

VOTO Nº 183/2023/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.933454/2023-12

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA
COLEGIADA. PORTARIA SVS/MS Nº
344/1998. LISTAS DO ANEXO I.
LISTA A1. LISTA F1. INCLUSÃO DE
SUBSTÂNCIA. ENTORPECENTES.
USO PROSCRITO. VIMINOL. 2F-
VIMINOL

1. A substância hidroxibenzoato de viminol, ativo do medicamento Dividol, registrado sob nº 100840020, tem propriedades farmacológicas semelhantes às da morfina, o que sugere que ambas as drogas têm mecanismos de dependência semelhantes. Nessa baila, ao concluir-se que a substância em questão, e os seus análogos, são classificados como agonistas de receptores opióides, com propriedades farmacológicas semelhantes às da morfina e seu potencial de causar dependência, prescreve-se a necessidade de aplicação de controle mais restrito, na lista A1 - LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES (Sujeitas à Notificação de Receita "A") da Portaria SVS/MS nº. 344/98 e suas atualizações.

2. Classifica-se a substância 2F-viminol na LISTA DAS SUBSTÂNCIAS DE USO PROSCRITO NO BRASIL, LISTA

F1 - SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES da Portaria SVS/MS nº. 344/98 e suas atualizações devido aos riscos relacionados aos Novos Opióides Sintéticos.

Posição do Relator: Manifestação FAVORÁVEL à atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial), da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, para inclusão da da substância viminol na Lista A1 - Lista das Substâncias Entorpecentes (Sujeitas à Notificação de Receita "A"). e da substância 2F-viminol na Lista F1 - Lista de substâncias entorpecentes de uso proscrito.

Área responsável: Gerência de Produtos Controlados (GPCON)

Agenda Regulatória: Não é projeto da Agenda Regulatória. Tema de Atualização Periódica.

Relator: Marcelo Mario Matos Moreira

1. RELATÓRIO

O presente Voto refere-se a proposta de Resolução de Diretoria Colegiada que dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial), da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, para inclusão da substância 2F-viminol na Lista F1 - Lista de substâncias entorpecentes de uso proscrito e da substância viminol na Lista A1 - Lista das Substâncias Entorpecentes (Sujeitas à Notificação de Receita "A").

O presente processo encontra-se no bojo da Abertura Única de Processo Administrativo de Regulação que abarca as atualizações periódicas do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998 (processo SEI 25351.900281/2023-48) aprovada por

meio do Despacho nº 35, de 3 de abril de 2023, publicado no DOU nº 65, de 04/04/2023, sob a condição processual de Dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) por baixo impacto e para manter a convergência a padrões internacionais; e, de Consulta Pública (CP) por ser improdutiva, considerando a finalidade e os princípios da eficiência, razoabilidade e proporcionalidade administrativas.

O rito de atualização periódica está contemplado na Portaria nº 162, de 12 de março de 2021, que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a melhoria da qualidade regulatória na Anvisa.

Registre-se que a atualização periódica proposta não se adequa ao disposto no art. 2º da OS nº 117, de 2022, que dispõe sobre o fluxo regulatório das atualizações periódicas, no que se refere ao instrumento regulatório que contém listagem dos itens que estão sujeitos a inclusões, exclusões ou alterações, por se dar por meio de ato normativo principal, qual seja, Resolução de Diretoria Colegiada (RDC), e não por ato normativo secundário na forma de Instrução Normativa (IN). Nesse particular, a GPCON justifica a estrutura do ato normativo diferente da prevista por que, nesse caso, a Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, é o ato normativo principal e as RDCs de **atualizações do seu Anexo I configuram** atos normativos secundários.

Esclareço, ainda, que estão caracterizados no processo regulatório os elementos que configuram as atualizações possíveis, e destaco aquelas específicas à proposta, em epígrafe:

- I. Alinhamento às Convenções Internacionais das quais o Brasil é signatário
- II. Pedido de análise do Ministério da Saúde ou de outros órgãos
- III. Pedido de análise de diferentes áreas da Anvisa
- IV. **Inclusão de Novas Substâncias Psicoativas (NSP)**
- V. Indicação de deferimento de registro de medicamento contendo substância com potencial de danos à saúde pública
- VI. **Avaliação interna**
- VII. **Inclusão nominal de substâncias**
- VIII. Reclassificação de substâncias (troca de listas)
- IX. Exclusão de substâncias

X. Melhoria na redação da norma

Sob a perspectiva legal, o Decreto nº 8.077/2013 atribuiu à Anvisa, em seu Art. 20, a competência de elaborar e publicar a relação das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, prevista no artigo 66 da Lei nº 11.343/2006 (Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências).

A inclusão de substâncias nas Listas de controle da Portaria SVS/MS nº 344/1998, como compostos considerados drogas, permite que as condutas indevidas que os envolvam sejam tipificadas nos termos da referida Lei, o que representa uma medida de proteção à saúde e de enfrentamento ao problema das drogas.

O presente processo encontra-se instruído com a Minuta de Resolução de Diretoria Colegiada (SEI 2615527), NOTA TÉCNICA Nº 268/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA - SEI 2683796 e NOTA TÉCNICA Nº 268/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA - SEI 2615574 (Avaliação para inclusão em Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998 - hidroxibenzoato de viminol).

Este é o Relatório, passo à análise.

2. **ANÁLISE**

É primordial consignar que a atualização das listas do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, por ser considerada um tema de atualização periódica, não é integrante da nova Agenda Regulatória 2021-2023, conforme previsto no Documento Orientador da Agenda Regulatória vigente. Isto por que os chamados temas de atualização periódica são caracterizados por revisões frequentes, que independem do planejamento estratégico vigente na Anvisa, contudo, seguem os demais procedimentos de melhoria da qualidade regulatória.

Em sequência, recupera-se o instrumento normativo, no caso a Portaria SVS/MS nº 344/1998, enquanto norma sanitária que dispõe sobre as medidas de controle, e classifica as substâncias entorpecentes, precursoras, psicotrópicas e outras sob controle especial. São consideradas substâncias sujeitas a

controle especial, no Brasil, aquelas elencadas no Anexo I da Portaria. Os medicamentos sujeitos a controle especial, habitualmente conhecidos como "*controlados*", são aqueles que apresentam em sua composição as substâncias listadas no referido Anexo.

A necessidade de regulamentação específica das substâncias controladas, bem como dos medicamentos que as contêm, resulta do fato de que esses produtos estão associados a maiores riscos de danos à saúde, em razão de suas propriedades farmacológicas. Majoritariamente, essas substâncias apresentam ação psicoativa, com potencial de causar dependência, patologia de complexo manejo clínico caracterizada pelo uso contínuo de uma substância, apesar de problemas significativos relacionados a ela, conforme indicam os critérios presentes na décima revisão da Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial da Saúde (CID10) ¹. Em sua revisão mais atual, a *CID11* detalha que os transtornos devido ao uso de substâncias incluem aqueles resultantes do uso repetido de substâncias que possuem propriedades psicoativas, incluindo certos medicamentos, como no cenário que aqui se aduz. Normalmente, prossegue aquela publicação, o uso inicial destas substâncias produz efeitos psicoativos agradáveis ou atraentes que são recompensadores e reforçados com o uso repetido. Com o uso continuado, muitas das substâncias incluídas têm a capacidade de produzir dependência. Esse uso têm também o potencial de causar inúmeras formas de danos, tanto à saúde mental como física¹⁰.

Sob tal aclaração, retoma-se que o texto da Portaria nº 344/98 comporta medidas específicas dedicadas ao controle de substâncias que possuam potencial de causar os danos referendados. Dessarte, ainda que possuam potencial terapêutico, seu uso indevido faz com que se enquadrem no conceito de droga definido pela Lei nº 11.343/2006 - a Lei de Drogas, conforme designa o parágrafo único, do artigo primeiro, da referida norma:

" Art. 1º (...)

Parágrafo único. **Para fins desta Lei, consideram-se como drogas as substâncias ou os produtos capazes de causar dependência, assim especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União.**" (grifo nosso)

Da mesma forma, persevera o referido diploma em suas disposições finais, ao especificar a Portaria em comento

como o ato próprio para definição do que é, ou não, droga no País, *in verbis*:

" Art. 66. Para fins do disposto no parágrafo único do art. 1 o desta Lei, até que seja atualizada a terminologia da lista mencionada no preceito, denominam-se drogas substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial, da Portaria SVS/MS n o 344, de 12 de maio de 1998."

Colige-se que, para que uma substância seja considerada droga no Brasil, é capital que ela conste do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, entre suas diferentes listas, as quais associam a prescrição ao tipo de receituário a que estão sujeitos os medicamentos à base destas substâncias, de acordo com as suas características e potencial de risco que apresentam. Importa salientar que as listas da Portaria especificam todas as substâncias constantes nas Convenções Internacionais e incluem, adicionalmente, outros compostos com o potencial de causar danos à saúde.

Detalhado o estatutário, parte-se à apreciação da necessidade de atualização da Portaria SVS/MS nº 344/1998, por meio da reavaliação do controle atual sobre a substância hidroxibenzoato de viminol, ativo do medicamento Dividol, registrado sob nº 100840020, por meio do processo 25992.010969/73-73.

Assim sendo, informa-se que a empresa detentora do registro apresentou à Anvisa questionamentos, em suma, sobre a ritualística aplicada para a possibilidade de alteração na receita utilizada para dispensação do referido medicamento, e as alterações de bula e rotulagem decorrentes, caso se alterasse o enquadramento para que o produto passasse a integrar o rol daqueles sujeitos a controle especial, considerando relatos de uso abusivo intencional. A solicitação foi analisada por diferentes áreas técnicas - CBRES/GGMED/DIRE5, GFARM/GGMON/DIRE5 e GPCON/DIRE5, onde prevaleceu entendimento de que os dados para essa alteração, para aquele momento, ainda se mostravam incipientes, não sendo possível orientar o reenquadramento de pronto. Todavia, perseverou-se internamente na coleta de dados a respeito do adequado enquadramento para medicamentos à base da substância viminol, para propiciar a tomada de decisão de forma mais assistida.

Nesta quadra, o Memorando nº 6 da Gerência de Farmacovigilância (2515147), encaminhado à Gerência de Produtos Controlados, apresentou uma detida análise em relação

ao viminol, sobre as notificações recebidas no sistema VigiMed (Sistema de notificação de eventos adversos), onde o evento adverso "abuso de droga ou medicamento" era a categoria mais relatada. Em pesquisa ao banco de dados global, para além dos dados nacionais, foram encontradas cinquenta e quatro notificações, sendo vinte e oito delas descrevendo abuso ou dependência, reforçando o anteriormente localizado.

Explicitou ainda a área de farmacovigilância, que o medicamento de referência Dividol (Zambon Laboratórios Farmacêuticos) foi registrado como analgésico não narcótico. O risco potencial de abuso é previsto na bula do produto: "No caso da terapia a longo prazo com doses elevadas, pode-se desenvolver dependência, tolerância e síndrome de abstinência. Em pacientes com tendência a abusar de drogas ou dependência de drogas, Dividol® só deve ser administrado por períodos curtos e sob rigorosa supervisão médica."

Em atuação medular para a vigilância pós-mercado, onde a sentinela resguarda a presença da segurança, da qualidade e da eficácia em todo o ciclo de vida de circulação do medicamento, objeto da GGMON, a área de Farmacovigilância, apontou ainda que, a facilidade na obtenção do medicamento e o risco de causar dependência, associado aos dados atualizados de segurança, ensejavam a revisão sobre eventual enquadramento na Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.

Ao abrigo regimental, procedeu a Gerência de Produtos Controlados às ações analíticas consubstanciadas na Nota Técnica nº 269/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (2683796) as quais prospectam a mudança aqui sobre exame. Inicia a área apresentando que o hidroxibenzoato de viminol é substância dotada de intensa atividade analgésica por via oral. O hidroxibenzoato de viminol tem uma estrutura química original, sem qualquer correlação com os analgésicos naturais ou sintéticos conhecidos e que corresponde a fórmula: 1-[alfa-(N-o-clorobenzil)-pirril]-2-di-sec-butilaminoetanol. A propriedade farmacológica prevalente é inibir a percepção de estímulos dolorosos e sua transformação em um estado de sofrimento. Esta ação ocorre no sistema nervoso central, ao nível sub-cortical e é extremamente específico, permitindo estados de intensa analgesia sem interferir com a percepção de outros estímulos sensoriais e independentemente de outros efeitos sobre o sistema nervoso central, tais como, no estado de vigília e na coordenação motora, que pode ser encontrado em analgésicos com diferentes mecanismos e locais de ação. As funções

respiratórias e cardiovasculares não são afetadas por doses orais fortemente analgésicas.⁴ Assim, o hidroxibenzoato de viminol pode ser considerado um analgésico sintético de ação central, não-narcótico e sem atividade antiinflamatória, mas dotado de uma potência analgésica superior à dos salicilatos e dos pirazolônicos e comparável aos produtos mais potentes em analgesia.⁴

A Nota aponta a existência de estudos que determinam a afinidade do receptor μ -opióide (MOR) e o potencial de ativação de novos opióides sintéticos, incluindo substâncias com estruturas não fentanílicas ainda pouco caracterizadas, entre elas o 2F-viminol.⁹ Esse enquadramento é corroborado por outras bases que indicam ser a substância viminol e seus análogos, agonistas de receptores opióides.^{2,6} Assim, o Novo Opióide Sintético "2F-viminol" foi identificado pelo Centro de Pesquisa e Educação em Ciências Forenses por meio de seu programa *NPS Discovery* em 2019. Poucas informações e literatura publicada estavam disponíveis para esse novo opióide na época, indicando que, a medida que os Novos Opióides Sintéticos (NSOs, da sigla em inglês) continuam a aparecer, os laboratórios forenses devem continuar os experimentos de metabolismo para gerar informações sobre a farmacocinética.⁹

Situa-se esse desconhecimento no âmbito maior da problemática das Novas Substâncias Psicoativas (NPSs) - drogas não controladas pelas legislações vigentes, que surgem em uma velocidade e variedade sem precedentes, representando um desafio adicional para as autoridades de governo competentes pelo controle de drogas, de todos os países. Essas novas drogas, denominadas pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas Crimes são substâncias que têm sido utilizadas de forma abusiva, para fins recreativos, mas que não constam nas Convenções internacionais de controle de substâncias. Como os NSOs oferecem um enorme potencial de lucro e há uma forte demanda por seu uso, essas drogas estão sendo traficadas pelo crime organizado representando um grande desafio para profissionais médicos, agências de aplicação da lei e formuladores de políticas.³

Para apreciação do potencial de dependência e abuso, sede da apreciação em tela, retoma-se a investigação da relação entre a estrutura molecular e as propriedades em vários derivados pirrólicos, isósteros de 2-hidroxi-feniletanolamina que

levaram à descoberta de compostos com atividade analgésica central, particularmente na série de derivados de dialquiletanolamina, 1-[1-(2-clorobenzil)-pirrole-2-il]-2-di-sec-butilamino-etanol, conhecido como viminol. Logo, este é um derivado de piriletanolamina com a cadeia de etanol, como substituintes, o grupo 0-clorobenzil-pirril de um lado e o di-sec butilamínico. É um analgésico centralmente ativo com potência aproximadamente cinco vezes menor que morfina, equivalente à pentazocina e dextropropoxifeno, duas vezes maior que a meperidina e 14 vezes a da aspirina. No entanto ele carece de semelhanças estruturais com qualquer um dos analgésicos narcóticos conhecidos.

O viminol tem três carbonos assimétricos e existe naturalmente como uma mistura de seis estereoisômeros. O mistura racêmica tem um perfil de efeitos semelhante à morfina, exceto que ele produz apenas dependência física leve, enquanto a morfina produz dependência física grave e tem alto risco de abuso.⁵ Já o estereoisômero do viminol R2 (R,R) possui propriedades agonísticas opióides - analgesia, tolerância, catalepsia e dependência física. Os estereoisômeros S,S e S,R (R,S) estão associados com efeitos antagônicos na analgesia e dependência física.⁵ O viminol R2 difere da morfina em sua estrutura molecular, origem sintética e sua utilidade após administração oral. Assim sendo, o viminol tem propriedades farmacológicas semelhantes às da morfina, o que sugere que ambas as drogas têm mecanismos de dependência semelhantes.⁵

Por encadeamento, recobra-se os dados de farmacovigilância apresentados pela GFARM, os quais informam o recebimento de relatos de uso indevido do medicamento viminol, onde as notificações se referem a casos de "Abuso de droga ou medicamento", "Superdosagem intencional", "Dependência" e "Tentativa de suicídio". Nessa baila, ao concluir-se que a substância em questão, e os seus análogos, são classificados como agonistas de receptores opióides, com propriedades farmacológicas semelhantes às da morfina e seu potencial de causar dependência, prescreve-se a necessidade de aplicação de controle mais restrito.

Dado o exposto, a GPCON manifestou-se favorável à classificação da substância **viminol** na lista A1 - LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES (Sujeitas à Notificação de Receita "A") da Portaria SVS/MS nº. 344/98 e suas

atualizações. Além disso, oportunamente, considerando os riscos relacionados aos Novos Opióides Sintéticos, sugere a área, também, a classificação da substância **2F-viminol** na LISTA DAS SUBSTÂNCIAS DE USO PROSCRITO NO BRASIL, LISTA F1 - SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES.

Costumeiramente, o catálogo em tela se dá em um contexto prévio à comercialização ou quando do ingresso de substâncias sem utilização terapêutica, até então, conhecida. Nada obstante, o ativo em questão já se encontra em comercialização, o que sobeja, portanto, a criação de um contexto de transição que, em última senda, não suscite a interrupção de tratamentos por inviabilização do acesso. Assim sendo, o texto da minuta proposta, para além das inserções nominativas, propõe instituir o prazo de trinta dias para que farmácias e drogarias, bem como os profissionais prescritores, possam realizar a guarda, escrituração, uso da notificação adequada, e todas as demais exigências prescritas na Portaria em comento, para os medicamentos classificados, em lato, como "A1".

Sob idêntica via, se permite o esgotamento das unidades já produzidas, nas embalagens sem essa inovadora classificação, que obriga a inserção de tarja que determina a venda com retenção de receita, pelo prazo de seis meses, a contar da publicação da Resolução de Diretoria Colegiada. Assim, preserva-se o acesso, oferece-se o esgotamento das unidades já produzidas e, conforme o prazo estabelecido para as adequações relacionadas à venda ao consumidor, assegura-se, em adiantado, a proteção aqui insculpida, em seu sentido social amplo. Retomando-se o contexto de *controle especial*, também propõe-se que a importação e exportação de padrões analíticos da substância, seja realizada sob a mesma égide de outras com mesmo potencial da aqui identificada, por paridade.

As inserções nominais nas listas já apontadas, bem como as adequações de cunho transitivo-temporal e o ditame em relação às importação de padrões analíticos, estão expressas nos termos da Minuta de Resolução de Diretoria Colegiada SEI 2615527.

3. **VOTO**

Entendo, pelas razões expostas, que a proposta apresentada se encontra fundamentada tecnicamente e

motivada quanto à sua necessidade, conveniência e oportunidade.

Considerando as justificativas apresentadas pela atuação sinérgica das Gerências de Farmacovigilância e de Produtos Controlados, acolho a proposta integralmente e **VOTO pela APROVAÇÃO** da proposta de RDC que dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, para a **inclusão da substância viminol na lista A1 - LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES** (Sujeitas à Notificação de Receita "A") da Portaria SVS/MS nº. 344/98; **inclusão da substância 2F-viminol na LISTA DAS SUBSTÂNCIAS DE USO PROSCRITO NO BRASIL**, LISTA F1 - SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES, e ajustes decorrentes da imposição dos controles previstos.

É o Voto que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada.

Referencias:

1. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. ICD-10. Genebra: OMS, 2008. Disponível em : em: <http://www2.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>
2. Chiarino D, Della Bella D, Jommi G, Veneziani C. Stereochemistry of viminol, a novel central analgesic. *Arzneimittelforschung*. 1978;28(9):1554-61. PMID: 38816. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38816/>
3. Uso indevido de novos opioides sintéticos: uma nova tendência mortal <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537029/>
4. Bula Dividol: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=dividol>
5. G. Turkiewicz & D. A. Baltieri (2007) Dependence on Viminol, *Journal of Substance Use*, 12:4, 301-305, DOI: 10.1080/14659890701237124, disponível em <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14659890701237124>, acesso em 14 de agosto de 2023.
6. <https://www.medchemexpress.com/viminol.html>
7. Velez A, Papsun DM, Scott KS, Krotulski AJ. Metabolic profile

determination of 2F-viminol - A novel synthetic opioid identified in forensic investigations. *J Forensic Sci.* 2023 Jan;68(1):212-221. doi: 10.1111/1556-4029.15169. Epub 2022 Nov 13. PMID: 36372911. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36372911/>; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1556-4029.15169>

8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35142070/>

9. Velez, A, Papsun, DM, Scott, KS, Krotulski, AJ. Metabolic profile determination of 2F-viminol - A novel synthetic opioid identified in forensic investigations. *J Forensic Sci.* 2023; 68: 212-221. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.15169>

10.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. ICD-11 Reference Guide. Genebra: OMS, 2019. Disponível em inglês em: <https://icd.who.int/icd11refguide/en/index.html>.



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Mario Matos Moreira, Diretor(a) Substituto(a)**, em 23/11/2023, às 22:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2687721** e o código CRC **F3040C43**.

Referência: Processo nº 25351.933454/2023-12

SEI nº 2687721