24	As menções obrigatórias figuram em Português	Artº 15º			
25	Os ingredientes contidos sob a forma de nanomateriais artificiais são claramente indicados na lista de ingredientes e a palavra «nano» figura a seguir aos nomes destes ingredientes	Artº 18º Nº 3			
26	A menção «Contém edulcorante(s)» acompanha a denominação de venda	Anexo III 2.1			
27	A menção «Contém açúcar(es) e edulcorante(s)» acompanha a denominação de venda	Anexo III 2.2			
28	A presença de aspartame/sal de aspartame e acesulfame está correctamente assinalada	Anexo III 2.3			
29	Existe a menção «O seu consumo excessivo pode ter efeitos laxativos» no caso de o suplemento conter 10 % de polióis adicionados	Anexo III 2.4			
30	Se há ácido glicirrízico ou o seu sal de amónio, há menção «Contém alcaçuz – as pessoas que sofrem de hipertensão devem evitar o seu consumo excessivo»	Anexo III 3.			
31	No caso de cafeína adicionada, a menção: «Contém cafeína. Não recomendado a crianças nem a grávidas», está no mesmo campo visual que a denominação de venda e é seguida do teor em de cafeína em mg por 100 g/ml, expresso em função da dose diária recomendada na rotulagem	Anexo III 4.			
32	Fitoesteróis, ésteres de fitoesterol, fitoestanois ou ésteres de fitoestanol adicionados estão devidamente assinalados	Anexo III 5.			
33	Os aditivos alimentares e as enzimas, pertencentes a uma das categorias enumeradas são designados pela denominação dessa categoria seguida da sua denominação específica ou, se for o caso, do seu número E. Se um ingrediente pertencer a várias categorias, é indicada a que tem a função principal	Anexo VII			
34	Os aromas são designados pelo termo «Aroma(s)» ou por uma denominação mais específica ou por uma descrição do aroma	Anexo VII			
35	A designação «natural» relativa a um aroma obedece às especificações	Anexo VII			
36	As práticas leais de concorrência são respeitadas	Artº 7º Nº 1			
37	Indicação do lote	Artº 18º Nº 1 Reg 178/2002			

Data	Nome

PARTE II – Relatório em Farmácia Comunitária

Farmácia Elísio Andrade

Sob orientação da Dra. Vanessa Martins

Lista de Abreviaturas

API	Sustância Ativa
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DGS	Direção Geral de Saúde
DT	Diretora Técnica
ECG	Eletrocardiograma
FEA	Farmácia Elísio Andrade
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
IMC	Índice de Massa Corporal
MAPA	Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OGF	Organização e Gestão Farmacêutica
PA	Pressão arterial
PCR	Proteína C-reativa
PIM	Preparação Individualizada de Medicamentos
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPF	Fator de Proteção Solar
SWOT	<i>Strenghts, Weknesses, Opportunities, Threats</i>
TAF	Técnico Auxiliar de Farmácia
TRAG	Teste Rápido de Antígeno
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
USF	Unidade de Saúde Familiar

I. Introdução

O estágio curricular em Farmácia Comunitária é parte integrante do plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) e constitui uma etapa fulcral para a conclusão da formação académica. Para além de ser uma excelente oportunidade para colocarmos em prática os conhecimentos adquiridos ao longo de unidades curriculares precedentes, este visa ainda a aquisição de novas competências e aprendizagens do domínio técnico e científico.

O papel do Farmacêutico, em particular na Farmácia Comunitária, enquanto o profissional de saúde mais próximo da população, é preponderante na intervenção para a promoção da saúde e bem-estar, na prevenção da doença e na melhoria da qualidade de vida da comunidade. Para além do rigor científico e competência técnico-científica, o exercício da profissão deve ser pautado em particular por valores da integridade, dignidade, atenção, cuidado e empatia.

Tendo em vista uma aprendizagem holística, enquanto futura farmacêutica e cidadã, escolhi a Farmácia Elísio Andrade (FEA) para o meu local de estágio. Este teve a duração de aproximadamente 5 meses, de forma a completar as 810h exigidas para a conclusão da formação do farmacêutico, o qual decorreu sob a orientação da Dra. Vanessa Martins.

Com o presente relatório pretendo fazer uma avaliação do meu Estágio Curricular, através da análise *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (SWOT), destacando 4 fatores: *Strengths* (Pontos Fortes) e *Weaknesses* (Pontos Fracos) – fatores internos – *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças) – fatores externos.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Equipa técnica

A equipa técnica da FEA é constituída atualmente por 10 elementos, na qual se integram Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT) e Técnicos Auxiliares de Farmácia (TAF). Passo a elencar os membros da equipa: Dra. Paula Andrade, Farmacêutica, Diretora Técnica (DT) e proprietária da FEA, Dra. Adélia Lopes, Dra. Jaqueline Moço, Dra. Vanessa Martins e Dr. André Maia (Farmacêuticos), Carolina Matias, Ana Sofia Portásio, Maria João Ferreira e Graça Reste (TSDT), Sónia Pascoal e Núria Tabanez (TAF).

Destaco a multidisciplinariedade, o espírito inigualável de cooperação, profissionalismo e dinamismo como as principais características desta equipa que contribuem para o sucesso inequívoco do serviço que a FEA presta à comunidade.

Os valores que sustentam toda a equipa, o acompanhamento contínuo e a confiança depositada no meu trabalho foram fatores essenciais para um ambiente propício à minha aprendizagem no âmbito da Farmácia Comunitária e integração na equipa.

2.1.2. Localização e novas instalações

A Farmácia Elísio Andrade localiza-se na Rua Dr. José Gomes Cruz n.º197, no centro da vila da Tocha, o que possibilita uma maior proximidade em termos geográficos da população residente na vila. Para além desta vantagem geográfica, a vila da Tocha, pertencente ao concelho de Cantanhede, é uma vila que faz fronteira com freguesias de outros 3 grandes concelhos periféricos: Mira, Figueira da Foz e Montemor-o-Velho, o que possibilita que a farmácia tenha utentes provenientes dos 4 concelhos.

No ambiente circundante à FEA encontra-se a Unidade de Saúde Familiar (USF) Progresso e Saúde, para além de outras instituições de saúde como clínicas privadas de dentária e de saúde, bem como lares e centros de dia, o que contribui positivamente para a afluência de utentes.

Recentemente a FEA mudou de instalações, sendo o novo espaço de maior dimensão, mais apelativo e confortável, tendo inúmeros locais onde os utentes podem aguardar sentados, o que torna o processo de espera ou de atendimento menos cansativo em particular para idosos com dificuldades locomotoras. Embora não tenha estacionamento próprio, encontra-se junto a um parque de estacionamento municipal, o que facilita o acesso à mesma.

Com esta amplificação das instalações foi possível reorganizar todo o espaço e expor uma vasta variedade de produtos, o que proporciona um aconselhamento personalizado e diversificado. Outro fator relevante associado a esta mudança foi o aumento do número de balcões de atendimento de forma a diminuir o tempo de espera dos utentes e consequentemente aumentar a satisfação dos mesmos face ao serviço prestado pela FEA.

Toda a envolvência, quer do espaço geográfico, quer do espaço interior e exterior das instalações, são um fator diferenciador e favorável para a afluência de utentes, face a outras farmácias desta zona geográfica.

2.1.3. Plano de Estágio

Considero que o Plano de Estágio definido, pela Dra. Vanessa Martins e Dra. Paula Andrade (DT), foi um dos fatores decisivos para o sucesso desta minha experiência no âmbito da Farmácia Comunitária, uma vez que foi estruturado de forma a que conseguisse executar cada uma das tarefas na farmácia de forma independente e autónoma, contribuindo para uma constante aprendizagem e evolução no meu percurso.

Numa fase inicial do estágio, as tarefas eram essencialmente de *backoffice*, tais como, a organização do *stock*, controlo de prazos de validade e aprovisionamento e gestão do *stock* (*first in, first out*), execução de devoluções (de medicamentos com prazo de validade curto, de embalagens danificadas, a pedido do laboratório, por erro no pedido ou do fornecedor) e regularização das mesmas através de nota de crédito ou guia de remessa.

Posteriormente encarregaram-me da receção e conferência de encomendas, em particular do Preço de Venda ao Público (PVP) e do Preço de Venda à Farmácia (PVF), da realização de encomendas diárias, instantâneas e através da Via Verde do medicamento, face à urgência e disponibilidade do medicamento em questão. Saliento ainda a gestão e regularização de reservas e a preparação de entregas de medicamentos ao domicílio como outras das tarefas desempenhadas. Ainda no *backoffice* foi-me explicado como é feito o controlo das condições de armazenamento através da verificação da temperatura e humidade (de todos os espaços e frigoríficos), a qual é feita de 15 em 15 dias.

Todo este trabalho de *backoffice* permitiu-me adquirir mais conhecimentos sobre as Substâncias Ativas (APIs) e produtos disponíveis na farmácia, contribuindo ainda para que me sentisse mais capacitada para trabalhar com o sistema informático no atendimento ao público.

Numa fase de transição para o atendimento, tive um papel relevante na organização de campanhas das marcas e datas relevantes, tendo sido responsável pela elaboração de lineares,

gôndolas e cenários temáticos. Num primeiro contacto com a parte das vendas no 4DigitalCare®, efetuei vendas da medicação para utentes de lares.

Inerente ao atendimento, aprendi a dispensar Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRMs) e a validar prescrições médicas, eletrónicas e manuais, nomeadamente de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, mediante os diferentes sistemas de comparticipação.

Após algum tempo no atendimento, foi-me dada a oportunidade de aconselhar de forma autónoma os utentes, quer de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRMs), quer de produtos dermocosméticos e suplementos alimentares. Mediante a necessidade de cada utente, fui responsável pela medição de parâmetros bioquímicos tais como a medição de valores de glicémia, de triglicérideos e de pressão arterial (PA), e auxiliiei ainda na colocação dos equipamentos para a elaboração da Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA).

Neste caso a FEA é ainda responsável pela entrega de medicação hospitalar a alguns utentes, sendo necessário informar posteriormente o hospital da entrega da mesma, com os dados do adquirente e do responsável pela entrega.

Face ao exposto, considero que a organização do meu Plano de Estágio contribuiu para o sucesso da minha experiência em Farmácia Comunitária.

2.1.4. Serviços prestados e a fidelização dos utentes

A fidelização dos utentes é, do meu ponto de vista, um ponto forte uma vez que considero fundamental que enquanto Farmacêuticos consigamos prestar um aconselhamento e serviços de qualidade que permitam estreitar a relação entre a farmácia e o utente.

A diversidade de serviços prestados pela farmácia possibilita que os utentes tenham acesso a um variado leque de serviços num único espaço, o que a nível rural é uma enorme mais-valia devido à dificuldade de locomoção de muitos dos utentes da farmácia, em particular idosos.

O utente pode dirigir-se à FEA e fazer medições dos valores de glicémia, de triglicéridos, de PA, de peso e do Índice de Massa Corporal (IMC), para além de MAPAs e Eletrocardiogramas (ECGs). A farmácia tem a si associada a clínica “Cuida-te”, na qual são realizadas análises clínicas, e onde pode haver marcação de consultas de Medicina Geral, de algumas especialidades médicas e ainda de Aconselhamento Podológico e Nutricional.

Os serviços de destaque que em muito contribuem para a fidelização dos utentes são a Preparação Individualizada de Medicamentos (PIM) e a entrega dos medicamentos ao

domicílio, sendo ambos serviços que contribuem ativamente para uma maior adesão à terapêutica dos utentes e para a comodidade da vida das pessoas. De ressaltar o caráter gratuito de ambos, sem qualquer custo adicional para o utente.

De referir ainda a existência de um cartão de fidelização, uma vez que não pertencendo ao grupo das farmácias portuguesas e não tendo a si associada o cartão Saúde, a farmácia oferece aos seus utentes um cartão que possibilita que estes usufruam de descontos e da oferta de produtos.

Por último, para além da prestação de todos estes serviços personalizados, são inúmeros os fatores que proporcionam a relação de proximidade entre a farmácia e o utente, nomeadamente a competência e empatia de toda a equipa técnica.

2.1.5. 4DigitalCare®

O 4DigitalCare® é o sistema informático utilizado na FEA, sendo um fator diferenciador comparativamente a outras farmácias, uma vez que a maioria opta por trabalhar com o Sifarma®. Embora a minha experiência com o Sifarma® seja escassa e tenha tido apenas contacto com este sistema em aulas de Organização e Gestão Farmacêutica (OGF), considero que seja pouco intuitivo, dificultando a aprendizagem de novos profissionais e ainda o atendimento ao balcão.

Neste sentido considero o 4DigitalCare® um sistema mais intuitivo e simplista, tendo fácil e rapidamente conseguido aprender a trabalhar com o mesmo. O meu primeiro contacto com o sistema através de tarefas de *backoffice* contribuiu para que posteriormente no atendimento me sentisse hábil e confiante no *front office*.

Realço ainda o apoio técnico provido pelo 4DigitalCare®, que mediante qualquer dúvida, se apresentam imediatamente disponíveis para assegurar o suporte necessário para que a situação seja resolvida num curto espaço de tempo.

2.1.6. Dermocosmética e Ortopedia

Realço do vasto leque de produtos disponíveis na farmácia, os dermocosméticos e o material ortopédico, como duas das categorias mais procuradas e requisitadas pelo público da FEA. Face aos pedidos dos utentes, ao longo do estágio, o meu conhecimento em ambas as áreas, cresceu exponencialmente, proporcionando uma aprendizagem e melhoria contantes no aconselhamento de qualquer um deste tipo de produtos. Para além disso, a vasta gama de

marcas que a FEA oferece aos seus utentes possibilita que encontremos um produto que vá ao encontro das expectativas de cada um.

No caso particular da Dermocosmética, com o Estágio Curricular foi possível complementar o conhecimento adquirido durante o curso MICEF, em concreto na unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética. Devido à forte aposta da FEA na área, foram inúmeras as formações que tive ao longo do estágio, nas quais eram apresentadas gamas e produtos de variadíssimas marcas.

Face à ampla disponibilidade de produtos dermocosméticos na FEA é possível encontrar o produto ideal para cada utente tendo em consideração não apenas o tipo e necessidades da pele, que o levaram a procurar um dado produto ou uma rotina de pele, como também fatores de carácter sensorial, preocupações ambientais e condições socioeconómicas.

Por outro lado, em relação à secção de Ortopedia, para além dos produtos ortopédicos mais comumente conhecidos e encontrados em farmácias, são inúmeras as opções disponíveis quer de ajudas técnicas (camas articuladas elétricas e manuais, cadeiras de rodas, cadeiras de banho, andarilhos, almofadas, colchões, canadianas e bengalas...), de acessórios de compressão elástica (meias de compressão, joelheiras, pulsos elásticos...), bem como produtos anti escaras. A aposta da farmácia em material ortopédico é fundamental, uma vez que este tipo de produtos contribui fortemente para uma maior qualidade de vida dos utentes, em particular de pessoas acamadas, com dificuldades locomotoras ou em situação de pós-operatório.

Considero, portanto, que ao longo do estágio a minha formação em ambas áreas foi complementada face ao lecionado em unidades curriculares do MICEF, visto que o plano de estudos tem evidentemente como foco o medicamento. No entanto, considero que numa perspetiva holística, para um bom aconselhamento do utente é necessário ter conhecimentos nas diversas áreas de atuação, de forma a que possamos contribuir também para uma melhoria do bem-estar e qualidade de vida do utente.

2.1.7. Preparação Individualizada de Medicamentos

Como foi referido anteriormente, um dos serviços mais distintivos da FEA é a PIM, o qual é cada vez mais requisitado por utentes da farmácia, por instituições sociais e lares, visto que para além de contribuir para uma maior adesão à terapêutica, simplifica o processo de toma de medicamentos para muitos dos doentes polimedicados.

Este serviço personalizado proporciona, sem quaisquer custos associados, a preparação da medicação de cada utente para um período de 1 a 2 semanas, consoante a

necessidade do mesmo. Cada bolsa inclui os medicamentos que o utente deve tomar numa determinada refeição (ex: jejum, pequeno-almoço, almoço, lanche, jantar...) dum dado dia da semana. Em cada uma encontra-se descrito o nome do utente e da associação/instituição responsável, quando aplicável, os medicamentos que contém, a refeição e o número da bolsa em questão relativamente ao total de bolsas que perfazem o rolo (ex: 1/21, 14/21...).

Todos os medicamentos são incluídos nas bolsas à exceção dos medicamentos orodispersíveis e efervescentes, uma vez que devido às suas propriedades higroscópicas não podem ser introduzidos na máquina da PIM, assim como outras formas farmacêuticas não compatíveis.

Cada rolo é posteriormente conferido e só depois é colocado na caixa de cada utente devidamente identificada. O utente ou cuidador apenas necessita de destacar a bolsa do respetivo dia e refeição, assegurando assim a toma segura de toda a medicação.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Formações via online

Ao longo do estágio foram inúmeras as oportunidades de formação que tive em diversas áreas, organizadas por laboratórios de Dermocosmética, de Suplementação e de MNSRM, e ainda Webinars creditados pela Ordem dos Farmacêuticos (OF).

Estas formações realizaram-se no período pós-laboral, a partir das 21h, uma vez que face à situação pandémica e à sobrecarga de trabalho na farmácia, não foi de todo possível que as mesmas se realizassem no período laboral. Tendo isto em consideração, todas as formações realizaram-se online, via Zoom ou Microsoft Teams.

Considero um aspeto menos positivo, uma vez que a realização de atividades presenciais aproxima mais o orador dos participantes e proporciona uma interação mais fácil e propícia à aprendizagem e esclarecimento de dúvidas, sendo tendencialmente mais sucintas e mais facilmente ajustadas ao grupo que se encontra em frente ao formador.

2.2.2. Preparação de manipulados

Embora ao longo do estágio tenha feito preparações extemporâneas (ex: pomadas, xaropes, suspensões orais...), a farmácia não oferece o serviço de preparação de manipulados. Quando este serviço é requisitado pelos utentes, a farmácia encarrega-se de assegurar a medicação do utente, enviando a prescrição para outra Farmácia Comunitária a qual faz a preparação do manipulado e a envia para a FEA.

Considero este um ponto fraco visto que não tive a oportunidade de preparar manipulados durante o estágio curricular, não tendo sido possível implementar alguns dos conhecimentos adquiridos na unidade curricular de Farmácia Galénica.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formações externas

A complementaridade da formação académica através de formações externas em múltiplas áreas possibilitou o enriquecimento e domínio do meu conhecimento nas mais variadas áreas.

A apresentação de gamas e produtos disponíveis na farmácia é algo que considero fulcral para o aconselhamento farmacêutico, uma vez que após cada formação sentia que quando surgia um atendimento oportuno ao aconselhamento de um dado MNSRM ou produto dermocosmético sobre o qual tinha tido formação prévia, me sentia mais confiante em recomendá-lo visto que o mesmo me tinha sido apresentado com maior detalhe.

Neste sentido, tendo em consideração o dinamismo do setor farmacêutico, considero fundamental a participação, de forma regular, neste tipo de formações para que possa enquanto futura farmacêutica manter-me atualizada sobre novos produtos que sejam introduzidos no mercado.

2.3.2. Testagem para o SARS-CoV-2

Inerente à situação pandémica da *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), as farmácias foram forçadas a ajustar os seus serviços face às necessidades dos utentes. Desde logo, face à circunstância, a FEA disponibilizou o serviço de realização de Testes Rápidos de Antigénio (TRAGs) para a SARS-CoV-2 de acordo com as informações disponibilizadas pela Direção Geral de Saúde (DGS), descritas na Norma 019/2020.

Com a realização destes testes na farmácia, tive a oportunidade de proceder ao registo de utentes na plataforma SINAVElab, à submissão de resultados dos testes e comunicação dessa informação através da plataforma. Para cada teste submetido era necessário indicar os dados do utente (nome completo, número de Utente de Saúde, número do Cartão de Cidadão, data de nascimento...), o fabricante e lote do teste utilizado, o resultado (positivo, negativo ou inconclusivo), a comparticipação, quando aplicável, e o número do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE), o qual é gerado automaticamente.

Realço o papel das farmácias durante a pandemia, o qual tem sido indispensável, visto que muitos utentes numa primeira instância procuram conselhos e recomendações junto dos Farmacêuticos e técnicos com o intuito de saber como proceder mediante um teste ou contacto positivo em detrimento de contactarem a linha do Sistema Nacional de Saúde (SNS) disponível 24 horas por dia, a linha SNS 24.

2.3.3. Clínica “Cuida-te”

A FEA tem a si associada um espaço dedicado às Análises Clínicas, a consultas de Medicina Geral e Familiar, de Aconselhamento Podológico e Nutricional, a sessões de Fisioterapia e de intervenção estética.

A clínica “Cuida-te” reúne uma diversificada oferta de serviços num único espaço o que é algo extremamente valorizado pelos utentes, em particular num meio rural como aquele onde a FEA se encontra inserida. O isolamento geográfico e os problemas de locomoção, dos utentes mais idosos, dificultam o acesso dos mesmos a este tipo de serviços de saúde e bem-estar e nesse sentido, considero a clínica um fator deveras distintivo e diferenciador que destaca a FEA das outras farmácias do mesmo contexto geográfico.

2.4. Ameaças

2.4.1. Guerra em contexto europeu

O primeiro trimestre do ano de 2022 foi marcado pelo início da Guerra em território ucraniano, acontecimento que tem gerado repercussões em todo o mundo, através da ameaça à Paz Mundial e à estabilidade económica dos países da Europa.

Inerente a este contexto de Guerra na Europa, o preço de bens essenciais tem aumentado exponencialmente o que gera um clima de medo e de receio face ao futuro incerto, devido à possibilidade de atravessarmos em breve uma crise económica a nível europeu e mundial.

Consequentemente, muitos negócios foram afetados, como é o caso das Farmácias Comunitárias, tendo todo este clima de instabilidade e de medo despoletado uma redução do número de utentes mensais.

Esta é uma ameaça quer para o negócio das farmácias, o qual poderá sair fragilizado de toda esta situação, quer para a saúde e qualidade de vida dos utentes, que numa tentativa de pouparem ao máximo os seus recursos financeiros, têm a preocupação constante em adquirir

apenas alguns dos medicamentos que tomam habitualmente, o que pode levar a uma menor adesão à terapêutica e conseqüentemente a uma degradação do seu estado de saúde.

2.4.2. Ataque Informático

Como referido anteriormente, a FEA tem disponível um espaço dedicado às Análises Clínicas, o qual funciona em parceria com um Laboratório de Análises, o qual foi alvo de um ciberataque no mês de fevereiro. Este ataque informático teve repercussões nos serviços prestados pelo Laboratório e indiretamente impactaram os utentes da farmácia.

Com toda esta situação, o acesso e disponibilização de relatórios de análises clínicas e de resultados de testes Proteína C-reativa (PCR) realizados nas instalações da clínica “Cuidate” sofreram alguns constrangimentos, o que levou a atrasos na entrega dos resultados aos utentes. Face a toda a situação, houve algumas queixas apresentadas por parte dos utentes em relação ao serviço prestado pelo Laboratório, o que conseqüentemente constituiu também uma ameaça para a FEA.

3. Casos Clínicos

Caso Clínico I

Utente do sexo feminino, na faixa etária dos 40 anos, desloca-se à farmácia para aviar a medicação da sua mãe que se encontra em isolamento face à infeção por SARS-CoV-2 e, em desabafo, comenta também já ter estado infetada e que ficou com algumas sequelas, sentindo um maior cansaço e um aumento da queda de cabelo.

Após algumas questões, a utente confessou já estar a fazer suplementação com magnésio (Magnesona[®]), por indicação médica, mas que a queda de cabelo era algo que realmente a incomodava.

Mediante a preocupação da utente, aconselhei a toma das cápsulas Cistitone Forte BD, um suplemento formulado para a queda de cabelo sazonal e fragilidade do cabelo, reforçada com vitaminas B e D. Para além das cápsulas aconselhei outro produto da Cantabria labs[®], o Folstim PHysio Champô, com o objetivo de estimular o crescimento capilar e controlar a queda.

Caso Clínico II

Uma senhora na faixa dos 50 anos dirige-se à farmácia procurando uma solução para o seu problema, dizia que se sentia “presa dos intestinos” e com a “barriga cheia de gases” confessando já ter usado “uns comprimidos amarelos de uma caixa verde”, mas queixava-se que voltava sempre a sentir o mesmo desconforto.

Após mostrar a caixa de Dulcolax[®], a senhora afirmou ser aquele o medicamento que já tinha tomado e que embora tenha sentido um ligeiro alívio nas horas seguintes à toma voltava a ter a mesma sintomatologia. A utente acrescentou ainda que já tomava muita medicação e que não queria “mais caixas de medicamentos” para não se confundir.

Face à preocupação da utente, procurei uma solução que simultaneamente ajudasse no alívio quer da prisão de ventre quer da sensação de barriga inchada, tendo por isso aconselhado o DulcoSoft[®] DUO, através da toma de 2 colheres rasas do pó diluído numa bebida à escolha da utente, de manhã. Recomendei ainda o reforço da ingestão de líquidos durante o dia para facilitar a ação do Macrogal 4000 no amolecimento das fezes e assim auxiliar na evacuação.

Caso Clínico III

Um senhor de 83 anos dirige-se à farmácia e pede vaselina esterilizada para a esposa com 84 anos, dizendo que a mesma já a usava há muitos anos para combater a secura e prurido na região genital.

Mediante o pedido, questionei ainda sobre outros sinais e sintomas que a sua esposa poderia ter, ao qual me respondeu que tinha comichão e vermelhidão. Questionei ainda se a esposa utilizava algum gel lavante para a zona íntima, ao qual me respondeu que já tinha usado um Lactacyd® “azul”, mas que, entretanto, tinha acabado.

Face aos sinais e sintomas, aconselhei a aplicação de Gino-Canesten® durante uma semana, com o objetivo de tratar uma eventual infecção fúngica que estaria a causar a comichão e vermelhidão. Como solução para a secura vaginal da qual a senhora se queixava sugeri o Hidratante vaginal Woman ISDIN®, em substituição da vaselina. Por último, aconselhei ainda que levasse uma nova embalagem de Lactacyd® Pharma Hidratante para assegurar a correta lavagem da zona íntima.

Caso Clínico IV

Uma senhora vem acompanhada da filha de 14 anos, procurando produtos para uma rotina da pele do rosto para a sua filha, a qual tem pele acneica e pele atópica. Após observar o rosto da menina, concluí que os sinais de acne eram visíveis apenas na zona T e que para além da pele atópica, a mesma apresentava uma pele desidratada.

Com o objetivo de definir uma rotina completa e adequada às necessidades da pele da menina, aconselhei que fossem incluídos 3 produtos na sua rotina diária: produto de limpeza facial, creme hidratante e protetor solar.

Tendo em consideração a idade da menina, optei por aconselhar produtos da marca A-Derma®, a qual tem uma gama de produtos específica para bebés e crianças com uma pele com tendência para eczema atópico. Aconselhei então dois produtos da gama Exomega Control, o Gel de Lavagem Emoliente 2 em 1 antiprurido e o Bálsamo emoliente antiprurido, ambos para utilizar de manhã e à noite.

Adicionalmente, aconselhei a utilização, na rotina da manhã, de um protetor solar da gama Proteger AC, o Fluido Solar de rosto matificante com Fator de Proteção Solar (SPF) 50+. Por último, de forma a alcançar a limpeza adequada da zona T, com tendência acneica, aconselhei a utilização de um Gel espuma purificante da gama PHYS-AC, para utilizar 2 a 3 vezes por semana à noite, em substituição do Gel de Lavagem Emoliente 2 em 1 antiprurido.

Caso Clínico V

Um utente do sexo masculino dirige-se à farmácia à procura de uma solução imediata para a sua esposa, a qual estava com diarreia. Confessa que a mesma teria uma sessão de fisioterapia no dia seguinte e que por isso procurava algo que parasse de forma imediata a diarreia para que a sua esposa pudesse ir descansada para a sessão.

Após algumas questões, o utente confessa que esta situação já dura há cerca de 3 dias e que era algo raro, visto que habitualmente a senhora costumava sentir-se obstipada e com dificuldade em ir à casa de banho.

Face a esta situação, para que senhora pudesse sentir-se confortável para ir à sessão no dia seguinte aconselhei a toma de 2 comprimidos de Imodium Rapid[®], e caso necessário a toma de 1 cada vez que fosse à casa de banho com dejeções diarreicas, até um máximo de 6 comprimidos por dia. Para além disso, tendo em consideração que a situação já durava há 3 dias, aconselhei a toma de HidraRapid[®], composto por sais minerais e eletrólitos, durante 3 a 4 dias de forma a compensar a perda de líquidos. Como medida não farmacológica, aconselhei a ingestão frequente de fluidos e a alteração da alimentação, eliminando temporariamente verduras e laticínios, optando por alimentos cozidos. Por último, aconselhei a toma do probiótico Gut4[®] Dual Vit por um período de 15 dias, com o objetivo de regular a flora intestinal.

4. Considerações Finais

Findando esta etapa, considero que o estágio curricular na FEA fora crucial para meu percurso acadêmico, tendo contactado com uma vasta variedade de medicamentos, dispositivos médicos e cosméticos. Assim sendo, esta experiência permitiu-me assimilar novas competências cruciais para a minha aprendizagem no âmbito da Farmácia Comunitária e para que, enquanto futura Farmacêutica possa contribuir ativamente para a promoção da saúde e bem-estar do utente.

Considero que a equipa da FEA foi a chave para o sucesso desta experiência, visto que todos os elementos primam pelo rigor, excelência e integridade daquilo que é o exercício da profissão, tendo me sido transmitida a responsabilidade daquilo que é ser Farmacêutico. Para além do rigor científico, é fundamental estabelecer uma relação de proximidade com o utente para que este se sinta confortável em partilhar as suas dúvidas e preocupações, para que mediante uma avaliação crítica e holística possamos aconselhá-lo da melhor forma possível.

Realço ainda o dinamismo, robustez e perseverança do Farmacêutico Comunitário que mediante as adversidades, tais como a situação pandémica e a guerra, se ajusta e redescobre procurando sempre novas alternativas e soluções para as necessidades e expectativas dos utentes.

5. Referências Bibliográficas

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos** [Acedido a 25 de abril de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/0014300159_469595878620679aa0a805.pdf

DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE – **Norma 019/2020: COVID-19: Estratégia Nacional de Testes para SARS-CoV-2** [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/07/Norma_019_2020_act_23_06_2022_pdf-527kb.pdf

FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA – **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas: Plano de Estudos**. [Acedido a 20 de abril de 2022]. Disponível na Internet: https://apps.uc.pt/courses/PT/programme/1172/2021-2022?id_branch=20001#branch-20001

INFOMED – **Dulcolax** [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFOMED – **Gino-Canesten** [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

INFOMED – **Imodium Rapid** [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

INFOMED – **Magnesona** [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

6. Anexos

6.1. Anexo I – Cartão de Fidelização



6.2. Anexo II – Clínica “Cuida-te”



6.3. Anexo III – Preparação Individualizada do Medicamento



PARTE III – Monografia

“Perspetiva Regulamentar: Nitrosaminas como impurezas de
Medicamentos de Uso Humano”

Sob orientação do Professor Doutor João José Martins Simões Sousa

Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEMPS	Agência Espanhola do Medicamento e Produtos Sanitários
AIM	Autorização de Introdução do mercado
ALARP	<i>As Low As Reasonably Practicable</i>
ANC	Autoridade Nacional Competente
API	Substância Ativa
ASMF	<i>Active Substance Master File</i>
BMDL	<i>Benchmark Dose Modelling</i>
BPF	Boas Práticas de Fabrico
CAP	Produto autorizado centralmente
CE	Comissão Europeia
CEP	<i>Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia</i>
CHMP	<i>Committee for Proprietary Medicinal Products</i>
CoC	<i>Cohort of Concern</i>
CPDB	<i>Carcinogenic Potency Database</i>
CTD	<i>Common Technical Document</i>
DCP	Procedimento de Reconhecimento Descentralizado
DEA	Dietilamina
DIPNA	N-nitrosodiisopropilamina
DMA	Dimetilamina
DMF	Dimetilformamida
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare</i>
EM	Estado Membro
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EMR	Estado Membro de Referência
EMRN	<i>European medicines regulatory network</i>

ENOC	Composto N-nitroso produzido endogenamente
GS-MS	Cromatografia Gasosa – Espectrofotometria de Massa
IA	Ingestão Aceitável
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IRN	<i>Incident Review Network</i>
LCDB	<i>Lhasa Carcinogenicity Data Base</i>
LC-MS	Cromatografia Líquida – Espectrofotometria de Massa
LOD	Limite de Detecção
LOQ	Limite de Quantificação
LTL	<i>Less than Lifetime</i>
MAH	<i>Marketing Authorisation Holder</i>
MRP	Procedimento de Reconhecimento Mútuo
NA	N-Nitrosaminas
NaNO ₂	Nitrito de Sódio
NAP	Produtos autorizados nacionalmente
NDBA	N- Nitrosodibutilamina
NDEA	N-Nitrosodietilamina
NDMA	N-Nitrosodimetilamina
NDPA	N-Nitroso-di-n-propilamina
NMBA	Ácido N-Nitroso-N-metil-4-aminobutírico
NMP	N-metil-2-pirrolidona
NMPA	N - nitrosometilfenilamina
NOC	Composto N-nitroso
NO _x	Agente nitrosante
OMCL	<i>Official Medicines Control Laboratory</i>
PA	Produto Acabado
QWP	<i>Quality Working Party</i>

RAN	<i>Rapid Alert Network</i>
SAR	Relação Estrutura-Atividade
SWP	<i>Safety Working Party</i>
TD50	Dose diária de uma substância que causa tumores em 50% dos animais
TEA	Trietilamina
TEA HCl	Cloreto de trietilamônio
TTC	<i>Threshold of toxicological concern</i>
UE	União Europeia
ZHP	<i>Zhejiang Huahai Pharmaceuticals</i>

Índice de Figuras

Figura 1 – Diagrama organizado cronologicamente com exemplos de APIs, de diferentes fabricantes, nos quais foram identificadas NAs, no ano de 2018.	50
Figura 2 – Estruturas moleculares de sartans com anel tetrazólico, o qual se encontra devidamente identificado em todas as estruturas da imagem.	51
Figura 3 – Estrutura molecular geral de uma N-Nitrosamina.	52
Figura 4 – Estruturas moleculares de NDMA e de NDEA, as N-Nitrosaminas mais comumente encontradas nos medicamentos.	52
Figura 5 – Diagrama relativo à definição dos cenários possíveis determinados pelos MAHs com base em 4 pontos sequenciais fundamentais.	62

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Combinações críticas para a formação de N-Nitrosaminas nas etapas de fabrico e de armazenamento da Substância Ativa; A combinação de um agente nitrosante (NO_x) com uma fonte de amina, como a DMF, a Trietilamina (TEA) ou o Cloreto de trietilamónio (TEA HCl), poderão originar a produção de NAs durante o fabrico ou armazenamento do API.	54
Tabela 2 – Combinações críticas para a formação de N-Nitrosaminas nas etapas de fabrico e de armazenamento do Produto Acabado.	56

Resumo

O aparecimento das N-nitrosaminas (NA) como impurezas nos Bloqueadores dos Recetores da Angiotensina II despoletou uma nova discussão em torno da presença destas substâncias em medicamentos de uso humano. A postura apreensiva por parte das entidades reguladoras relativamente a esta nova descoberta, deveu-se ao facto das N-Nitrosaminas serem conhecidas pelo seu potencial carcinogénico, o que levantou inúmeras questões e desafios.

Da perspetiva regulamentar, a cooperação entre entidades internacionais foi notável e crucial para o estabelecimento de uma resposta conjunta e harmonizada. Este incidente obrigou a que fossem delineadas estratégias e medidas a implementar, de forma a reduzir e mitigar os níveis de NAs presentes nos medicamentos, e assim minimizar o impacto da presença destas impurezas. Consequentemente, os *Marketing Authorisation Holders* (MAHs) depararam-se com novas exigências por parte das autoridades competentes, nomeadamente no processo de controlo da Sustância Ativa (API) e do Produto Acabado (PA), e com a necessidade de reajustar o processo de fabrico do medicamento.

Este acontecimento contribuiu ainda para que as entidades identificassem alguns aspetos regulamentares que devem ser alvo de melhoria, para que perante uma nova eventualidade, seja assegurada uma resposta rápida e assertiva.

Palavras-chave: N-nitrosaminas, Impurezas, Risco, Entidades Reguladoras, *Marketing Authorisation Holders*

Abstract

The appearance of N-nitrosamines (NAs) as impurities in Angiotensin II Receptor Blockers triggered a new discussion around the presence of these substances in medicines for human use. The concern from the regulatory entities and the public about this new discovery was due to the fact of N-Nitrosamines are known for their carcinogenic potential, which raised plenty of questions and challenges.

From a regulatory perspective, the cooperation between international entities was notable and crucial for the establishment of a harmonized response. This incident took to the definition of strategies and measures to be implemented, in order to reduce and mitigate the levels of NAs in medicines, and thus minimize the impact of the presence of these impurities. Consequently, the Marketing Authorisation Holders (MAHs) had to deal with new requirements from the authorities, especially in the control process of the Active Pharmaceutical Ingredient and the Finished Product, and consequently had to readjust all the manufacturing process.

Overall, this event also helped the entities to identify some regulatory aspects that should be improved in order to in a new similar situation they could ensure an efficient and assertive response.

Keywords: N-Nitrosamines, Impurities, Risk, Regulatory Entities, Marketing Authorization Holders

I. Introdução

Em junho de 2018, foram identificadas impurezas inesperadas num API – valsartan – da empresa *Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (ZHP)*, conhecidas como N-Nitrosaminas. Este incidente tornou-se o ponto de partida para a problemática da presença de NAs em medicamentos de uso humano, uma vez que até então estes compostos não eram reconhecidos como impurezas em nenhum *dossiê* de qualidade do medicamento.

O alarmismo face a estas impurezas deveu-se à sua classificação como substâncias “possivelmente carcinogénicas” para humanos, o que gerou uma enorme preocupação entre as entidades reguladoras do medicamento a nível mundial.

Posteriormente, foram detetadas NAs noutros Bloqueadores dos Recetores da Angiotensina II, conhecidos como sartans, e ainda em medicamentos como a rifampicina, a ranitidina, a metformina e o Champix®.

Em resposta a este incidente, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) determinou a realização de uma *review*, ao abrigo do Artigo n.º 31 da Comissão Europeia (CE), a qual ficou ao encargo do Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP). No recorrer da mesma, o CHMP investigou as diferentes causas para presença de NAs nos sartans, com grupo tetrazólico, tendo concluído que seriam inúmeras as fontes que originariam a presença e a formação destas impurezas, as quais poderiam estar relacionadas com o processo de fabrico ou de armazenamento do API e/ou do PA ou ainda com aspetos associados às Boas Práticas de Fabrico (BPF). (European Medicines Agency, 2020)

Como parte integrante da resposta, por parte das entidades reguladoras, face a este incidente, verificou-se a suspensão e reavaliação do *Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia (CEP)* e ainda *recalls* de lotes de medicamentos em farmácias em toda a União Europeia (UE). (European Medicines Agency, 2020)

Após a conclusão da *review*, por parte do CHMP, foi determinado que, na maioria dos casos, as NAs não foram encontradas nos medicamentos em análise, e nos casos em que foram efetivamente detetadas, as mesmas encontravam-se em níveis baixos. No entanto, face à preocupação por parte dos pacientes, cuja terapêutica incluía estes medicamentos, e perante níveis elevados de NAs em alguns lotes, houve a necessidade de definir procedimentos para prevenir e mitigar a presença de NAs em medicamentos de uso humano. (European Medicines Agency, 2020)

Relativamente aos testes e métodos utilizados, a Direção Europeia para a Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde (EDQM) juntamente com os Laboratórios Oficiais de Controlo de Medicamentos (OMCLs) foram responsáveis pelo desenvolvimento e validação

de métodos analíticos capazes de detetar e quantificar os níveis das NAs, dado que os métodos até então utilizados pelas empresas não detetavam regular e eficientemente estas impurezas. (European Medicines Agency, 2022)

Do ponto de vista regulamentar, este acontecimento foi para as entidades reguladoras do medicamento, um desafio, na medida em que foram obrigadas a gerir uma situação não expectável e com potencial risco para a saúde humana, de forma célere e eficiente, e simultaneamente uma oportunidade, pois proporcionou a aprendizagem e a aquisição de novas competências. Para além disso, contribuirá certamente para que haja um aperfeiçoamento na capacidade de resposta por parte das entidades, para casos semelhantes que possam ocorrer no futuro, de forma a minimizar os danos causados e agilizar os processos e medidas a implementar. (Ruepp *et al.*, 2021)

Concluindo, é de salientar a crescente cooperação entre as entidades reguladoras internacionais, com o objetivo de harmonizar a abordagem e de determinar novas medidas, robustas e rigorosas, para que haja uma abordagem transversal, que possa ser adotada nos diversos países, garantindo a qualidade dos medicamentos e a segurança dos pacientes.

2. Nitrosaminas: Impurezas em Medicamentos de Uso Humano

2.1. Situação Envolvente: caso dos Sartans

A polémica da presença das N-Nitrosaminas em medicamentos de uso humano foi desencadeada quando a ZHP informou os seus compradores de API da presença inesperada de uma impureza num dos seus APIs – o valsartan.

Rapidamente a *Rapid Alert Network* (RAN) teve conhecimento desta situação através de uma notificação de alerta, enviada pela Agência Espanhola do Medicamento e Produtos Sanitários (AEMPS), através da qual informou que os medicamentos contendo o valsartan da ZHP tinham sido colocados em quarentena, propondo por isso a avaliação da situação noutros países, alertando imediatamente para a possível necessidade de *recalls*. (European Medicines Agency, 2020)

Com base na informação disponível, a *Incident Review Network* (IRN) tomou medidas imediatas, alertando para a necessidade de notificar os parceiros internacionais, com os quais a EMA tem acordo de confidencialidade, informando-os sobre a situação. Adicionalmente, a IRN salientou a urgência da realização de uma teleconferência RAN, para que as Autoridades Nacionais Competentes (ANC) pudessem coordenar as atividades nos diferentes Estados-Membros (EM), da qual resultou a colocação de medicamentos em quarentena de todos os produtos afetados na UE. (CHMP, 2020; European Medicines Agency, 2020)

Face a toda a situação, o fabricante deu início a uma investigação, da qual rapidamente conclui que a impureza detetada poderia ter potencial genotóxico, tendo por esse motivo informado os seus clientes da necessidade de suspenderem o uso do valsartan para o fabrico de medicamentos. Numa fase posterior da investigação, essa mesma impureza foi identificada como sendo a N-Nitrosodimetilamina (NDMA), cuja origem estava associada ao uso da Dimetilformamida (DMF), um solvente usado no processo de fabrico do API. (Gomm *et al.*, 2021)

Posteriormente, foram identificadas incorreções no processo de investigação da ZHP, a qual não foi planificada em concordância com as BPF, tendo por esse motivo sido levantadas questões sobre a viabilidade dos resultados desta investigação realizada internamente pelo fabricante. Consequentemente, a EDQM suspendeu o CEP do valsartan da ZHP, tendo desta ação resultado a proibição da comercialização de qualquer medicamento contendo este API e a exigência da aplicação de medidas corretivas. Para além destas medidas, as ANC iniciaram *recalls* em farmácias, em vários países da UE, e informaram o público do carácter preventivo desta decisão, para que esta medida não gerasse insegurança relativamente ao uso destes medicamentos, salvaguardando a adesão à terapêutica. (European Medicines Agency, 2020)

Com o despoletar desta situação, as questões e dúvidas eram crescentes, na medida em que o conhecimento da real dimensão do problema era escasso. A ausência de informação sobre o potencial risco das NAs em humanos e dos níveis de impureza presentes nos medicamentos, a escassa informação sobre as causas que originavam a presença destas impurezas e a inexistência de testes de controlo específicos para as NAs, foram algumas das razões que conduziram à realização de uma investigação por parte da EMA.

Mediante tais ocorrências, a EMA procedeu à redação de um documento de revisão ao abrigo do Artigo n.º 31 da Diretiva n.º 2001/83/CE sob a coordenação do CHMP, a qual tinha o objetivo de determinar o risco-benefício da utilização de medicamentos na UE contendo o valsartan, de forma a estabelecer recomendações e medidas a adotar pelos MAHs com o propósito de reduzir e mitigar o impacto das impurezas detetadas neste API. Como ação preventiva, foram incluídos todos os medicamentos contendo valsartan, não apenas aqueles cujo API era proveniente da ZHP. (CHMP, 2019; European Medicines Agency, 2020)

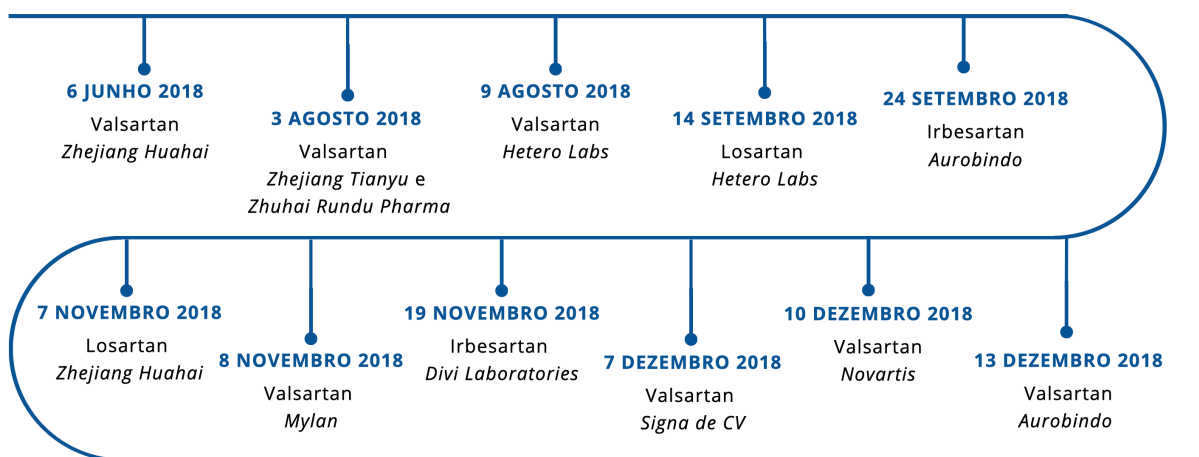


Figura I – Diagrama organizado cronologicamente com exemplos de APIs, de diferentes fabricantes, nos quais foram identificadas NAs, no ano de 2018. (European Medicines Agency, 2020)

No entanto, rapidamente a deteção de NAs no Valsartan da ZHP deixou de ser um caso isolado e num curto espaço de tempo, estas impurezas foram identificadas em APIs de outros fabricantes e em lotes de diferentes sartans, tal como mencionado no diagrama incluído na Figura I. do presente documento. A identificação destes incidentes em novos APIs e em diferentes fabricantes levantou novas questões sobre as causas que levariam à formação das impurezas detetadas.

Face a estas novas descobertas, a EMA estendeu o âmbito da review a todos os sartans com o grupo tetrazólico, onde estão incluídos os seguintes APIs: valsartan, irbesartan, olmesartan, candesartan e losartan, os quais são comumente utilizados no tratamento da hipertensão arterial, o que pressupõe, na maioria dos casos, o seu uso de forma crónica. (CHMP, 2019)

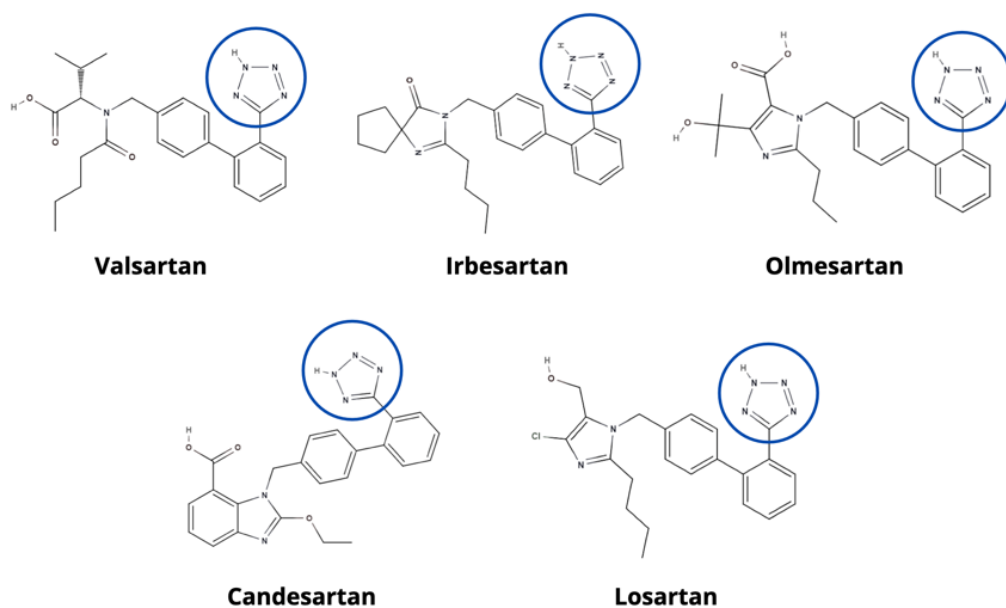


Figura 2 - Estruturas moleculares de sartans com anel tetrazólico, o qual se encontra devidamente identificado em todas as estruturas da imagem. (Dr. Tabrez Shaikh et al., [s.d.]; European Medicines Agency, 2020)

A detecção de N-Nitrosaminas, nomeadamente de NDMA e/ou N-Nitrosodietilamina (NDEA) gerou preocupações relativamente à segurança do uso destes medicamentos e à possibilidade destas impurezas estarem presentes noutros medicamentos incluídos na terapêutica farmacológica do utente e dos riscos associados à exposição múltipla.

Tendo como objetivo a determinação dos riscos associados à presença destas impurezas nos medicamentos, a EMA e as ANCs solicitaram aos MAHs a realização de testes em conformidade com os métodos analíticos, desenvolvidos e validados pelos OMCLs, com o intuito de identificar e quantificar a(s) NA(s) presente(s), para que posteriormente fossem implementadas medidas preventivas e corretivas adequadas, mediante os resultados obtidos. (European Medicines Agency, 2021)

Concluindo, numa fase final da elaboração da *review*, o CHMP reuniu com o *Safety Working Party* (SWP) e o *Quality Working Party* (QWP), com o intuito de estabelecer quais seriam as conclusões finais, tendo as mesmas sido divulgadas em abril de 2019. Posteriormente, outros medicamentos têm sido alvo de investigações semelhantes à dos sartans, nomeadamente a rifampicina, a ranitidina, a metformina e o Champix[®], nos quais foram também identificadas NAs. (European Medicines Agency, 2020)

2.2. Carcinogenicidade e Mutagenicidade das N-Nitrosaminas

Até à detecção das NAs nos sartans, a presença dessas substâncias como impurezas era somente previsível nos alimentos, na água e no ar. No entanto, a presença inexplicável de NAs em medicamentos alertou as entidades reguladoras europeias para este problema, uma vez que, até então, em nenhum *Common Technical Document* (CTD), em particular no módulo 3, estas substâncias eram padronizadas como impurezas. (Adamson e Chabner et al., 2020; European Medicines Agency, 2020)

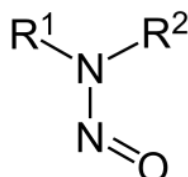


Figura 3 - Estrutura molecular geral de uma N-Nitrosamina. (World Health Organization, 2019)

As N-Nitrosaminas, em particular a NDMA e a NDEA, são classificadas como “possivelmente carcinogénicas” para humanos (Classe 2A) pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) e de acordo com o *International Conference on Harmonisation* (ICH) estão incluídas num grupo designado de *Cohort of Concern* (CoC), à semelhança de outros compostos N-nitrosos, devido ao seu alto potencial muta-carcinogénico. (Adamson et al., 2020; ICH Expert Working Group, 2000)

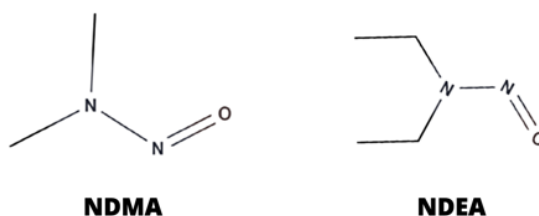


Figura 4 - Estruturas moleculares de NDMA e de NDEA, as N-Nitrosaminas mais comumente encontradas nos medicamentos. (World Health Organization, 2019)

A EMA avaliou e concluiu que de uma exposição diária à dose máxima de valsartan contaminado com o nível mais alto de NDMA (detetado até 2018), ao longo de 6 anos, resultariam 22 casos adicionais de cancro, do decorrer da sua vida, numa amostra de 100 000 pacientes. Já no caso da NDEA, considerando o mesmo número de pacientes do estudo, da exposição diária à dose máxima de valsartan contaminado com o nível mais alto de NDEA, ao longo de 4 anos, resultariam 8 casos adicionais de cancro. (CHMP, 2019)

Com este estudo a EMA pretendeu demonstrar que, não obstante à presença das N-Nitrosaminas em medicamentos de uso humano, existe um risco muito baixo de carcinogenicidade associado a estas impurezas, tendo em consideração os níveis detetados

nesses medicamentos. Em suma, embora o potencial carcinogénico de uma substância deva ser tido em consideração, para que o risco associado à toma dos medicamentos contendo NAs possa ser determinado, é impreterível considerar o tipo e o nível de exposição destas impurezas. (ICH Expert Working Group, 2006)

Face ao exposto, houve então a necessidade de estabelecer limites para as NAs, numa primeira instância limites provisórios, nos medicamentos e de determinar a estratégia mais apropriada para a determinação desses mesmos limites.

Sendo as NAs consideradas substâncias mutagénicas, isto é, substâncias com potencial de causar danos diretos no Ácido Desoxirribonucleico (ADN), mesmo se presentes a baixos níveis, capazes de desencadear mutações e de potenciar o desenvolvimento de cancro. Posto isto, para a definição de limites deste tipo de substâncias é crucial ter em consideração a informação descrita na *guideline* ICH M7 (R1) intitulada de “*Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk*”. (ICH Expert Working Group, 2000; Thresher *et al.*, 2020)

Nesse sentido, a ICH M7 (R1) determina como identificar, classificar, qualificar e controlar as impurezas mutagénicas, com o objetivo de limitar potencial risco carcinogénico. No entanto, é impreterível ter em consideração a ausência de estudos sobre o impacto das NAs em humanos, e assim sendo, face à insuficiente informação, são utilizados métodos conservadores para estabelecer os limites destas impurezas, como será abordado mais à frente no presente documento. (ICH Expert Working Group, 2017; Li *et al.*, 2021)

2.3. Potenciais fontes de contaminação e de formação das N-Nitrosaminas

Foram identificadas múltiplas causas que fundamentam a presença das N-nitrosaminas em medicamentos, as quais podem estar relacionadas com o processo de fabrico e armazenamento do API e/ou do PA ou associadas a fatores de risco inerentes ao incumprimento das BPF, nomeadamente a contaminação cruzada.

Para além das fontes de NAs identificadas pelas entidades reguladoras e fundamentadas pela literatura científica, os MAH têm a responsabilidade de investigar e determinar outras potenciais causas que possam estar associadas à presença de NAs em medicamentos de uso humano.

No caso dos sartans com anel tetrazólico, a formação das NAs está essencialmente relacionada com as condições de reação inerentes ao processo de fabrico e aos reagentes utilizados, em particular solventes e catalisadores, na reação de síntese do anel tetrazólico na etapa final do processo de fabrico. (European Medicines Agency, 2020)

Fatores relacionados com o fabrico e armazenamento da Substância Ativa

De acordo com a revisão do CHMP, o processo de fabrico do API foi identificado como a principal fonte de N-Nitrosaminas no PA. A formação destas impurezas num API é originada pela reação do Nitrito de Sódio (NaNO_2) – fonte recorrente de um agente nitrosante (NO_x) – com diferentes fontes de amins secundárias e terciárias. (CHMP, 2019)

Tabela I – Combinações críticas para a formação de N-Nitrosaminas nas etapas de fabrico e de armazenamento da Substância Ativa. A combinação de um agente nitrosante (NO_x) com uma fonte de amina, como a DMF, a Trietilamina (TEA) ou o Cloreto de trietilamónio (TEA HCl), poderão originar a produção de NAs durante o fabrico ou armazenamento do API. (Sedlo, Kolonić e Tomić et al., 2021)

N-Nitrosamina	Fonte de NO_x	Fonte de amina	Amina que sofre nitrosação pelo NO_x	Combinação crítica
NDMA	NaNO_2	DMF	DMA	reagente/ solvente
NDEA	NaNO_2	TEA	DEA	reagente/ solvente
		TEA HCl	TEA	reagente/ catalisador

Na Tabela I. apresentada acima são mencionadas combinações críticas, isto é, combinações de elementos de uma reação que podem originar N-Nitrosaminas, nomeadamente a NDMA e a NDEA, as quais têm sido mais vulgarmente detetadas em medicamentos. As combinações críticas supramencionadas têm em comum uma reação entre uma fonte de NO_x (ex.: NaNO_2 e nitroalcanos) e uma fonte de amina, a qual pode ser um solvente (ex.: DMF), outro reagente (ex.: TEA) ou um catalisador (ex.: TEA HCl). (CHMP, 2020)

São inúmeras as possíveis fontes de amins secundárias e terciárias, tais como matérias-primas (ex.: reagentes, solventes, catalisadores, etc.), *starting materials* e produtos intermediários, as quais podem ter intrinsecamente associadas a si a funcionalidade de amina, serem consideradas impurezas de amins ou serem suscetíveis à degradação da qual resultam amins. (European Medicines Agency, 2021)

Como referido anteriormente, os sartans onde foram identificadas as NAs continham um anel tetrazólico, singularidade que fundamenta a suscetibilidade dos mesmos para a formação das N-nitrosaminas. A formação de NAs nestes APIs está intimamente relacionada com a reação de síntese do anel tetrazólico, no sentido em que, para que se proporcione o isolamento e extração do anel é necessário a utilização de reagentes de azida, em condições ácidas, ocorrendo paralelamente a libertação de ácido hidrazóico (HN_3), o qual pode posteriormente originar amins. Além disso, também a azida remanescente pode ser

decomposta em subprodutos gasosos, nomeadamente nitrogénio (N) e óxido nitroso (N₂O), mediante a adição de nitrito de sódio (NaNO₂). (CHMP, 2020)

No que concerne à adição de NaNO₂, durante a *review* conclui-se que tal medida foi implementada num número reduzido de situações, no entanto, foram identificadas inconsistências no CTD dos medicamentos, no que respeita a esta substância. Embora fosse reconhecida como matéria-prima no Módulo S.2.3. do CTD, a mesma não surgia nos esquemas da reação, nem na descrição do processo no Módulo S.2.2. Deste modo, é importante que seja acutelada a inclusão no CTD de todos os materiais utilizados, independentemente do uso pretendido. (European Medicines Agency, 2020)

Ademais, como supramencionado, nem sempre existe uma fonte direta de amina, por vezes há substâncias como a DMA e a TEA, fontes de aminas, que advêm de substâncias que integram as reações de formação da API, nomeadamente da DMF e do TEA HCl, respetivamente. No caso do DMF, este solvente sofre uma degradação hidrolítica e/ou térmica, originando o DMA, enquanto o catalisador TEA HCl sofre uma dissociação hidrolítica, da qual resulta o TEA. Posteriormente, a DMA é sujeita a uma N-nitrosação e o TEA a uma N-nitrosativa desalquilação, dando origem à NDMA e à NDEA, respetivamente. (European Medicines Agency, 2020; Sedlo et al., 2021)

De referir ainda outras causas associadas à formação de NAs, nomeadamente o uso de sais de nitrito, a oxidação de hidrazinas, hidrazidas e hidrazonas por hipoclorito, ar, oxigénio, ozono e peróxidos, ou ainda o uso de água desinfetada. (European Medicines Agency, 2022)

Em suma, são inúmeros os fatores de risco que podem originar estas impurezas, mediante condições favoráveis, na presença de uma fonte de amina, quer durante a mesma ou em diferentes etapas do processo de fabrico.

Fatores relacionados com o fabrico e armazenamento do Produto Acabado

Para além dos fatores acima mencionados, devem ser tidos em conta fatores de risco relacionados com o fabrico e armazenamento do PA, sendo para isso fundamental que os MAHs tenham em consideração a estabilidade do mesmo.

Tabela 2 – Combinações críticas para a formação de N-Nitrosaminas nas etapas de fabrico e de armazenamento do Produto Acabado. (Sedlo, Kolonić e Tomić et al., 2021)

N-Nitrosamina	Fonte de NOx	Fonte de amina	Amina que sofre nitrosação pelo NOx	Combinação crítica
NDMA	Nitrocelulose (lidding foil)	Tinta de impressão	DMA	Lidding foil/ tinta de impressão
NDEA	Nitrocelulose (lidding foil)	Tinta de impressão	DEA	Lidding foil/ tinta de impressão

Um dos fatores de risco mais preponderantes é o uso de determinados materiais de embalagem, nomeadamente, como indicado na Tabela 2., o uso de blisters com revestimento em película com nitrocelulose. A combinação crítica do revestimento com nitrocelulose com a tinta de impressão desencadeia a formação de N-nitrosaminas, uma vez que durante o processo de selagem a quente podem ser gerados óxidos de nitrogénio a partir da nitrocelulose, os quais reagem com as amins presentes na tinta de impressão e/ou no próprio PA. (European Medicines Agency, 2022; Abe et al., 2021)

Também associado ao armazenamento dos medicamentos, poderá estar associada a formação de NAs, nomeadamente através de vias de degradação, como foi anteriormente identificado no caso da metformina. Os processos de degradação podem ser induzidos pela reatividade inerente dos componentes do próprio medicamento ou pela presença de um agente nitrosante exógeno. (European Medicines Agency, 2022; Tuesuwan et al., 2021)

No PA pode ainda ocorrer a reação, durante a etapa de fabrico ou armazenamento, entre uma amina nitrosável resultante do API, e/ou suas impurezas, com agentes nitrosantes presentes em componentes do PA. Outra possível reação é a oxidação de hidrazina ou de outros grupos funcionais contendo amins que possam estar presentes no API e/ou suas impurezas. (European Medicines Agency, 2022)

Por último, salientar a reação de amins lixiviadas presentes em resinas de troca aniónica, usadas em etapas de purificação, de sal quaternário de amónio, com agentes nitrosantes presentes na fase líquida. Além disso, os procedimentos de desinfeção, nomeadamente a cloração, cloroaminação e ozonização podem desencadear a formação de NAs como subprodutos. (European Medicines Agency, 2022; Spahr et al., 2017)

Fatores relacionados com as Boas Práticas de Fabrico

Por último, também o incumprimento ou inconsistência da implementação das BPF por parte dos fabricantes do API ou do PA, pode desencadear a contaminação dos medicamentos

com NAs, nomeadamente através da contaminação cruzada e/ou o uso de materiais reciclados. (ICH Expert Working Group, 2000)

A contaminação cruzada pode ocorrer nos processos de fabrico quer do API quer do PA, nomeadamente caso existam diferentes etapas que sejam executadas sucessivamente na mesma linha de fabrico ou caso haja equipamento que não seja devidamente limpo entre o fabrico de diferentes APIs e/ou PAs. Ademais, a inadequada circulação das matérias-primas, dos APIs e/ou dos PAs no interior das instalações pode desencadear a contaminação dos medicamentos. (European Medicines Agency, 2022)

No que concerne ao uso de materiais reciclados ou recuperados, este é um procedimento comumente adotado pelos fabricantes, em particular no caso dos solventes, na medida em que contribui substancial e positivamente para a redução do impacto ambiental causado pelo fabrico de medicamentos. Este é um procedimento legalmente aceite, apenas se devidamente documentado e controlado, para que o mesmo esteja em conformidade com as especificações definidas nas BPF. (European Medicines Agency, 2022)

O uso de água contaminada, não intencional, nos processos de fabrico poderá também constituir uma fonte de NAs, uma vez que enquanto solvente é usualmente removida por evaporação, contrariamente ao que acontece com as NAs. Estas impurezas apresentam valores de ebulição mais elevados, sendo dificilmente eliminadas pela mesma via que a água. (European Medicines Agency, 2020)

Outras causas associadas à presença de NAs em medicamentos, relacionadas com as BPF, compreendem erros relacionados com o operador, com registos insuficientes dos lotes e com a ausência de controlo das condições de reação, nomeadamente da temperatura, do pH e da ordem de adição de reagentes.

3. Contextualização Regulamentar

3.1. Abordagem Harmonizada

Com base na revisão científica do CHMP, a European Medicines Regulatory Network (EMRN) estabeleceu uma abordagem harmonizada com o objetivo de determinar e quantificar a presença de NAs em medicamentos a fim de definir quais as medidas de mitigação a implementar pelos MAHs dos diferentes EM. (European Medicines Agency, 2019)

À semelhança do exposto anteriormente, após a detecção destas impurezas, foi feito um pedido de revisão dos medicamentos nos quais tinham sido identificadas NAs, o qual incluiu três etapas fundamentais: avaliação de risco, testes confirmatórios e implementação de medidas mitigadoras. Numa primeira instância, o MAH realiza uma avaliação de risco para identificar se existe risco da presença de N-nitrosaminas nos APIs e/ou PA. De seguida, caso seja identificado um potencial risco, o MAH realiza testes confirmatórios para confirmar ou refutar a presença destas impurezas, e finalmente, numa terceira e última fase, caso a presença das N-nitrosamina seja confirmada, o MAH deve implementar determinadas medidas, eficazes na redução e prevenção do risco. (CHMP, 2020; Ruepp *et al.*, 2021)

Por conseguinte, o EMRN concordou que as entidades reguladoras deveriam ser responsáveis pela monitorização da conformidade dos fabricantes relativamente à implementação das medidas determinadas pelo CHMP, sendo necessário que garantam o cumprimento de cada etapa da abordagem harmonizada estabelecida. Os MAHs têm por isso a obrigação de partilhar a informação com as entidades responsáveis, seguindo as orientações e preenchendo os *templates* disponibilizados pelas mesmas. De ressaltar que no caso dos produtos autorizados centralmente (CAPs) e dos produtos autorizados nacionalmente (NAPs) as entidades responsáveis por ambos os processos são a EMA e as ANCs, respetivamente. (CHMP, 2020)

Na etapa I, os MAHs devem enviar uma notificação por *email* à entidade reguladora responsável com informação referente aos produtos incluídos no pedido de revisão. Caso aplicável, a partilha desta informação pode ser feita através do portal do EM envolvido no processo. Esta etapa compreende a avaliação de risco, a qual pode ser realizada mediante os dados de carcinogenicidade disponíveis em relação à NA em análise. Embora não seja requerida documentação adicional, a análise de risco deve ser documentada e caso solicitado deve ser apresentada às entidades reguladoras responsáveis. (European Medicines Agency, 2021, 2022)

De seguida, os MAHs devem informar as autoridades competentes através de uma notificação, à semelhança da etapa anterior, se os testes realizados confirmam ou refutam a

presença das impurezas. Caso haja a confirmação da presença das NAs, devem ser partilhados com as entidades reguladoras, os resultados dos testes realizados, incluindo a informação de todas as dosagens e formas farmacêuticas onde foram identificadas as impurezas. Se a documentação de suporte for idêntica entre os medicamentos de diferentes dosagens e formas farmacêuticas, independentemente dos níveis identificados, toda a informação relativa a estes produtos pode ser enviada conjuntamente sob a forma de uma resposta única. A documentação de suporte requerida engloba os resultados dos testes (expressos em ng, ppm e/ou ppb), o relatório de investigação das causas de formação das NAs, o plano de mitigação e a avaliação benefício-risco. (European Medicines Agency, 2022)

Excecionalmente, para medicamentos que não se encontram a ser comercializados, a realização dos testes confirmatórios pode ser considerada impraticável devido à inexistência de lotes de PA disponíveis para o efeito. Existe, no entanto, o comprometimento de que caso ressurgam no mercado, este seja sujeito a testes confirmatórios. (ICH Expert Working Group, 2008)

Numa fase final, face ao risco identificado e aos níveis de NAs determinados, devem ser implementadas medidas apropriadas para evitar, minimizar e mitigar a exposição dos pacientes a estas impurezas.

Definição de limites para as N-Nitrosaminas

Com o objetivo de assegurar uma abordagem harmonizada, é crucial a determinação de metodologias para o estabelecimento dos limites para as NAs, de forma a que todos os fabricantes possam limitar a presença da impureza aos valores calculados.

De acordo com a *guideline* ICH M7 (R1), os métodos nos quais se baseia o *Threshold of Toxicological Concern* (TTC) envolvem a extrapolação linear simples da dose de substância cuja incidência de cancro é de 50% (TD50). A partir do TTC define-se o limiar de Ingestão Aceitável (IA) para qualquer produto químico não estudado que apresente um risco insignificante de carcinogenicidade ou de outros efeitos tóxicos, cujo valor genérico é de 1,5 µg/dia. (CHMP, 2020; Thresher *et al.*, 2020)

Contudo existem algumas exceções que são excluídas do conceito TTC, como é o caso das N-Nitrosaminas, incluídas no grupo CoC. Esta exceção aplica-se a determinados grupos estruturais identificados com potencial de risco carcinogénico significativo, mesmo no caso dos níveis de ingestão se encontrarem abaixo do TTC. Nestes casos em particular, é necessária a determinação da IA, a qual se baseia na extrapolação do risco a partir de dados de carcinogenicidade de animais, sendo definida como “a dose ingerida da qual resulta 1 caso

de cancro entre 100.000 indivíduos expostos à impureza ao longo de toda a vida”. (CHMP, 2020; Thresher et al., 2020)

Através do método aceite pelo CHMP, a elevada probabilidade de contrair doença cancerígena é determinada por extrapolação linear da dose de substância que teoricamente causa um risco de 1:100.000. O risco é calculado através da divisão do TD50 por 50.000 (50% de 100.000), sendo este valor posteriormente multiplicado pelo peso do indivíduo, do qual resulta a IA. Embora o TD50 calculado com base na informação da *Carcinogenic Potency Database* (CPDB) forneça um valor de referência robusto, os estudos realizados devem ser bem descritos, contemplando grupos de dose múltipla, com um mínimo de 3 grupos por dose e 50 animais por dose/por sexo. Uma outra possibilidade de ponto de partida, para além do TD50, para o cálculo da IA, é o *Benchmark Dose Limit* (BMDL) de estudos de carcinogenicidade animal realizados na nitrosamina em questão. (CHMP, 2020)

Face ao exposto é imprescindível que haja valores robustos de TD50 disponíveis para que o risco possa ser determinado e os limites definidos, caso contrário, o SWP recomenda o uso de um limite específico de classe com o valor de 18 ng/dia, o qual foi determinado previamente, como valor padrão, com base nos dados de TD50 de todas as nitrosaminas incluídas na *Lhasa Carcinogenicity Data Base* (LCDB). Este valor específico de TTC garante com 95% de probabilidade, para qualquer nitrosamina, um risco de contrair doença cancerígena inferior a 1 em 100.000. (CHMP, 2020; European Medicines Agency, 2022)

Outra abordagem possível, mediante a inexistência de valores de TD50 suficientemente robustos, é a abordagem da Relação Estrutura Atividade (SAR) a qual consiste na aplicação do valor de TD50 confiável da nitrosamina estruturalmente mais próxima àquela cujos dados não se encontram disponíveis. Esta abordagem foi utilizada no caso particular do Ácido N-Nitroso-N-metil-4-aminobutírico (NMBA) e N-nitrosodiisopropilamina (DIPNA), e N-Nitrosodibutilamina (NDBA), aos quais foram atribuídos os valores de TD50 da NDMA e NDEA, respetivamente.

Adicionalmente, é ainda referido na *guideline* ICH M7 (R1), a utilização do método do *Less than Lifetime* (LTL), contudo, a aplicação deste método às NAs levaria à aceitação de níveis mais elevados destas impurezas, em particular no caso de medicamentos administrados em altas doses e por um curto período de tempo, podendo culminar numa alta ingestão aguda de NAs. Por outro lado, esta pode ser uma estratégia válida para a definição de limites temporários de forma a evitar a escassez de medicamentos, embora o CHMP sugira a reavaliação da aplicação deste método a agentes carcino e/ou mutagénicos, como é o caso particular das substâncias do grupo CoC. (CHMP, 2020)

Alguns especialistas apoiam ainda a possibilidade de estabelecer limites tendo como referência os mecanismos biológicos, sugerindo que o risco apenas começa a aumentar em exposições em que a capacidade dos mecanismos de defesa, como a reparação do ADN, é excedida, sendo referido que acima desse nível, o risco pode aumentar de forma desproporcional. (CHMP, 2020)

Por último, a abordagem *As Low As Reasonably Practicable* (ALARP) pode ser também aplicada, a qual consiste em atingir um nível tão baixo quanto razoavelmente praticável, assegurando o equilíbrio entre a capacidade de produção e a segurança dos consumidores. No entanto, esta estratégia é habitualmente aplicada em áreas não relacionadas com o medicamento, tendo sido levantadas objeções relativamente à fiabilidade da mesma quando aplicada ao medicamento, na medida em que as entidades reguladoras não conseguem, de forma consistente e objetiva, determinar se de facto uma empresa reduziu efetivamente os níveis das NAs ao nível mínimo possível para esse dado produto.

Face ao exposto, a ALARP foi considerada uma abordagem inadequada a implementar uma vez que desencadearia a inconsistência de especificações para um mesmo produto em diferentes EM. Outra condicionante implícita a esta abordagem é a complexidade dos MAHs e entidades reguladoras envolvidas em estabelecer um processo harmonizado, independentemente do tipo de procedimento (centralizado, descentralizado e nacional), o que poderá condicionar a uniformidade dos limites entre os mesmos. (CHMP, 2020)

No caso de serem várias as N-Nitrosaminas presentes, num único medicamento, os especialistas propõem uma abordagem diferente. Enquanto os especialistas *ad hoc* sugerem limitar a soma das N-Nitrosaminas ao limite da NA mais potente identificada, o SWP recomenda que seja estabelecido um limite específico para cada NA e que posteriormente se limite a soma de todas as NAs detetadas a um nível de risco total de 1 em 100.000. (CHMP, 2020; European Medicines Agency, 2020)

Concluindo, a abordagem adotada pelo CHMP para estabelecer os limites para as nitrosaminas em medicamentos é baseada na extrapolação linear do risco das NAs em animais para humanos, a qual tem por base a lei de *Haber*, sendo os limites calculados baseados na IA. Esta abordagem é considerada suficientemente conservadora para garantir a segurança do paciente e permitir o estabelecimento de limites para substâncias CoC. (CHMP, 2020)

Como nota final, é de salientar que caso os limites sejam inevitavelmente superiores à IA, excecionalmente estes valores podem ser aceites pelas autoridades competentes, mas somente após a realização de uma avaliação benefício-risco conduzida pelo CHMP, de forma a definir limites harmonizados em todos os EM.

Definição dos cenários possíveis

Como parte integrante desta abordagem, foram identificados quatro cenários possíveis como resultado da avaliação, tendo sido feita uma reavaliação mediante a N-Nitrosamina e os níveis identificados. A estratégia utilizada por parte dos MAHs será ajustada mediante o cenário identificado, sendo estabelecidas medidas concordantes com a situação em questão.

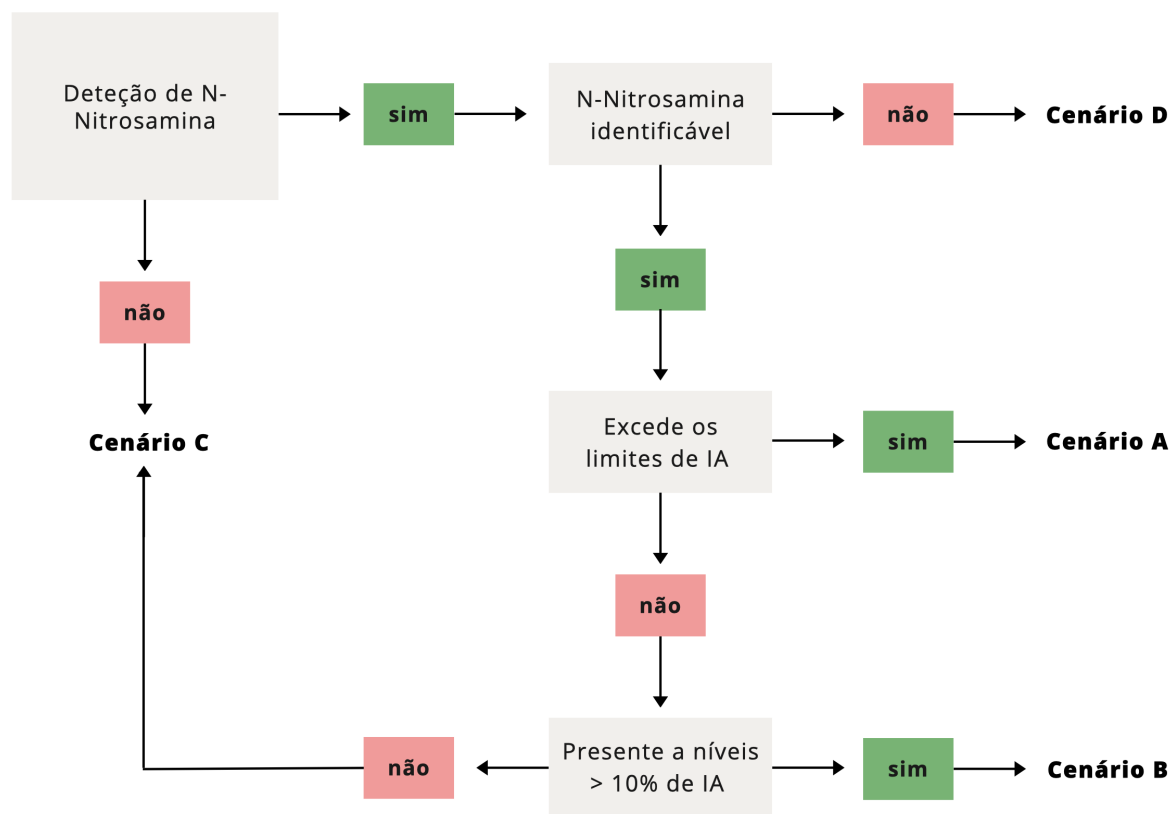


Figura 5 - Diagrama relativo à definição dos cenários possíveis determinados pelos MAHs com base em 4 pontos sequenciais fundamentais. (European Medicines Agency, 2021)

No esquema apresentado acima são apresentados os cenários identificados pelos MAHs, os quais foram definidos com base em quatro pontos, avaliados sequencialmente. O primeiro ponto em análise é a avaliação da deteção ou ausência de NAs nos medicamentos em análise e posteriormente, mediante um resultado positivo da deteção destas impurezas, é determinado se a NA detetada é identificável ou desconhecida. Perante uma NA conhecida é necessário avaliar se a mesma excede os limites de IA, determinados previamente para a NA em questão, caso não excedam, será determinado se os níveis em que se apresenta são superiores a 10% do IA. (World Health Organization, 2019)

O cenário A engloba situações em que uma NA conhecida é detetada num medicamento e os níveis em que se apresenta excedem o limite IA determinado ou no caso

de várias NAs conhecidas, a soma dos níveis excedem o IA da mais potente ou a elevada probabilidade de contrair doença cancerígena de 1 em 100 000.

Mediante o cenário A, se o produto em análise tiver sido registado como CAP, a avaliação do caso será feita pelos relatores do procedimento, o qual deve rever as informações disponíveis e fornecer recomendações. No caso de ser um NAP, a avaliação será liderada por uma ANC. No caso dos medicamentos autorizados através dos Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizados (MRPs/DCPs) será o Estado Membro de Referência (EMR) o responsável pela avaliação. A entidade responsável por esta avaliação terá de rever todo o processo de fabrico e conceber recomendações sobre as ações de mercado necessárias, tendo ainda em consideração a avaliação de criticidade da RAN. Após a avaliação, se as medidas forem consideradas suficientes para mitigar o risco de NAs, o responsável contacta o MAH para discutir ações corretivas necessárias e estabelece um cronograma. Caso contrário, poderá ser necessário seguir uma via regulatória diferente. (European Medicines Agency, 2021a, 2021b)

A deteção de uma N-nitrosamina conhecida cujos níveis não excedam o limite IA corresponde ao cenário B. Engloba ainda casos em que sendo várias as NAs conhecidas, a soma dos níveis em que se apresentam não excede o limite IA da NA mais potente ou o mesmo está abaixo da elevada probabilidade de contrair doença cancerígena de 1 em 100 000. É de ressaltar que, no cenário B, mesmo que o nível exceda os 10% do valor de IA, os MAHs devem assegurar que o limite se encontra consistentemente abaixo dos 30% do limite IA. (European Medicines Agency, 2021)

Perante o cenário B, durante a avaliação deve ser aferido qual a possibilidade da realização de um controlo ocasional, nomeadamente em lotes pré-selecionados e/ou em intervalos predeterminados.

O cenário C aplica-se se nenhuma NA for identificada num medicamento ou caso a NA detetada seja identificável, mas em níveis inferiores ou iguais a 10% do limite IA. Aplica-se ainda no caso de mais do que uma NA conhecida seja detetada e a soma dos níveis seja inferior ou igual a 10% do limite IA da NA mais potente. Os MAHs juntamente com os fabricantes de API e PA, devem rever o resultado da avaliação caso surjam novas informações. (European Medicines Agency, 2021)

Por último, se forem detetadas novas NAs, não previstas da revisão científica do CHMP, estamos perante o cenário D.

3.1.1. Avaliação de Risco

A Avaliação de Risco deve ser realizada para qualquer produto em que haja um potencial risco da presença de NAs, independentemente de se tratar de um medicamento novo no mercado ou já em comercialização. Caso, uma ou mais NA, sejam identificadas, é crucial que o MAH informe as autoridades competentes da NA presente, dos níveis e da exposição potencial causada pela mesma.

Numa primeira instância, os MAHs devem conduzir a avaliação de risco e, para isso, priorizam-se os produtos que devem integrar as avaliações e testes de confirmação. O objetivo deste primeiro passo na abordagem de harmonização é identificar se um API e/ou PA pode estar em risco da presença de N-nitrosaminas. (European Medicines Agency, 2022)

Existem alguns fatores que devem ser tidos em consideração nesta etapa nomeadamente a dose diária máxima, a duração do tratamento, a indicação terapêutica e o número de pacientes tratados com um determinado medicamento. Estes fatores auxiliam na priorização dos medicamentos, sendo logicamente priorizados os medicamentos de toma crónica e que envolvem maiores doses de ingestão diária. (European Medicines Agency, 2020, 2022)

Para estabelecer uma avaliação de risco, deve ser tido em consideração a *guideline* ICH Q9 (R1) intitulada de “*Quality Risk Management*”. Tal como descrito nesta *guideline*, a avaliação de risco consiste na identificação de perigos e na posterior análise e avaliação dos riscos associados à exposição dos mesmos. Para esta avaliação é fundamental demarcar o problema ou risco, a probabilidade e a gravidade do mesmo. Concluindo, a avaliação de risco integra três etapas, a identificação do perigo, a análise de risco e a avaliação de risco. (ICH Expert Working Group, [s.d.])

Os fornecedores das matérias-primas e os fabricantes de APIs e do PA devem colaborar conjuntamente, fornecendo todas as informações necessárias para suportar uma avaliação de risco abrangente, avaliando todas as possíveis causas associadas à formação de NAs e à contaminação dos medicamentos com estas impurezas.

No caso em particular da presença de N-nitrosaminas em medicamentos, existem fatores que devem ser tidos em consideração para o cálculo do risco para pacientes expostos, nomeadamente a exposição prévia a compostos N-nitrosos (NOCs) e a compostos N-nitrosos produzidos endogenamente (ENOCs), e ainda a mutagenicidade e carcinogenicidade associada a estas impurezas. A variabilidade interindividual à exposição de NAs está intimamente relacionada com o estilo de vida e conseqüentemente com a exposição ambiental e ocupacional a este tipo de impurezas. São inúmeras as diferentes fontes de exposição humana

às NOCs, nomeadamente através de alimentos processados, do tabaco e de produtos de higiene pessoal, sendo a alimentação a principal fonte. Para além destas, pode haver a formação de ENOCs no trato gastrintestinal superior a partir de amins nitrosáveis, a qual está dependente da presença simultânea de nitrito, no entanto não existem dados experimentais desta formação mediante condições normais de alimentação. (CHMP, 2020)

Embora menos frequente, deve ser considerada a possibilidade de exposição a múltiplas NAs provenientes de um único medicamento ou de vários incluídos na terapêutica de um paciente, o que poderá desencadear um risco aditivo associado ao aumento da ingestão diária deste tipo de impureza. (CHMP, 2020)

Relativamente à mutagenicidade e carcinogenicidade, é fundamental avaliar cada impureza detetada relativamente a cada um destes parâmetros, podendo integrar desta forma diferentes classes de acordo com a classificação IARC (2A, 2B ou I, 3). Esta classificação deve ser aplicada no caso das N-Nitrosaminas, sendo fulcral, para além da sua correta identificação e quantificação, avaliar a sua potência, mediante a natureza do grupo funcional, e consequentemente o potencial carcinogénico e/ou mutagénico. (Thresher *et al.*, 2020)

No seguimento do exposto, o grupo das N-Nitrosaminas voláteis, nas quais se inserem a NDMA, NDEA, NDBA, a N-nitrosometiletilamina (NMEA) e a N-nitroso-di-n-propilamina (NDPA), apresentam maior relevância na avaliação de risco de medicamentos devido ao carácter carcinogénico associado às mesmas. (European Medicines Agency, 2020)

Embora a avaliação do potencial de carcinogenicidade e a mutagenicidade tenha por base resultados de testes realizados em animais, toda a informação contribui para a avaliação destes parâmetros em humanos, visto que não existem dados humanos confiáveis relativamente às N-Nitrosaminas. Não obstante da relevância científica dos bioensaios em animais, não é possível avaliar e diferenciar nem a exposição prévia nem a sensibilidade de cada estirpe incluída nos estudos.

Em suma, esta etapa envolve a identificação de um risco e a análise de um vasto conjunto de fatores, de forma a determinar o risco efetivo da exposição dos indivíduos às NAs.

3.1.2. Testes confirmatórios

Após a identificação da presença de impurezas da etapa anterior, é fundamental proceder a testes para confirmar ou refutar a presença das mesmas no medicamento em análise. Neste sentido, os testes confirmatórios devem ser definidos com base na avaliação de risco precedente, devendo ser documentado no sistema de qualidade farmacêutica do MAH.

Os MAHs têm a responsabilidade de desenvolver os testes de confirmação, os quais são habitualmente realizados no PA. No entanto, em alguns casos, podem ser realizados no API ou nos seus intermediários, isto se o potencial risco estiver exclusivamente associado a processos anteriores ao do fabrico do PA. Também as matérias-primas utilizadas no processo de fabrico podem ser alvo destes testes, se assim se justificar.

É extremamente importante que não haja fatores de risco subsequentes à amostra utilizada, desta forma se os testes forem feitos durante as etapas de fabrico do API ou do PA e não no controlo final do PA, tem de ser justificado de forma inequívoca que o risco de formação em etapas subsequentes à avaliada é excluído.

Relativamente à metodologia dos testes, o número de lotes a ser testado deve ser proporcional ao risco, sendo crucial definir e caracterizar previamente a fonte associada ao risco, para que os níveis de impureza sejam consistentes de lote para lote. A testagem deve contemplar pelo menos 6 lotes numa escala piloto ou 3 lotes numa escala de produção, no entanto poderá ser necessário testar lotes adicionais, caso sejam vários os fabricantes de APIs ou haja alterações nos processos de fabrico e/ou nos fornecedores de matérias-primas. (CHMP, 2020)

Metodologia de testagem

Face à ausência de métodos de referência, suficientemente sensíveis para a deteção e determinação de NAs específicas, os OMLCs desenvolveram métodos para a determinação destas impurezas em medicamentos, em particular em sartans com um anel tetrazólico.

Contudo, a validação do método é necessária sempre que o mesmo seja aplicado a substâncias e/ou medicamentos não incluídos no âmbito de aplicação destes métodos, isto é, para que estes métodos possam ser utilizados para várias nitrosaminas, a seletividade do mesmo deve ser demonstrada para cada uma, visto que as diferenças entre NAs, nomeadamente a nível das propriedades cromatográficas e valores de volatilidade, influenciam os resultados dos testes. (Khorolskiy *et al.*, 2021)

Durante o desenvolvimento de um método analítico é necessário ter em consideração um padrão de referência da impureza em análise. Com base no mesmo, se for demonstrado que não existem NAs presentes nem que haverá risco de formação das mesmas, neste caso em particular, mediante justificação, pode não ser necessária a realização de testes confirmatórios.

Na sequência do desenvolvimento e validação de métodos adequados, a 30 de março de 2020, foram publicadas três possibilidades de métodos analíticos para quantificar N-

nitrosaminas, o método A: Cromatografia Líquida – Espectrofotometria de Massa (LC-MS); o método B: Cromatografia Gasosa – Espectrofotometria de Massa (GC-MS); e o método C: GC-MS, válidos para APIs e PAs, sendo que a associação destes métodos permite analisar as diferentes nitrosaminas. Como referido anteriormente, a validação destes métodos é feita para cada NA, exemplificando, para a NDMA e a NDEA os 3 métodos estão validados, já no caso da NDBA e do NMBA, apenas os métodos C e A, respetivamente, estão validados. (CHMP, 2020; Lim, Oh e Shin, 2020; Masada *et al.*, 2019; Wichitnithad *et al.*, 2021)

De referir, que aquando do desenvolvimento dos métodos analíticos devem ser selecionados métodos suficientemente sensíveis e específicos, utilizando instrumentos comumente disponíveis nos fabricantes. Um aspeto mencionado pelos especialistas como sendo desafiante é a aplicação dos métodos analíticos ao PA, devido à presença de vários excipientes em diferentes quantidades, comparativamente aos APIs.

Para a implementação dos testes confirmatórios é imprescindível ter em consideração dois conceitos, o de limite de deteção (LOD) e de limite de quantificação (LOQ). O LOD consiste na menor concentração de um analito de uma determinada amostra, enquanto o LOQ fornece o nível mínimo no qual um analito pode ser quantificado com exatidão e precisão aceitáveis. (CHMP, 2020)

Com base no descrito, é possível afirmar que a utilização do LOQ para estabelecer os limites para NAs em medicamentos humanos é privilegiada relativamente ao LOD. O LOQ deve assumir, portanto, o valor mínimo ou abaixo do limite toxicologicamente exigido, tendo em consideração a finalidade do teste. (CHMP, 2020)

Perante a confirmação ou refutação da presença de NAs no medicamento, existem duas abordagens possíveis para que os níveis de impurezas sejam limitados e congruentes de lote para lote.

No caso da fonte de risco de formação de NA ser inequivocamente identificada e bem compreendida, os testes devem ser realizados em 10% dos lotes anuais ou em 3 lotes por ano, optando por aquele que abranger o maior número de lotes avaliado. Ademais, caso a produção seja inferior a 3 lotes, todos devem ser testados, e no caso de haver alteração de matérias-primas, fabricantes ou processos de fabrico, podem ser exigidos lotes adicionais para cobrir eventuais fatores de risco associados a estas alterações. Estes testes devem abranger amostras de todos os lotes que ainda se encontram dentro do prazo de validade, não apenas os que tenham sido fabricados recentemente. (European Medicines Agency, 2022)

Por outro lado, no caso da fonte associada ao risco ser incerta, são requeridos por padrão testes de rotina do PA, devendo o LOQ ser igual ou inferior ao limite toxicologicamente exigido, no entanto existem dadas exceções. Os testes de rotina podem

ser omitidos das especificações, contudo para que isso aconteça é necessário que seja demonstrado que os níveis das nitrosaminas são iguais ou inferiores a 10% do limite aceitável calculado com base no IA, ou seja, que o LOQ é igual ou inferior a 10% do limite aceitável. Caso o teste seja realizado com o propósito de justificar um controlo ocasional, o LOQ deve ser igual ou inferior a 30% do limite.

No caso particular de um medicamento que esteja disponível no mercado em várias dosagens, mas na mesma forma farmacêutica, se os fatores de riscos forem os mesmos, o teste pode ser racionalizado testando apenas a dosagem mais alta, devendo a abordagem adotada ser devidamente justificada e documentada na avaliação de risco do sistema de qualidade farmacêutica do MAH. (CHMP, 2020)

Face ao exposto, para além da confirmação da presença das impurezas, estes testes irão contribuir para a deteção de novas fontes de formação e presença de NAs, para que possam ser delineadas estratégias para melhorar o sistema de gestão de qualidade dos fabricantes, de forma a garantir a minimização ou ausência de impurezas nos medicamentos.

3.1.3. Medidas implementadas

Após a confirmação da presença de impurezas, devem ser fornecidas informações sobre a NA identificada e os níveis em que se apresenta para que possam ser implementadas, posteriormente, medidas de controlo, devendo ser incluído nas especificações do PA um limite para a NA, para que na eventualidade do medicamento ser alvo de testes por parte das entidades reguladoras, o mesmo se encontre em conformidade com o descrito no CTD. (European Medicines Agency, 2020)

A cooperação entre as diferentes entidades e a colaboração das mesmas com os MAHs possibilitou o estabelecimento de uma estratégia harmonizada para evitar, minimizar e mitigar a presença de NAs, e assim delinear requisitos comuns para todos os fabricantes dos EM da UE. O cumprimento destas medidas é ainda sujeito a um controlo regular pelas entidades reguladoras, nomeadamente através de inspeções. (European Medicines Agency, 2022)

Cada MAH tem a responsabilidade de, mediante os riscos identificados e com base nos resultados dos testes confirmatórios, definir medidas internas, embora tenham de cumprir com os requisitos impostos pelas entidades reguladoras, os quais são transversais a todos os MAHs.

Assim sendo, o CHMP determinou a implementação de medidas a curto e a longo prazo em toda a UE, tendo reforçado a necessidade de definir especificações do controlo de

qualidade dos APIs e excipientes utilizados e de assegurar o cumprimento das BFP, evidenciando a relevância da detecção e controlo dos níveis de NAs.

Por conseguinte, são várias as medidas que podem ser implementadas, mediante a identificação de novas fontes de formação ou contaminação, através da alteração ou reajuste dos processos de fabrico e de armazenamento, e no controlo de qualidade do API e PA. É indispensável considerar a possibilidade de futuras alterações de fornecedores, de matérias-primas, de embalagem ou nos processos de fabrico e armazenamento, de forma a garantir que essas alterações não interferirão com a qualidade e segurança do medicamento.

Mediante a informação recolhida, resultante da cooperação internacional, foram feitas recomendações específicas a implementar nas diferentes fases de produção do medicamento, desde o fabrico do API ao armazenamento do PA. Relativamente à embalagem primária dos medicamentos, a substituição do revestimento com nitrocelulose, comumente utilizado, por outro sem esta substância poderá ser uma das medidas a aplicar, a qual poderá reduzir significativamente a probabilidade de formação de NAs associada à embalagem.

Adicionalmente, uma das fontes identificadas de contaminação com NAs é o uso de materiais reciclados pelo que uma medida eficaz poderá ser unicamente limitar ou pelo menos restringir a sua utilização a uma única etapa de produção. Podem ser incluídas também novas especificações relativamente à limpeza e monitorização das instalações e equipamentos.

Sendo as reações entre aminas e agentes nitrosantes uma das possíveis causas associadas à formação de NAs, referidas no presente documento, o uso de solventes apróticos polares, como a DMF e a N-metil-2-pirrolidona (NMP), e de nitroalcanos deve ser evitado. Caso o seu uso seja obrigatório, devem ser adotadas ações para mitigar o risco, nomeadamente a implementação de etapas de purificação. (CHMP, 2020; European Medicines Agency, 2020)

Face ao exposto, é necessário estabelecer ações eficazes na redução e mitigação da presença das NAs, pelo que os MAHs devem com base na avaliação de risco e resultados dos testes confirmatórios, estabelecer um plano de ações corretivas a implementar.

3.2. Perspetivas Futuras

A situação envolvente ao aparecimento das N-Nitrosaminas contribuiu ativamente para a melhoria da cooperação entre as entidades internacionais e estimulou a colaboração contínua através do estabelecimento de novas ferramentas mais eficientes. A rapidez e eficácia com que as ações regulatórias foram implementadas face à urgência imposta pela situação, ofereceram a oportunidade de reavaliar a resposta das entidades reguladoras, definindo estratégias e objetivos de melhoria com o objetivo de encarar situações similares no futuro.

Espera-se que a partilha de informações e a coordenação entre as entidades europeias seja mais rápida em ocorrências futuras, e que com base na experiência adquirida possam ser aplicados novos requisitos para garantir que os medicamentos disponíveis no mercado são sujeitos às práticas mais recentes.

Uma das barreiras identificadas foi a falha de comunicação entre as entidades reguladoras, pelo que devem unir-se esforços no sentido de melhorar a comunicação entre estas entidades. Neste sentido, todo o conteúdo deve ser partilhado com maior clareza e o mais rapidamente possível com os pacientes e profissionais de saúde, abordando nomeadamente alternativas disponíveis.

Futuramente, os MAHs poderão incluir na política da sua empresa controlos de rotina de forma a garantir um minucioso controlo destas e de outras impurezas, potencializando a segurança e qualidade dos medicamentos. Espera-se que os MAHs se esforcem constantemente para a melhoria interna e para o aumento do padrão de exigência, para que haja uma avaliação mais abrangente das fontes, interações e reações ao longo das etapas dos diferentes processos.

Em relação aos métodos de determinação das impurezas, existe uma grande necessidade de validar novos métodos analíticos para que possam ser utilizados por todos os fabricantes de APIs e/ou PA.

É de notar que, no caso de novos pedidos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) ou de processos que estejam a decorrer, os requerentes devem definir processos de fabrico e de controlo que evitem ou mitiguem a presença destas impurezas, tanto quanto possível. No caso de durante a avaliação de risco ser identificado um potencial risco, os requerentes devem avaliar a relação benefício-risco e apresentar dados sobre os resultados dos testes confirmatórios, com o objetivo de definir quais as estratégias adequadas para a redução desse risco. Relativamente ao CTD, pode haver ainda a necessidade de adicionar recomendações adicionais para o controlo, específicas para os compostos CoC. (European Medicines Agency, 2022)

Para além disso, uma das causas associadas à presença de impurezas é a inadequada aplicação dos princípios das BPF, pelo que embora referido nas diretrizes, existem aspetos ambíguos que devem ser esclarecidos, devendo haver o aperfeiçoamento das *guidelines* atuais, de forma a que as respostas sejam comuns aos diferentes fabricantes em toda a UE.

É crucial melhorar a fiscalização do mercado, para assegurar uma resposta mais eficaz e reforçar os requisitos para manter registos da rastreabilidade dos medicamentos, de forma a que as informações relativas aos lotes dos PAs, que contenham substâncias potencialmente de risco, estejam prontamente disponíveis e que rapidamente sejam identificados, sobretudo no caso de produtos importados.

Numa fase inicial, uma das grandes limitações foi a não partilha de informação entre os fornecedores de API e os fabricantes do PA, uma vez que a ausência de informação sobre o processo de fabrico dos APIs limitou o conhecimento total dos MAHs, condicionando o cumprimento das suas responsabilidades. Para evitar este tipo de constrangimento, deve ser exigido que nos *dossiers* CEP ou *Active Substance Master File* (ASMF) conste a informação completa dos APIs. No caso dos ASMFs, devem ser incluídas na parte aberta do *dossier* nomeadamente nas secções 3.2.S.2.2. (Descrição da síntese e Controlos intermédios) e 3.2.S.3.2 (Caracterização de impurezas) e partilhadas com os MAHs. Já no caso dos CEPs, as informações do certificado e da monografia não serão suficientes, pelo que será necessário haver partilha entre o fabricante de API e o MAH. (European Medicines Agency, 2020)

Espera-se que com base na informação do ASMF e CEP, seja possível a criação de uma base de dados, de forma a estabelecer uma ligação entre os fabricantes de APIs e de PAs em todos os mercados da UE, e ainda ferramentas que auxiliem na partilha de informações relevantes, para que as partes interessadas sejam atualizadas de forma rápida e eficiente.

Adicionalmente, recomenda-se para o caso particular das N-Nitrosaminas, que sejam feitos estudos de toxicidade com o propósito de alcançar dados científicos relevantes, no entanto esta discussão poderá levantar questões éticas. São propostos estudos epidemiológicos para avaliar a associação entre a ingestão de medicamentos potencialmente contaminados por NAs e o risco de cancro, na medida em que existe uma lacuna neste tipo de estudos, uma vez que os estudos existentes apenas avaliam a prevalência de cancro associada às NAs, não sabendo em concreto qual o risco associado à exposição destas substâncias através dos medicamentos.

4. Conclusão

Toda a situação envolvente obrigou a uma resposta conjunta por parte das entidades reguladoras europeias, as quais se uniram para estabelecer uma abordagem harmonizada entre os diferentes EM, tomando medidas imediatas para proteger a saúde pública.

Face a esta ocorrência houve a necessidade de encontrar o equilíbrio viável entre o interesse dos doentes e a disponibilidade de medicamentos essenciais para a saúde humana. Neste sentido, o desenvolvimento de métodos válidos para o estabelecimento de limites foi realizado de forma a assegurar a qualidade e segurança dos medicamentos, acautelando simultaneamente a não escassez dos medicamentos.

A implementação da abordagem harmonizada pelos MAHs obrigou a que os mesmos realizassem uma avaliação minuciosa dos riscos associados à formação e contaminação com NAs, e implementassem testes e controlos mais restritos. Mediante os resultados da avaliação de risco e face aos requisitos impostos pelas entidades reguladoras, estes implementaram ações corretivas, as quais resultaram no reajuste do processo de fabrico dos medicamentos.

5. Referências Bibliográficas

ADAMSON, Richard H.; CHABNER, Bruce A. - The Finding of N-Nitrosodimethylamine in Common Medicines. **The Oncologist**. ISSN 1083-7159. 25:6 (2020) 460–462. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0142.

CHMP - **Assessment report - Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group**

CHMP - ARTICLE 31 - Annex I: Scientific conclusions. (2019).

CHMP - **Assessment report - Nitrosamine impurities in human medicinal products**. [Acedido a 12 de fevereiro de 2022]. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact.

CHMP - **Impact of the Article 5(3) scientific opinion on nitrosamines in human medicinal products on the Opinion adopted pursuant to Article 31 of Directive 2001/83/EC for angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan)**. [Acedido a 12 de fevereiro de 2022]. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact.

DR. TABREZ SHAIKHI, Dr. Amit Gosar, Dr. Hussain Sayyed - Nitrosamine Impurities in Drug Substances and Drug Products. **MAT Journals**. 2:1 ([s.d.]) 48–57. doi: 10.5281/zenodo.3629095.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **EMA to provide guidance on avoiding nitrosamines in human medicines**. [Acedido a 12 de fevereiro de 2022]. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Lessons learnt from presence of N-nitrosamine impurities in sartan medicines**

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Assessment report - Impact of the Article 5(3) scientific opinion on nitrosamines in human medicinal products on the Opinion adopted pursuant to Article 31 of Directive 2001/83/EC for angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) Procedure no: EMEA/H/A-31/1471**. [Acedido a 10 de março de 2022]. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **EMA finalises opinion on presence of nitrosamines in medicines**. [Acedido em 20 de março de 2022]. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Questions & Answers on implementation: Impact of the Article 5(3) scientific opinion on nitrosamines in human medicinal products on the Opinion adopted pursuant to Article 31 of Directive 2001/83/EC for angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).** [Acedido a 20 de fevereiro de 2022]. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **European Medicines Regulatory Network approach for the implementation of the CHMP Opinion pursuant to Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 for nitrosamine impurities in human medicines.** [Acedido a 25 de fevereiro de 2022]. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Nitrosamine Implementation Oversight Group Terms of Reference.** [Acedido a 25 de fevereiro de 2022]. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products. (2022).

GOMM, Willy *et al.* - N-Nitrosodimethylamine-Contaminated Valsartan and the Risk of Cancer. **Deutsches Arzteblatt international**. ISSN 18660452. 118:21 (2021) 357–362. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0129.

ICH EXPERT WORKING GROUP - **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use ICH Harmonised tripartite Guideline Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7**

ICH EXPERT WORKING GROUP - **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH Harmonised tripartite Guideline Impurities in New Drug Products Q3B(R2)**

ICH EXPERT WORKING GROUP - **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH Harmonised tripartite Guideline Impurities in New Drug Substances Q3A(R2)**

ICH EXPERT WORKING GROUP - **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Pharmaceutical Quality System Q10**

ICH EXPERT WORKING GROUP - **Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk M7(RI) Current Step 4 Version**

ICH EXPERT WORKING GROUP - **International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use ICH Harmonised Guideline Quality Risk Management Q9(R1)**

KHOROLSKIY, Mikhail *et al.* - Development and Validation of four Nitrosamine Impurities Determination Method in Medicines of Valsartan, Losartan, and Irbesartan with HPLC-MS/MS (APCI). **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**. . ISSN 17266890. 20:3 (2021) 541–552. doi: 10.22037/ijpr.2021.115102.15195.

LI, Kate *et al.* - Estimated cancer risks associated with nitrosamine contamination in commonly used medications. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. . ISSN 16604601. 18:18 (2021). doi: 10.3390/ijerph18189465.

LIM, Hyun Hee; OH, Yun Suk; SHIN, Ho Sang - Determination of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosomethylethylamine in drug substances and products of sartans, metformin and ranitidine by precipitation and solid phase extraction and gas chromatography–tandem mass spectrometry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. . ISSN 1873264X. 189:2020). doi: 10.1016/j.jpba.2020.113460.

MASADA, Sayaka *et al.* - Rapid and efficient high-performance liquid chromatography analysis of N-nitrosodimethylamine impurity in valsartan drug substance and its products. **Scientific Reports**. . ISSN 20452322. 9:1 (2019). doi: 10.1038/s41598-019-48344-5.

RUEPP, Robin *et al.* - The EU Response to the Presence of Nitrosamine Impurities in Medicines. **Frontiers in Medicine**. ISSN 2296858X. 8:2021). doi: 10.3389/fmed.2021.782536.

SEDLO, Ilijana; KOLONIĆ, Teo; TOMIĆ, Siniša - Presence of nitrosamine impurities in medicinal products. **Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju**. . ISSN 18486312. 72:1 (2021) 1–5. doi: 10.2478/aiht-2021-72-3491.

SPAHR, Stephanie *et al.* - Formation of N-Nitrosodimethylamine during Chloramination of Secondary and Tertiary Amines: Role of Molecular Oxygen and Radical Intermediates. **Environmental Science and Technology**. . ISSN 15205851. 51:1 (2017) 280–290. doi: 10.1021/acs.est.6b04780.

THRESHER, Andrew *et al.* - Are all nitrosamines concerning? A review of mutagenicity and carcinogenicity data. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**. . ISSN 10960295. 116:2020). doi: 10.1016/j.yrtph.2020.104749.

TUESUWAN, Bodin; VONGSUTILERS, Vorasit - Nitrosamine Contamination in Pharmaceuticals: Threat, Impact, and Control. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. . ISSN 15206017. 110:9 (2021) 3118–3128. doi: 10.1016/j.xphs.2021.04.021.

WICHITNITHAD, Wisut *et al.* - Development of a Sensitive Headspace Gas Chromatography-Mass Spectrometry Method for the Simultaneous Determination of Nitrosamines in Losartan Active Pharmaceutical Ingredients. **ACS Omega**. . ISSN 24701343. 6:16 (2021) 11048–11058. doi: 10.1021/acsomega.1c00982.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **WHO Information Note UPDATE ON NITROSAMINE IMPURITIES**. [Acedido a 25 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://www.USFDA.gov/media/131868/download>.