

VOTO Nº 150/2023/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo: 25351.924897/2019-28

Processos relacionados: 25351.915158/2023-21, 25351.917242/2023-80, 25351.918442/2023-50, 25351.922724/2023-51

Analisa proposta de Resolução da Diretoria Colegiada - RDC, com dispensa de AIR e CP, referente à atualização das Listas do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

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

Cuida o presente processo de proposta de Resolução de Diretoria Colegiada (Processo nº 25351.924897/2019-28 e outros processos relacionados) para atualização das listas do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998. Trata-se de tema de atualização periódica, portanto, não previsto na Agenda Regulatória. Cumpre esclarecer que a presente proposta segue com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta Pública (CP), nos termos da aprovação da Diretoria Colegiada, ocorrida em realizada no dia 29/3/2023, conforme extrato de deliberação SEI nº 2324061.

Registre-se que as atualizações periódicas, ora propostas, não se adequam ao disposto no art. 2º da OS nº 117, de 2022, por se darem por meio de ato normativo principal, editado na forma de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC). Nesse particular a GPCON apresentou justificativa da estrutura do ato normativo diferente da prevista nos seguintes termos:

“Cumpre esclarecer que a Portaria SVS/MS nº 344, de 1998, é o ato normativo principal, que trata da regulamentação geral da matéria, e as atualizações do seu Anexo I são realizadas por meio de atos normativos secundários, editados na forma de Resolução da Diretoria Colegiada.

Dessa forma, não obstante ao atendimento do fluxo regulatório e os procedimentos para os assuntos de atualização periódica disposto no artigo 2º da Orientação de Serviço nº 117/2022, tal estrutura justifica-se pelo fato de a Portaria SVS/MS

nº 344/1998 ter sido publicada pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, anteriormente às regras que alteraram o formato das atualizações periódicas. Destaco que a Portaria SVS/MS nº 344/1998 encontra-se em revisão e eventual publicação da norma revisada será realizada pelos instrumentos regulatórios normativos adequados às orientações vigentes.”

Assim, de acordo a manifestação da Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória (ASREG), conforme PARECER Nº 13/2023/SEI/CPROR/ASREG/GADIP/ANVISA (SEI nº 2283884), restou claro que foram apresentados elementos para justificar a adequação da estrutura do ato normativo diferente da prevista, que será concretizada em conjunto com a revisão, em andamento, da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

Destaco que o problema regulatório a ser enfrentado decorre de “riscos inaceitáveis, inerentes ao tipo de substância que se pretende regular, a fim implementar um conjunto de ações, amparadas pelo conhecimento técnico-científico, para prevenir, minimizar e eliminar riscos, proteger e promover a saúde da população.” “Adicionalmente, em alguns casos, a natureza do problema decorre de questões externas à instituição, em que a atuação regulatória é necessária para que se garanta o cumprimento de obrigações advindas de Convenções internacionais.”

Dessa forma, a atuação regulatória, nesta situação, objetiva a redução do dano ou risco à saúde, a fim de garantir o acesso da população a produtos e serviços seguros e eficazes com a promoção da segurança baseada no estabelecimento de controles adequados das substâncias com potencial de dano à saúde pública.

No que concerne ao impacto de inclusão de substâncias nas Listas de controle da Portaria SVS/MS nº 344/1998, a GPCON destaca que os compostos considerados drogas, conforme Lei nº 11.343/2006, passam a ter as condutas indevidas que os envolvam, tipificadas pela referida Lei, o que representa uma medida de proteção à saúde e de enfrentamento ao problema das drogas.

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

Conforme citando anteriormente, estão contempladas nesta proposta de atualização periódica os processos abaixo relacionados, cuja **minuta consolidada** (SEI 2451495) encontra-se no **processo SEI 25351.924897/2019-28**.

Processo 25351.908823/2023-21, Nota técnica nº 130/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (SEI 2424111)- sugere a alteração da atomoxetina da Lista A3 (Lista das substâncias entorpecentes) para a Lista C1 (Lista das outras substâncias sujeitas a controle especial);

Processo 25351.917242/2023-80, Nota técnica nº 124/2023/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI 2418160) - sugere a inclusão da somatrogona na Lista C5 (Lista das substâncias anabolizantes);

Processo 25351.918442/2023-50, Nota técnica nº 149/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (SEI 2466941) - sugere a inclusão da somapacitana na Lista C5 (Lista das substâncias anabolizantes);

Processo 25351.922724/2023-51, Nota técnica nº 155/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (SEI 2476501), Nota técnica nº 156/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (SEI 2478835, Nota técnica nº 165/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (SEI 2496007)- sugere a inclusão da substância butonitazeno na Lista F1 (Lista das substâncias entorpecentes de uso proscrito) e as substâncias alfa-D2PV; BZO-4en-POXIZID e BZO-CHMOXIZID na Lista F2 (Lista das substâncias psicotrópicas de uso proscrito)

É o relatório, passa-se à análise.

2. ANÁLISE

Prefacialmente, cumpre reportar 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 mais integrante da nova Agenda Regulatória 2021-2023, conforme previsto no Documento Orientador da Agenda Regulatória 2021-2023. 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.

A Portaria SVS/MS nº 344/1998 é a 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, ou 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. Muitas dessas substâncias apresentam ação psicoativa, com potencial de causar dependência.

A Portaria é composta por 16 listas, nas quais estão descritas as substâncias controladas e o 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. As listas da Portaria elencam todas as substâncias constantes nas Convenções Internacionais e incluem, adicionalmente, outros compostos com o potencial de causar danos à saúde.

Importa ressaltar que as substâncias e medicamentos controlados pela Portaria SVS/MS nº 344/1998 apresentam alto potencial de desvio para o uso ilícito, motivo pelo qual se enquadram no conceito de droga definido pela Lei nº 11.343/2006, a qual, entre outras coisas, estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas. Seguem os dispositivos da Lei relacionados:

Art. 1º Esta Lei 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 e define crimes.

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.

(...)

Art. 66. Para fins do disposto no parágrafo único do art. 1º 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 nº 344, de 12 de maio de 1998.** (grifo nosso).

Assim, para que uma substância seja considerada droga no Brasil para fins de aplicação da Lei nº 11.343/2006, é necessário que ela conste em lista do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

O Decreto nº 8077/2013 atribuiu à Anvisa 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.

Art. 20. A Anvisa elaborará e publicará a relação das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, previsto no art. 66 da Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006.

Portanto, compete à Anvisa atualizar a lista de substâncias sujeitas a controle especial no Brasil, do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998. A atualização do Anexo I é

realizada por meio de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa sempre que identificada a necessidade de inclusão, retirada ou alteração de substância nas listas.

Trataremos, em primeiro, de pedido reavaliação de controle da substância Atomoxetina (medicamento novo Atentah[®], registro publicado em 03/07/2023) pela empresa Apsen Farmacêutica S.A (SEI **2306958**). O pedido baseou-se em evidências científicas que demonstrariam o baixo potencial de abuso da atomoxetina, o que justificaria a reclassificação deste fármaco na lista mais adequada do Anexo 1 da Portaria SVS/MS nº 344/98. A empresa argumenta que substâncias não estimulantes, como a atomoxetina, são úteis para pacientes que não desejam usar medicamentos controlados devido a estigmas sociais. Apesar de indicado para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), que seu mecanismo de ação difere de outras substâncias. Alega a empresa que estudos não clínicos e clínicos comprovam sua baixa capacidade de abuso e dependência. Assim, não restaria comprovado que a atomoxetina causa dependência, de forma que a previsão de mensagem "Venda sob Prescrição Médica" - "Atenção: Pode Causar Dependência Física ou Psíquica", relativa a medicamentos da lista A3, seria contraditória e imprecisa, o que justificaria sua reclassificação para a lista C1.

Conforme informado por meio da Nota Técnica nº 130/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (SEI 2424111) atualmente a atomoxetina figura na **Lista A3 (Lista das Substâncias Psicotrópicas)** do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/98 por meio da RDC nº 36, de 3 de agosto de 2011. Na lista A3 constam as substâncias psicotrópicas, sujeitas à Notificação de Receita A, com exigência de talonários numerados, impressos e controlados pela Autoridade Sanitária competente e na lista C1 (Receita de Controle Especial em duas vias) constam outras substâncias sujeitas a controle especial e à Receita de Controle Especial, em duas vias. Além da forma de prescrição, destaca-se também como diferença nos mecanismos de controle entre as listas A3 e C1 os procedimentos para importação e exportação, no que concerne à necessidade de fixação de Cota Anual e emissão de Autorização de Importação, exigidos para os produtos da lista A3.

Quanto ao potencial de abuso e dependência registre-se que por muitos anos, os medicamentos indicados para TDAH foram baseados em psicoestimulantes do sistema nervoso central e controlados devido ao seu potencial de abuso. A atomoxetina (cloridrato de atomoxetina; Strattera[®]) foi aprovada nos EUA em 2002 para o tratamento do TDAH e foi o primeiro medicamento não estimulante aprovado para esse distúrbio. Foi classificado como um medicamento não programado, indicando baixo potencial de abuso.

Cabe informar ainda que a requerente protocolizou o Plano de Farmacovigilância (PFV) e de Minimização de Risco (PMR) conforme preconizado pela Resolução RDC nº 4/2009 e pela Resolução RDC nº 60/2014. Segundo a Gerência de Farmacovigilância (GFARM) foi concluído que o documento se apresenta em conformidade com a legislação vigente e que, por ora, as medidas adotadas para o gerenciamento de risco do produto parecem ser compatíveis para o perfil de segurança conhecido até o momento.

Adicionalmente, quanto ao potencial de aumento de pensamento suicida em crianças e jovens, recomenda-se que a inserção de alerta no texto de bula do medicamento sobre tal condição e as medidas de minimização necessárias, como a necessidade de acompanhamento e monitoramento próximos do paciente pelo médico.

Por fim, quanto a necessidade de adequação de bula e rotulagem, a empresa será notificada a apresentar aditamento ao processo de registro de Atenah os novos textos de bula e layout de rotulagem, nos termos do DESPACHO Nº 63/2023/SEI/CBRES/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 2473609).

Diante de todo o exposto, a GPCON conclui que foram apresentadas evidências consistentes que a atomoxetina se trata de molécula não estimulante, classificada como inibidor seletivo da recaptação de norepinefrina e que **dados de monitoramento indicam que não há evidências de potencial de abuso ou dependência e assim sugere a reclassificação da substância atomoxetina na lista C1 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.**

No que concerne ao **pedido de inclusão da substância Somatrogona (Genryzon®)** no Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998 a empresa Pfizer Brasil Ltda., detentora do registro do produto registrado no país, encaminhou o Ofício através do protocolo SEI 2402912. Conforme a Nota técnica nº 124/2023/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI 2418160), foi sugerida a inclusão da somatrogona na Lista C5 (Lista das substâncias anabolizantes). A substância ativa **somatrogona**, DCB 12612, é um hormônio recombinante do crescimento humano e ao consultar a RDC nº 784/2023 (atualização do Anexo I da Portaria 344/98) foi identificado que a substância ativa somatropina, DCB 08047, que também é um hormônio recombinante do crescimento humano, consta na lista C5 (lista de substâncias anabolizantes). Assim, devido à similaridade entre as duas substâncias, entende-se que a somatrogona também seria uma substância sujeito ao controle especial da lista C5.

Informe-se ainda que no Brasil, o medicamento está registrado sob o nome de Genryzon®, canetas de 20 e 50mg/mL. O medicamento ainda não está disponível no comércio.

De acordo com Código Mundial Antidopagem Padrão Internacional - Lista Proibida 2023 emitido pela Agência Mundial de Anti-Doping (World Anti-Doping Agency - Wada), internalizado pela Autoridade Brasileira de Controle de Dopagem (Abcd), a substância está classificada na lista de proibição S2 - Hormônios peptídicos, fatores de crescimento, substâncias relacionadas, e miméticos, item 2.3 Hormônio do crescimento (GH), seus fragmentos e fatores de liberação, que inclui, mas não se limita a: análogos do hormônio do crescimento, por exemplo lonapegsomatropina, somapacitan e **Somatrogon**.

Pelo exposto, considerando se tratar de molécula homóloga ao hormônio do crescimento humano, com perfil farmacológico semelhante, sugere-se inclusão da substância na lista C5 (lista de substâncias anabolizantes) do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, para fins de atribuição isonômica dos controles especiais necessários às duas moléculas.

Passo agora a **avaliação para a inclusão**

da substância somapacitana, motivada pelo Memorando nº 29/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (SEI 2418184), situação bem similar à tratada anteriormente no presente voto. Trata-se do pedido de registro do medicamento SOGROYA® (somapacitana), submetido pela empresa NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, com indicativo de deferimento no que tange à eficácia, qualidade e segurança. A substância é um derivado do hormônio do crescimento humano recombinante (hGH) de ação prolongada com uma única substituição na cadeia de aminoácidos. Por se tratar de um agonista do receptor do hormônio do crescimento (GHR), a somapacitana exerce sua ação biológica através da ligação e ativação do GH, assim como o hormônio de crescimento humano (hGH).

Registre-se que a solicitação de registro do medicamento supracitado, teve sua análise priorizada conforme disposto no art. 3º da RDC Nº 204/2017, “II -medicamento novo, nova forma farmacêutica, nova indicação terapêutica ou nova concentração destinados à população pediátrica”.

Adicionalmente, informo que em função de seu mecanismo de ação, a somapacitana, a exemplo do Somatrogen tratado acima, **encontra-se incluída na Lista de Substâncias e Métodos Proibidos publicada pela Autoridade Brasileira de Controle de Dopagem (ABCD), em “S2 Hormônios peptídicos, fatores de crescimento, substâncias relacionadas e miméticos”**, conforme consta na última lista publicada, em vigor desde 01/01/2023. Destaco que o texto de bula proposto para o medicamento SOGROYA® contém advertência nesse sentido, informando que “Este medicamento pode causar doping”.

A avaliação técnica da GPCON expressa na Nota técnica nº 149/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (SEI 2466941) sugere a inclusão da somapacitana na Lista C5 (Lista das substâncias anabolizantes), considerando se tratar de molécula homóloga ao hormônio do crescimento humano, com perfil farmacológico semelhante, para fins de atribuição isonômica dos controles especiais necessários às duas moléculas.

Por fim, passo à **inclusão de Novas Substâncias Psicoativas (NSP)**, cujas motivações são descritas sinteticamente a seguir. Antes, vale lembrar que as Novas Substâncias Psicoativas (NSP), assim denominadas pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas Crimes (UNODC), são substâncias que têm sido utilizadas de forma abusiva, para fins recreativos, mas que não constam nas Convenções internacionais de controle de substâncias. Por esse motivo, as NSP são comercializadas como alternativas legais às substâncias controladas.

O aparecimento dessas novas substâncias, não controladas pelas legislações vigentes, está em uma velocidade e variedade sem precedentes e representa um desafio para as autoridades de governo competentes pelo controle de drogas de todos os países. No cenário do mercado de drogas a regulação de uma droga de abuso leva ao surgimento de outros compostos com estruturas parcialmente alteradas. Esses novos compostos, denominados de NSP, são desenvolvidos para burlar a legislação e podem ser comercializados livremente, uma vez que ainda não constam nos instrumentos regulatórios proibitivos dos países.

No cenário nacional, muitas NSP são apreendidas pelas autoridades policiais, encontradas em um contexto de uso recreativo e abusivo. Para que essas substâncias sejam consideradas drogas para fins penais, como definido pela Lei nº 11.343/2006, é necessária a inclusão em lista do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998. Após a inclusão, poderão ser tomadas as devidas medidas de controle e repressão, com o objetivo de evitar a disseminação dessas NSP para proteger a saúde da população.

Nesse contexto, a Anvisa disponibiliza aos laboratórios forenses vinculados à Polícia Federal e às Secretarias de Segurança Pública dos Estados e do Distrito Federal um Formulário online para Notificação de Novas Substâncias Psicoativas. O objetivo é que as NSP circulando no país sejam rapidamente comunicadas à Agência, conferindo celeridade à inclusão na lista de substâncias proibidas da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

Também em resposta à sociedade, no que se refere ao rápido aparecimento e disseminação de Novas Substâncias Psicoativas (NSP), e devido à necessidade de se aperfeiçoar o processo de atualização das Listas da Portaria SVS/MS nº 344/1998, a Anvisa instituiu o Grupo de Trabalho para Classificação de Substâncias Controladas (GT), por meio da Portaria Anvisa nº 898, de 6 de agosto de 2015. O GT conta com a participação do Ministério da Justiça e Segurança Pública - representados pela Polícia Federal (PF), pela Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas (SENAD) e pela Secretaria Nacional de Segurança Pública (SENASP).

Inicialmente, passo ao apresentado pela Gerência de Produtos Controlados (GPCON) na Nota técnica nº 56/2019/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (SEI 0656236) que trata de avaliação de **inclusão da planta da planta Kratom (Mitragnyna speciosa) na Lista E (Lista das plantas proscritas) e dos seus compostos ativos, substâncias mitraginina e 7-hidroxitmitraginina na Lista F1** (Lista de substâncias entorpecentes de uso proscrito).

Segundo classificação atual da UNODC, as NPS são distribuídas em 15 grupos. Uma dessas categorias é denominada "Substâncias oriundas de plantas" (do inglês, *Plant-based substances*, em tradução livre) e engloba, dentre outras plantas, a espécie Kratom, ou *Mitragnyna speciosa*, cujos principais componentes psicoativos são mitraginina e 7-hidroxitmitraginina.

A 44ª reunião do Expert Committee on Drug Dependence ECDD/OMS, de 2021, recomendou manter a planta Kratom, e as substâncias mitraginina e 7-hidroxitmitraginine sob vigilância. Nesse contexto, o Projeto ION (International Operations on NPS), que é a iniciativa operacional internacional da Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes para apoiar as agências governamentais e reguladoras na prevenção de NSP, destaca, em sua ferramenta de inteligência GRIDS, a categoria "Substâncias oriundas de plantas" como segunda mais notificada em todo o mundo, com 650 incidentes relacionados ao Kratom entre 12/12/2000 e 15/6/2023.

Atualmente, o Kratom e seus alcalóides não estão

controlados de forma expressa pelas listas da Portaria SVS/MS nº 344/1998. Nesse contexto, **a espécie foi reconhecida em território nacional (SEI 0628587) pela PAF do Rio de Janeiro, a qual identificou remessas, em grande volume, que continham o produto *Mitragyna speciosa*, in natura.** Tradicionalmente, folhas frescas ou desidratadas de kratom são mascadas ou usadas na preparação de chás.

Registre-se que em geral, os efeitos de kratom em humanos são dose-dependentes. Em baixas doses, apresenta efeitos estimulantes, similares aos da cocaína, e pode ser utilizado para combater a fadiga durante longas horas de trabalho. Em doses altas, kratom apresenta efeitos do tipo opioide, incluindo analgesia, retardo do esvaziamento gástrico, sintomas de abstinência, dentre outros.

Diversas evidências podem ser citadas para o controle de tal planta e seus compostos ativos, destacando-se, além dos citados anteriormente que: não há uso legítimo conhecido, estudos comprovam que as substâncias atuam como agonistas parciais no receptor μ -opióide, o elevado número de mortes no mundo envolvendo uso de kratom, além da comunicação de alerta sobre kratom durante o treinamento da JIFE "In person NPS and Opioids Intelligence and Awareness Raising training proposal for Brazil", os alertas emitidos por mais de 53 países ao Sistema de Alerta Prévio sobre Novas Substâncias Psicoativas (*Early Warning Advisory on NPS*), do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime, no período de 2008 a 2023 e a intenção da Lei nº 11.343/2006 (normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas) de proibir atividades de plantio, cultura, colheita e exploração de vegetais e substratos dos quais possam ser extraídas ou produzidas drogas, conforme seu art. 2º.

Nessa baila, a GPCON sugere a inclusão da espécie ***Mitragyna speciosa* na Lista E** (Lista de plantas proscritas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas) e das substâncias **mitraginina e 7-hidroximitraginina na Lista F 1** (Lista das substâncias entorpecentes de uso proscrito no Brasil) do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

Em seguida, na Nota técnica nº 155/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (SEI 2476501) a GPCON **avalia a inclusão da substância alfa-D2PV** no Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998 e destaca, dentre outros motivos para essa proposição: o fato de pertencer à classe das catinonas sintéticas, ter sido reportada como NSP ao EWA/UNODC por diversos países, ter sido relatada como droga de abuso em sites de usuários, não apresentar uso legítimo conhecido; e por ter sido detectada em apreensão em território nacional pela Polícia Federal no estado de Minas Gerais (SEI 2476130).

Importante destacar que sinais cardíacos, psiquiátricos e neurológicos são alguns dos efeitos adversos relatados pelos usuários de catinonas sintéticas, a agitação - variando de agitação leve a psicose grave - é o sintoma mais comum identificado a partir de observações médicas. Estudos também mostraram que as catinonas sintéticas apresentam efeitos simpatomiméticos semelhantes (incluindo taquicardia e hipertensão, bem como efeitos psicoativos) aos derivados das anfetaminas.

Em relação ao controle da substância, vale destacar que no Brasil uma grande parte das catinonas sintéticas está proibida por se enquadrar nas classes estruturais da Lista "F2" do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998. Todavia, a alfa-D2PV não se enquadra nas classes estruturais já descritas devido à presença de um anel fenil no lugar da cadeia lateral alquil, o que é pouco comum nas catinonas sintéticas. Sendo assim, apesar de se enquadrar na classe das catinonas sintéticas, a referida substância não é controlada pelas classes estruturais destas no Brasil. **Dessa forma, restou sugerida a inclusão da substância alfa-D2PV na Lista F2** (Lista das substâncias psicotrópicas de uso proscrito no Brasil) e adicionalmente sua inclusão no adendo 16 da Lista F2, o qual dispõe que não será exigida a Autorização de Importação/Exportação de padrões analíticos em que a quantidade do ativo sujeito a controle especial não exceda 500 mg por unidade. A disposição se aplica aos padrões à base das substâncias que não se encontram sob controle internacional das Convenções, a fim de facilitar o acesso a padrões para pesquisa, sem prejudicar o controle necessário para coibir o uso indevido.

Já a Nota técnica nº 156/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (SEI 2478835), avalia a necessidade de **inclusão da substância butonitazeno**. Destaco que a Polícia Civil do estado de São Paulo notificou a Anvisa sobre o aparecimento da substância **butonitazeno** em território nacional (SEI 2476152) e segundo a notificação, a referida substância foi encontrada depositada em ervas ressequidas. Ressalto que se trata de uma substância classificada como opioide da subclasse dos benzimidazóis (nitazenos), os quais têm sido encontrados no mercado de NSP (Novas Substâncias Psicoativas) como substitutos legais aos análogos do fentanil.

Cabe destacar que o risco associado ao uso indiscriminado dessa classe de substâncias está principalmente relacionado ao efeito nos receptores opioides no “centro respiratório” do cérebro, cuja ativação pode suprimir ou parar o reflexo respiratório. Sendo assim, embora várias substâncias dessa classe apresentem propriedades analgésicas, elas nunca foram utilizadas como medicamentos devido ao grande risco de depressão respiratória e morte. O uso dessas drogas após dependência pode resultar em sintomas de abstinência, como vômitos, diarreia, tremores incontroláveis, câibras, calafrios, pânico e febre. Devido ao alto potencial de dependência e efeitos adversos perigosos, muitos opioides nunca foram introduzidos na farmacoterapia. **Faço o registro que a atual crise de opioides é um problema de longo alcance considerado um problema de política de drogas e saúde pública que afeta várias regiões geográficas.**

Somado aos fatores destacados acima, a substância butonitazeno apresenta estrutura muito similar a outras substâncias da mesma classe já controladas no Brasil e tem sido notificada como NSP por vários países ao UNODC, bem como não apresenta uso lícito reconhecido. Dito isso, à área técnica sugere a inclusão da substância **butonitazeno** na **Lista F1** (Lista das substâncias entorpecentes de uso proscrito no Brasil) do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

Por último e não menos importante, relato que a GPCON, por meio da Nota técnica nº

165/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (SEI 2496007) sugere a inclusão das substâncias **BZO-4en-POXIZID** e **BZO-CHMOXIZID**, ambas pertencentes à classe dos canabinoides sintéticos, notificadas pela Polícia Federal no estado de Minas Gerais (SEI 2476135 e 2476140).

Os canabinoides sintéticos são uma classe de substâncias que possuem características estruturais que permitem a ligação a um dos receptores canabinoides conhecidos e produzem efeitos semelhantes aos do delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC), o componente psicoativo da planta *Cannabis*. Mais corretamente designadas como agonistas do receptor canabinoide, as substâncias dessa classe são frequentemente associadas a produtos à base de plantas. São, geralmente, adicionadas ao material vegetal por imersão ou pulverização, mas em alguns casos sua forma sólida (pó cristalino) pode ser adicionada ao material vegetal, levando a uma mistura não homogênea. Geralmente são fumados, mas o uso oral também foi relatado, segundo o UNODC (Escritório das Nações Unidas sobre Drogas Crimes).

Embora os efeitos colaterais da *Cannabis* sejam bem documentados, os dados sobre a toxicidade humana relacionada ao uso de canabinoides sintéticos permanecem limitados. O conhecimento disponível sobre a toxicidade desses compostos vem, muitas vezes, somente de relatórios científicos e observações clínicas. Segundo dados do UNODC, os problemas de saúde associados ao uso de canabinoides sintéticos incluem problemas cardiovasculares e distúrbios psicológicos, e há evidências de que pode haver potencial carcinogênico com alguns dos metabólitos das substâncias contidas nesses produtos.

Registre-se que entre 2015 e 2020, dezoito canabinoides sintéticos foram colocados sob controle internacional, no anexo II da Convenção de 1971 sobre Substâncias Psicotrópicas. As substâncias **BZO-4en-POXIZID** e **BZO-CHMOXIZID** são análogas ao MDA-19 (BZO-HEXOXID), substância já classificada como proscrita na Lista F2 desde fevereiro de 2022. Dito e considerando os outros aspectos apresentados a área técnica sugere a inclusão das substâncias **BZO-4en-POXIZID** e **BZO-CHMOXIZID** na **Lista F2** (Lista das substâncias psicotrópicas de uso proscrito no Brasil) e adicionalmente a a inclusão das substâncias no **adendo 16 da Lista F2**, o qual dispõe que não será exigida a Autorização de Importação/Exportação de padrões analíticos em que a quantidade do ativo sujeito a controle especial não exceda 500 mg por unidade. A disposição se aplica aos padrões à base das substâncias que não se encontram sob controle internacional das Convenções, a fim de facilitar o acesso a padrões para pesquisa, sem prejudicar o controle necessário para coibir o uso indevido.

Além das inclusões sugeridas, relato ainda que após discussão do Grupo de Trabalho para Classificação de Substâncias Controladas (GT), instituído por meio da Portaria Anvisa nº 898/2015 2015, conforme ata anexa (SEI 2496074), verificou-se a necessidade de **adequar o título da Lista - E (plantas proscritas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas) da Portaria SVS/MS nº 344/98, para que passe a descrever o termo “fungos”,** uma vez que já existe fungo elencado nominalmente na referida

Lista, além das demais plantas. Dessa forma, a Minuta de RDC apresenta ajuste no título da Lista E para que passe a constar o termo "fungos", de forma a adequar seu nome às espécies controladas por ela. Em decorrência do ajuste, os adendos 1, 2 e 9 da Lista "E", que mencionam o nome dessa Lista, também terão ajustes menores em seu texto.

Considerando todo o exposto, parablenzo a área técnica - Gerencia de Produtos Controlados, pela qualidade do trabalho apresentado e agradeço a parceria com os outros órgãos, a exemplo das polícias civil e federal que têm colaborado com o trabalho da Agência para que se cumpra o dever de proteger e promover a saúde pública brasileira.

Cumprimento também o Diretor Daniel Meirelles Fernandes Pereira e sua equipe, que enquanto à frente da Quinta Diretoria, conduziu o tema junto à área técnica.

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 área técnica, 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 **exclusão da substância atomoxetina** da lista A3 e sua **inclusão na C1** (receita de controle especial em duas vias); **inclusão das somatrogona e somapacitana na Lista C5** (substâncias anabolizantes); **inclusão da substância butonitazeno na Lista F1** (Lista das substâncias entorpecentes de uso proscrito no Brasil); **inclusão da planta *Mitragyna speciosa* na Lista E** (Lista das plantas proscritas) e **das substâncias mitraginina e 7-hidroxitmitraginina na Lista F1** (Lista de substâncias entorpecentes de uso proscrito); **inclusão das substâncias alfa-D2PV, BZO-4en-POXIZID e BZO-CHMOXIZID na Lista F2** (Lista das substâncias psicotrópicas de uso proscrito no Brasil) e adicionalmente no **adendo 16 da Lista F2** no referido anexo.

Voto ainda pela **adequação do título da Lista - E (plantas proscritas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas)** da Portaria SVS/MS nº 344/98, **para que passe a descrever o termo "fungos"**, conforme indicado pela área técnica.

É o Voto que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada.

Referências:

1- SIMPSON, Dene; PLOSKER, Greg L. Atomoxetine: a review of its use in

- adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs*, v. 64, p. 205-222, 2004. Em <https://link.springer.com/article/10.2165/00128072-200305060-00005>
- 2 - www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/21411_strattera_lbl.pdf
- 3 - <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/atomoxetine-marketed-strattera-information>
- 4 - <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a603013.html>
- 5 - <https://www.genome.jp/entry/D02574>
- 6 - Safety and Tolerability of Atomoxetine Hydrochloride in a Long-Term, Placebo-Controlled Randomized Withdrawal Study in European and Non-European Adults with Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder *Eur. J. Psychiat.* vol.27 no.3 Zaragoza jul./sep. 2013, disponível em https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-61632013000300005 acesso em 19/06/2023.
- 7- [Lista de substâncias sujeitas a controle especial no Brasil — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa \(www.gov.br\)](http://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/atomoxetina)
- 8 - UPADHYAYA, Himanshu P. et al. A review of the abuse potential assessment of atomoxetine: a nonstimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*, v. 226, p. 189-200, 2013. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-013-2986-z> acesso em 19/06/2023.
- 9- <https://www.vigiaccess.org/>
- 10- <https://www.drugs.com/history/somatogon.html>
- 11- HERSHKOVITZ, Oren et al. In vitro and in vivo characterization of MOD-4023, a long-acting carboxy-terminal peptide (CTP)-modified human growth hormone. *Molecular Pharmaceutics*, v. 13, n. 2, p. 631-639, 2016, disponível em <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00868>. Acesso em 05/06/2023.
- 12 -Estudos Clínicos fase 3: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03831880?term=somatogon&draw=2&rank=2>
- 13- Autoridade Brasileira de Controle de Dopagem - Lista World Anti-Doping Agency (WADA) www.gov.br/abcd/pt-br/composicao/atletas/substancias-e-metodos-proibidos/arquivos-lista-de-substancias-proibidas/2023/lista-2023-v-final.pdf
- 14 -<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-opko-provide-update-biologics-license>
- 15 - <https://www.pfizer.ca/en/our-products/ngenla-somatogon-injection>. Product Monograph - https://www.pfizer.ca/files/NGENLA_PM_EN.pdf
- 16- Bula Sogroya[®] EMA (2418215)
- 17-Novo Nordisk. - Somapacitana GHD e 15 mg/1,5 mL, EU 2.5 Visão geral clínica (2418231)
- 18 - BIDLINGMAIER, Martin et al. Guidance for the treatment of adult growth hormone deficiency with somapacitan, a long-acting growth hormone preparation. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 1040046, 2022. Disponível em <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.1040046/full>
- 19- Autoridade Brasileira de Controle de Dopagem - Lista World Anti-Doping Agency (WADA) www.gov.br/abcd/pt-br/composicao/atletas/substancias-e-metodos-proibidos/arquivos-lista-de-substancias-proibidas/2023/lista-2023-v-final.pdf
- 20 -JOHANNSSON, Gudmundur et al. Safety and convenience of once-weekly somapacitan in adult GH deficiency: a 26-week randomized, controlled trial. **European journal of endocrinology**, v. 178, n. 5, p. 491-499, 2018. Disponível em: [https://ej.e.bioscientifica.com/configurable/content/journals\\$002feje\\$002f178\\$002f5\\$002feje-17-1073.xml?t:ac=journals%24002feje%24002f178%24002f5%24002feje-17-1073.xml](https://ej.e.bioscientifica.com/configurable/content/journals$002feje$002f178$002f5$002feje-17-1073.xml?t:ac=journals%24002feje%24002f178%24002f5%24002feje-17-1073.xml)
21. Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC). What are NPS? Disponível em: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS> acessado em 14 de julho de 2021.
22. Synthetic cathinones | www.emcdda.europa.eu. Disponível em:

- <https://www.emcdda.europa.eu/topics/synthetic-cathinones_en>. Acesso em: 12 jul. 2023.
23. Perspectives on drugs: injection of synthetic cathinones | www.emcdda.europa.eu. Disponível em: <https://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cathinones-injection_en#panel2>. Acesso em: 12 jul. 2023.
24. Synthetic cathinones drug profile | www.emcdda.europa.eu. Disponível em: <https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones_en>. Acesso em: 12 jul. 2023.
255. Details for Synthetic cathinones. Disponível em: <<https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/67b1ba69-1253-4ae9-bd93-fed1ae8e6802>>. Acesso em: 12 jul. 2023.
26. Search NPS Data. Disponível em: <<https://www.unodc.org/LSS/NpsFinding/List?pageNumber=0>>. Acesso em: 12 jul. 2023.
27. PATRYK KUROPKA; ZAWADZKI, M.; PAWEŁ SZPOT. A review of synthetic cathinones emerging in recent years (2019–2022). v. 41, n. 1, p. 25–46, 15 set. 2022.
28. What are NPS? Disponível em: <<https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>>. Acesso em: 13 jul. 2023.
29. Understanding the global opioid crisis. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_21_web_new.pdf>.
30. ANNAGIULIA DI TRANA et al. Synthetic Benzimidazole Opioids: The Emerging Health Challenge for European Drug Users. v. 13, 25 mar. 2022.
31. Guidelines for the safe handling of synthetic opioids for law enforcement and customs officers LABORATORY AND SCIENTIFIC SERVICE. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.unodc.org/documents/scientific/STNAR55_Ebook.pdf>.
32. SMART UPDATE VOLUME 2 4 THE GROWING COMPLEXITY OF THE OPIOID CRISIS EN. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_2020-Vol.24-Eng-Final.pdf>.
33. SCHUMANN, J L; R SYRJANEN; ALFORD, K; et al. Intoxications in an Australian Emergency Department Involving “Nitazene” Benzylbenzimidazole Synthetic Opioids (Etodesnitazene, Butonitazene and Protonitazene). v. 47, n. 1, p. e6–e9, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35983900/>>. Acesso em: 24 jul. 2023.
34. VANDEPUTTE, Marthe M; KATLEEN VAN UYTFANGHE; LAYLE, Nathan; et al. Synthesis, Chemical Characterization, and μ -Opioid Receptor Activity Assessment of the Emerging Group of... ResearchGate. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/350359608_Synthesis_Chemical_Characterization_and_m-Opioid_Receptor_Activity_Assessment_of_the_Emerging_Group_of_Nitazene_2-Benzylbenzimidazole_Synthetic_Opioids>. Acesso em: 24 jul. 2023.
35. NPS snapshot: nitazenes. Cayman Chemical. Disponível em: <https://cdn2.caymanchem.com/cdn/cms/caymanchem/LiteratureCMS/NPS%20Snapshot%20Nitazenes.pdf>. Acesso em: 24 jul. 2023.
36. 2022 / Rules and Regulations. [s.l.: s.n., s.d.]. Disponível em: <<https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2022-04-12/pdf/2022-07640.pdf>>.
37. SciFinder[®]. Cas.org. Disponível em: <<https://scifinder-n.cas.org/searchDetail/reference/64b932e643704f03426505f9/referenceDetails>>. Acesso em: 24 jul. 2023.
38. Details for Synthetic cannabinoids. Unodc.org. Published 2011. Accessed April 20, 2021. <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/ae45ce06-6d33-4f5f-916a-e873f07bde02>. Acesso em: 26 jul. 2023.
39. New Systematic Naming for Synthetic Cannabinoid “MDA-19” and Its Related Analogues: BZO-HEXOXIZID, 5F-BZO-POXIZID, and BZO-POXIZID. NPS Discovery. Disponível em: <<https://www.npsdiscovery.org/new-systematic-naming-for-synthetic-cannabinoid-mda-19-and-its-related-analogues-bzo-hexoxizid-5f-bzo-poxizid-and-bzo-poxizid/>>. Acesso em: 26 jul. 2023.
40. KROTULSKI, Alex; FARRELL, Ryan; SCHILDE, Kaitlin; et al. ADB-FUBIATA. [s.l.: s.n.], 2021. Disponível em:

<https://www.npsdiscovery.org/wp-content/uploads/2021/11/ADB-FUBIATA_111721_CFSRE-Chemistry_Report.pdf?mc_cid=50c984460f&mc_eid=UNIQID>. Acesso em: 26 jul. 2023.

41. News: May 2022 - UNODC EWA: New generation of synthetic cannabinoid receptor agonists circumventing legal controls in East and South-East Asia? Unodc.org. Disponível em: <<https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/d900ffc6-9308-4531-94f0-397089736976>>. Acesso em: 26 jul. 2023.

42. ANDREWS, Rachael C; LUCIANA, Rita; CHRISTIE, Rachel; *et al.* From JWH-018 to OXIZIDS: Structural evolution of synthetic cannabinoids in the European Union from 2008 to present day. 2022. Disponível em: <<https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dta.3422>>. Acesso em: 26 jul. 2023.

43. DEVENTER, Marie; UYTFANGHE, Van; INGE; *et al.* Cannabinoid receptor activation potential of the next generation, generic ban evading OXIZID synthetic cannabinoid receptor agonists. DRUG TESTING AND ANALYSIS, v. 14, n. 9, p. 1565-1575, 2022. Disponível em: <<https://biblio.ugent.be/publication/01GQ74V7ZKBG7AK8QKJWSP5FAV>>. Acesso em: 26 jul. 2023.

44. Search NPS Data. Unodc.org. Disponível em: <<https://www.unodc.org/LSS/NpsFinding/List?pageNumber=0>>. Acesso em: 26 jul. 2023.

45 - **What are NPS?** Disponível em: <<https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>>. Acesso em: 15 jun. 2023.

46 - **Details for Plant-based substances.** Disponível em: <<https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/4b17fe10-91da-477c-bc3d-593136040668>>. Acesso em: 15 jun. 2023.

47 - **Kratom (Mitragnya speciosa) drug profile | www.emcdda.europa.eu.** Disponível em: <https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom_en>. Acesso em: 20 jun. 2023.

48 - **Details for Plant-based substances.** Disponível em: <<https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/4b17fe10-91da-477c-bc3d-593136040668>>. Acesso em: 20 jun. 2023.

49 - GENEVA. **Pre-Review Report: Kratom (Mitragnya speciosa), mitragynine, and 7-hydroxymitragynine Expert Committee on Drug Dependence Forty-fourth Meeting.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/controlled-substances/unedited--advance-copy-44th-ecdd-review-report_kratom.pdf?sfvrsn=8d699207_8&download=true>.

50- ADKINS, J. Y.; BOYER, E. W.; MCCURDY, C. R. Mitragnya speciosa, A Psychoactive Tree from Southeast Asia with Opioid Activity. v. 11, n. 9, p. 1165-1175, 1 maio 2011.

51 - **3 ANALYSIS OF DRUG MARKETS.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_3_DRUG_MARKETS.pdf>.



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Mario Matos Moreira, Diretor(a) Substituto(a)**, em 14/09/2023, às 13:23, 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 **2546751** e o código CRC **5EF20CCC**.

Referência: Processo nº
25351.924897/2019-28

SEI nº 2546751