

## NOTA TÉCNICA Nº 268/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.925030/2023-76

Avaliação para inclusão em Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998 - hidroxibenzoato de viminol

### 1. Relatório

1. Trata-se de encaminhamento da Gerência de Farmacovigilância (GFARM), de dados de farmacovigilância que demonstraram algum tipo de uso abusivo proposital do produto viminol a fim de avaliar a solicitação de alteração da categoria de venda e a inclusão da substância hidroxibenzoato de viminol na Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.

2. Em 2022, houve solicitação da empresa ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA. para inclusão da substância hidroxibenzoato de viminol em Lista do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de novembro de 2022, informando que em plataformas digitais públicas (<http://www.reddit.com/r/DrogasBrazil/>) é possível encontrar relatos de uso abusivo proposital do produto Dividol<sup>®</sup>, acima do máximo diário permitido em bula, e que o pleito seria apenas "uma medida preventiva da empresa, a fim de garantir o uso racional do medicamento e a segurança dos pacientes". Na avaliação deste pedido, a Anvisa concluiu naquela oportunidade, com base nas informações disponíveis que:

"no que diz respeito a solicitações de registro e pós registro, a avaliação desta área técnica quanto à inclusão de substâncias, especialmente aquelas não controladas internacionalmente, em Lista do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, decorre, essencialmente, de avaliação clínica que justifique o risco da substância e a necessidade de um controle mais rigoroso, ou de dados de efeitos adversos graves de alguma substância.

Por fim, acrescenta que os eventos adversos não foram suficientes para a avaliação de inclusão da substância hidroxibenzoato de viminol em Lista do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998."

3. Sendo assim, naquela oportunidade, diante dos dados de segurança disponíveis, foi considerado que os eventos relatados pela GFARM não foram suficientes para a avaliação da inclusão da substância hidroxibenzoato de viminol na Lista do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.

4. Conforme consulta ao Datavisa, 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<sup>®</sup> só deve ser administrado por períodos curtos e sob rigorosa supervisão médica."

5. Considerando a facilidade na obtenção do medicamento e o risco de causar dependência, associado aos dados atualizados de segurança, a GFARM informou o recebimento de novos relatos de uso indevido do medicamento à base de viminol e encaminhou o caso para uma possível reavaliação (processo nº 25351.925030/2023-76), se pertinente, quanto à inclusão da substância na Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.

### 2. Análise

#### Introdução

6. O Brasil é signatário das Convenções Internacionais da Organização das Nações Unidas (ONU) sobre o Controle de Substâncias, abaixo descritas, com informação sobre os respectivos Decretos de internalização:

- Convenção de 1961 sobre Substâncias Entorpecentes, da qual se originou a Lista de Entorpecentes de Controle Internacional (Lista Amarela). A Convenção foi internalizada pelo Decreto nº 54.216/64;
- Convenção de 1971 sobre Substâncias Psicotrópicas, da qual se originou a Lista de Substâncias Psicotrópicas de Controle Internacional (Lista Verde). A Convenção foi internalizada pelo Decreto nº 79.388/77;
- Convenção de 1988 contra o Tráfico Ilícito de Substâncias Entorpecentes e Psicotrópicas, da qual se originou a Lista de Precursores e Produtos Químicos frequentemente utilizados na produção ilegal de Substâncias Entorpecentes e Psicotrópicas Sujeitas a Controle Internacional (Lista Vermelha). A Convenção foi internalizada pelo Decreto nº 154/1991.

8. O cumprimento das Convenções Internacionais pelos países signatários, como o Brasil, é mandatário e fiscalizado pela Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes - JIFE (*International Narcotics Control Board - INCB*), órgão da ONU que monitora as práticas adotadas pelas partes com relação às políticas de controle e prevenção do uso indevido de substâncias psicotrópicas, entorpecentes e precursoras. Assim, os países signatários das Convenções devem realizar controle e fiscalização das substâncias elencadas nas Listas Amarela, Verde e Vermelha, inclusive no que diz respeito aos procedimentos de prescrição e dispensação.

10. No Brasil, para regulamentar o tema, foi publicada a Portaria SVS/MS nº 344/1998, que é a norma sanitária que dispõe sobre as medidas de controle e classifica as substâncias entorpecentes, precursoras, psicotrópicas e outras sob controle especial.

12. 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.

14. As Listas da referida Portaria elencam todas as substâncias descritas nas Convenções Internacionais e incluem, adicionalmente, outros compostos que o país entende relevante de serem controlados, dado o potencial de causar danos à saúde. A atualização do Anexo I é realizada por meio de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA, sempre que é identificada a necessidade de inclusão, retirada ou alteração de substância nas listas.

16. Ademais, a Portaria SVS/MS nº 344/1998 e sua Instrução Normativa (Portaria SVS/MS nº 06/1999) são as normas disciplinam o comércio, transporte, prescrição, guarda, balanços, embalagens, controle e fiscalização das substâncias sujeitas a controle especial e dos medicamentos que as contenham.

18. A necessidade de regulamentação específica para substâncias controladas, bem como os medicamentos que as contenham, resulta do fato de que a esses produtos estão associados maiores riscos de danos à saúde, devido suas propriedades farmacológicas. Muitas dessas substâncias apresentam ação psicoativa, com potencial de causar dependência.

20. A Portaria é composta por 16 listas (abaixo descritas), nas quais estão relacionados as substâncias controladas e o tipo de receituário a que estão sujeitos os medicamentos à base destas substâncias, de acordo com suas características e potencial de risco que apresentam.

A1 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES (Sujeitas a Notificação de Receita "A")

A2 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES DE USO PERMITIDO SOMENTE EM CONCENTRAÇÕES ESPECIAIS (Sujeitas a Notificação de Receita "A")

A3 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS (Sujeita a Notificação de Receita "A")

B1 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS (Sujeitas a Notificação de Receita "B")

B2 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS ANOREXÍGENAS (Sujeitas a Notificação de Receita "B2")

C1 – LISTA DAS OUTRAS SUBSTÂNCIAS SUJEITAS A CONTROLE ESPECIAL (Sujeitas a Receita de Controle Especial em duas vias)

C2 – LISTA DE SUBSTÂNCIAS RETINÓICAS (Sujeitas a Notificação de Receita Especial)

C3 – LISTA DE SUBSTÂNCIAS IMUNOSSUPRESSORAS (Sujeita a Notificação de Receita Especial)

C5 – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ANABOLIZANTES (Sujeitas a Receita de Controle Especial em duas vias)

D1 – LISTA DE SUBSTÂNCIAS PRECURSORAS DE ENTORPECENTES E/OU PSICOTRÓPICOS (Sujeitas a Receita Médica sem Retenção)

D2 – LISTA DE INSUMOS QUÍMICOS UTILIZADOS PARA FABRICAÇÃO E SÍNTESE DE ENTORPECENTES E/OU PSICOTRÓPICOS (Sujeitos a Controle do Ministério da Justiça)

E – LISTA DE PLANTAS PROSCRITAS QUE PODEM ORIGINAR SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES E/OU PSICOTRÓPICAS

F – LISTA DAS SUBSTÂNCIAS DE USO PROSCRITO NO BRASIL

F1 – Substâncias Entorpecentes

F2 – Substâncias Psicotrópicas

F3 – Substâncias Precursoras

F4 – Outras Substâncias

22. A legislação sanitária estabelece os seguintes tipos de receituários controlados aplicáveis aos medicamentos à base das substâncias constantes das Listas:

Tipo de Receituário definido pela Port 344/98	Aplicável à(s)	Cor do receituário
(NRA) Notificação de Receita A	Listas A1, A2 e A3	Amarelo
Notificação de Receita B (NRB)	Lista B1	Azul
(NRB2) Notificação de Receita B2	Lista B2	Azul
Notificação de Receita Especial para Retinoides de Uso Sistêmico (NRR)	Lista C2	Branco
Notificação de Receita Especial para Talidomida (NRT)	Talidomida (Lista C3)	Branco
(RCE) Receita de Controle Especial	Listas C1, C5 e adendos A1, A2 e B1	Não definido
(lenalidomida) Notificação de Receita C3	Lista C3	De acordo com detentor do registro

24. As ações de controle voltadas para os medicamentos controlados, incluem regras específicas, como por exemplo, a dispensação presencial através de receituário especial e guarda em armário chaveado sob responsabilidade do farmacêutico, que são determinantes para evitar que esses medicamentos sejam objeto de desvios ou de uso indevido.

26. Além disso, a escrituração deve ser realizada pelos estabelecimentos que realizam a dispensação de medicamentos sujeitos a controle especial e os documentos hábeis para a comprovação da saída de medicamentos são: Receitas, Notificações de Receitas "A", "B" e Especial, Prescrição Diária de Medicamentos ou Receitas privativas da Unidade Hospitalar. Sendo assim, o farmacêutico não pode dispensar um medicamento sem a prescrição não estiver correta, uma vez que este será o documento utilizado para "comprovar" a saída do medicamento do estabelecimento.

28. São regras destinadas à garantir ao acesso da população a produtos seguros, com os controles necessários a esta categoria de medicamentos.

30. Não obstante, 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 11343/2006**, a qual, entre outras coisas, estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas. Seguem os dispositivos desta 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 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).

32. Nesse contexto, o Decreto nº 5912/2006, que regulamenta a Lei nº 11343/2006, estabelece que é competência do Ministério da Saúde assegurar a emissão da indispensável licença prévia, pela autoridade sanitária competente, para produzir, extrair, fabricar, transformar, preparar, possuir, manter em depósito, importar, exportar, reexportar, remeter, transportar, expor, oferecer, vender, comprar, trocar, ceder ou adquirir, para qualquer fim, drogas ou matéria-prima destinada à sua preparação, observadas as demais exigências legais e ainda, **baixar instruções de caráter geral ou específico sobre limitação, fiscalização e controle da produção, do comércio e do uso das drogas** (Art. 14).

34. Adicionalmente, o Decreto nº 8077/2013 atribui à Anvisa, a competência de elaborar e publicar a relação das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, previsto no artigo 66 da Lei nº 11.343/2006.

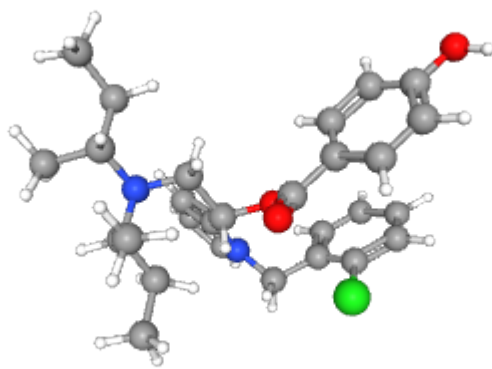
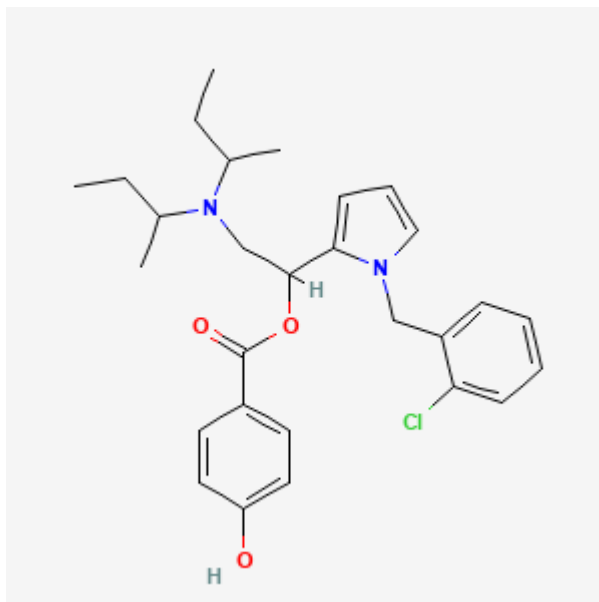
Art. 20. A Anvisa elaborará e publicará a relação das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, previsto no art. 66 da Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006.

36. Dessa forma, compete à Anvisa atualizar a lista de substâncias sujeitas a controle especial no Brasil constante no Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

38. Conforme estabelecido no item " I.VI. Avaliação interna" do FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE ABERTURA DE PROCESSO ADMINISTRATIVO DE REGULAÇÃO PARA ASSUNTOS DE ATUALIZAÇÃO PERIÓDICA (FAP-AP), existem vários motivos para revisão das listas da Portaria SVS/MS nº 344/1998, tais como registro de medicamento/substâncias novas, cumprimento de determinações internacionais (Mercosul, Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes - JIFE, dentre outros), necessidade de inclusão de substâncias na lista de substâncias de uso proscrito (proibido) solicitadas pelas polícias, aumento de uso ou abuso das substâncias, identificação de uso ilícito de determinada substância, identificação de efeitos adversos graves de alguma substância, dentre outros.

39. Esse tipo de diagnóstico pode ocorrer no exercício regular das funções da Gerência de Produtos Controlados (GPCON) que, enquanto área responsável por manter atualizada as listas da Portaria SVS/MS nº 344/1998, poderá iniciar análise da adequabilidade da inclusão com sua posterior publicação.

**Estrutura Química** - hidroxibenzoato de viminol<sup>1</sup>



Fórmula Molecular  $C_{28}H_{35}ClN_2O_3$

Nome IUPAC [1-[1-[(2-clorofenil)metil]pirrol-2-il]-2-[di(butan-2-il)amino]etil] 4-hidroxibenzoato

Número CAS 23784-10-3

Sinônimos: Dividol; 23235-25-8; 6x91sds77o; Lenigesial; Viminol R2; 1-[1-[(2-clorofenil)metil]pirrol-2-il]-2-[di(butan-2-il)amino]etanol; ácido 4-hidroxibenzóico; hidroxibenzoato de viminol; 21466-60-4; PLI450958N; [1-[1-[(2-clorofenil)metil]pirrol-2-il]-2-[di(butan-2-il)amino]etil] 4-hidroxibenzoato; Ácido benzóico, 4-hidroxi-, 2-(bis(1-metilpropil)amino)-1-(1-((2-clorofenil)metil)-1H-pirrol-2-il)etílico.

## Dividol

40. O medicamento Dividol está registrado sob nº 100840020, por meio do processo 25992.010969/73-73 e atualmente requer prescrição para sua comercialização.

41. Inicialmente a empresa informa que em 26/08/1974 foi deferido o registro deste medicamento no Brasil. O viminol é um analgésico com ação farmacológica central e pertence a classe terapêutica do analgésico - outros analgésicos e antipiréticos (código ATC: NO2BG05).

42. Atualmente, o medicamento possui autorização de comercialização no **Brasil e Itália** e em ambos os países é comercializado sob o nome comercial Dividol. A forma farmacêutica atualmente autorizada nos dois países consiste em cápsulas contendo 70 mg de para-hidroxibenzoato de viminol equivalente a 50 mg de viminol. As indicações aprovadas para o uso são: tratamento da dor de diferentes etiologia e localização (dor osteoarticular, neurítica, vascular, visceral, neoplásica e outros tipos diversos de dor, como cefaleia tipo hemicrania, mialgias, dores dentárias e estados dolorosos em pós-operatórios diversos).

43. De acordo com dados apresentados pela Gerência-Geral de Medicamentos, GGMed, em 01/11/2021 a empresa Zambom protocolou sob expediente nº 4319034/21-1 uma solicitação de alteração de categoria de venda para o medicamento Dividol. No referido protocolo a empresa apresentou como justificativa o fato de ter encontrado relatos de "uso abusivo proposital do medicamento em doses acima do máximo diário permitido em bula, para atingir efeitos colaterais psicotrópicos, como mudança de percepção e consciência." Alegam que, apesar de o medicamento Dividol não se enquadrar na classificação de um medicamento opioide, considerando a crescente preocupação com relação ao uso indiscriminado de opioides pela população mundial.

44. Conforme descrito em bula, hidroxibenzoato de viminol se trata de um analgésico sintético, indicado para o tratamento da sintomatologia dolorosa originada de diversas causas e de várias localizações, toda vez que, a critério médico, haja necessidade de um tratamento analgésico sintomático, enquanto se aguardam, alternam ou associam tratamentos etiológicos, ou mesmo em ausência destes últimos.<sup>4</sup>

45. Atualmente, o produto Dividol® (hidroxibenzoato de viminol) possui restrição de prescrição classificada como "VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA", com tarja vermelha, ou seja, a dispensação nas farmácias é restrita somente a apresentação de prescrição, sem a necessidade de retenção da receita médica.

46. Foi informado ainda, pela empresa Zambom, que, em plataformas digitais públicas, é possível encontrar relatos de uso abusivo proposital do produto, acima do máximo diário permitido em bula, para atingir efeitos colaterais psicotrópicos, como mudanças de percepção e consciência.

47. As notificações referidas pela GFARM no processo nº 25351.925030/2023-76 se referem a casos de "Abuso de droga ou medicamento", "Superdosagem intencional", "Dependência" e "Tentativa de suicídio". Os casos detalhados podem ser verificados na planilha em anexo (SEI 2504155). No Brasil, para o período de 2021 a 28/07/2023, das 32 notificações recebidas no VigiMed, 10 (31,25%) casos relatavam abuso da droga, dependência e superdosagem intencional. Sendo o termo "abuso de droga ou medicamento" o evento adverso mais relatado para o medicamento (21,9%). Em pesquisa ao banco de dados global foram encontradas 54 notificações, sendo 28 descrevendo abuso ou dependência. De forma semelhante aos dados brasileiros, o evento mais notificado também é o abuso de droga. Apenas dois países notificam eventos adversos com o viminol, Itália e Brasil, o que pode justificar o baixo número de reportes com essa substância.

48. 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. Mesmo as funções respiratórias e cardiovasculares não são afetadas por doses orais fortemente analgésicas.<sup>4</sup>

49. 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.<sup>4</sup>

### **Novos opioides sintéticos (NSOs)**

50. Os NSOs são um dos grupos de novas substâncias psicoativas de mais rápido crescimento. Em meio a esse cenário dinâmico, a compreensão da farmacologia dos NSOs é importante para estimar o potencial de dano de drogas emergentes.<sup>9</sup>

51. Novos opioides sintéticos (NSOs) incluem vários análogos de fentanil e compostos não fentanílicos emergentes recentemente. Juntamente com o fentanil fabricado ilegalmente (IMF), essas drogas causaram um aumento recente nas mortes por overdose, enquanto as mortes por opioides prescritos se estabilizaram. Os NSOs são usados como produtos independentes, como adulterantes na heroína ou como constituintes de medicamentos prescritos falsificados. Somente em 2015, houve 9.580 mortes por opioides sintéticos além da metadona. A maioria dessas fatalidades foi associada ao IMF em vez do fentanil farmacêutico desviado. Em casos de overdose de opioides, onde a presença de análogos do fentanil foi examinada, os análogos foram implicados em 17% das mortes. Dados recentes de fontes policiais mostram o aumento do confisco de acetilfentanil, butirilfentanil e furanilfentanil, além de

compostos não fentanil, como U-47700. Desde 2013, as mortes por NSOs nos Estados Unidos foram 52 para acetilfentanil, 40 para butirilfentanil, 128 para furanilfentanil e 46 para U-47700. Todas essas substâncias induzem uma toxicidade opioide clássica, que pode ser revertida com o antagonista competitivo naloxona. 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. Os NSOs apresentam grandes desafios para profissionais médicos, agências de aplicação da lei e formuladores de políticas.<sup>3</sup>

52. A ampla disponibilidade de NPS é um fenômeno global, mas a prevalência de uso permanece enigmática. No que diz respeito aos NSOs, as informações sobre a prevalência do uso indevido são escassas, porque o cenário das drogas está em constante mudança, as substâncias não são detectadas por exames toxicológicos padrão e os usuários muitas vezes são expostos às drogas sem saber. Nos Estados Unidos, as tendências de disponibilidade e uso de NPS podem ser inferidas a partir de informações sobre medicamentos confiscados, como o banco de dados NFLIS, e de dados de mortes por overdose fornecidos pelo Centro de Controle de Doenças (CDC). Mesa descreve o número de encontros com drogas para fentanil e NSOs selecionados, conforme relatado de 2011 a 2016 pela NFLIS. Antes de 2015, o fentanil era o principal opioide sintético encontrado pelas autoridades, mas, mais recentemente, surgiram análogos do fentanil e compostos não fentanil.<sup>3</sup>

53. Há estudos que determinam a afinidade do receptor  $\mu$ -opioide (MOR) e o potencial de ativação de novos opioides sintéticos, incluindo substâncias com estruturas não fentanílicas ainda pouco caracterizadas (N-etil-U-47700, 3,4-difluoro-U-47700, U-47931E/bromadolina, 2,4-difluoro-U-48800, U-62066/spiradolina, 2F-viminol, cetobemidona).<sup>9</sup>

54. Outras bases de dados igualmente indicam que a substância viminol e análogos são classificados como agonistas de receptores opioides.<sup>2,6</sup>

55. O NSO 2F-viminol foi identificado em casos no 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 opioide na época, indicando que, a medida que os NSOs continuam a aparecer, os laboratórios forenses devem continuar os experimentos de metabolismo para gerar informações sobre a farmacocinética.<sup>9</sup>

56. Ainda, sobre o aparecimento de novas drogas psicoativas não controladas pelas legislações vigentes, em uma velocidade e variedade sem precedentes, representa um desafio para as autoridades de governo competentes pelo controle de drogas de todos os países.

57. Essas novas drogas, denominadas pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas Crimes (United Nations Office on Drugs and Crime - UNODC) como Novas Substâncias Psicoativas (NSP), 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.

58. O UNODC divide as NSP por grupos principais, conforme a similaridade estrutural das substâncias, em 11 categorias: Aminoindanos; Benzodiazepínicos; Análogos do fentanil; Substâncias do tipo fenciclidina; Fenetilaminas; Piperazinas; Substâncias à base de plantas; Canabinóides sintéticos; Catinonas sintéticas; Triptaminas e Outras substâncias.

59. Até o momento, mais de 1100 NSP foram relatadas ao Sistema de Alerta Prévio sobre Novas Substâncias Psicoativas do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (Early Warning Advisory EWA/UNODC) por mais de 130 países e territórios.

60. O EWA/UNODC é um sistema no qual os países registram o aparecimento das NSP em seu território, a fim de que o intercâmbio de informações com outros países auxilie no desenvolvimento de políticas públicas e de estratégias relacionadas aos controles de drogas. Além disso, o sistema disponibiliza informações sobre NSP, como dados de tendências, detalhes químicos sobre substâncias individuais, documentação de apoio para análises laboratoriais e respostas legislativas.

61. No cenário nacional, diversas NSP são apreendidas pelas autoridades policiais, encontradas em um contexto de uso recreativo e abusivo. Com o intuito de que essas substâncias sejam consideradas drogas, para fins penais, como definido pela Lei nº 11.343/2006, as polícias civis dos Estados e do DF, bem como a Polícia Federal, dispõem de diferentes meios de notificação da identificação de uma substância à Anvisa.

62. A notificação é o início do procedimento que visa a inclusão nominal de uma substância identificada no contexto do tráfico, do desvio ou do uso abusivo nas Listas 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 substâncias, com o propósito de proteger a saúde da população.

### **Dependência e potencial de abuso**

63. Entretanto, estudos sugerem que o viminol tem propriedades farmacológicas semelhantes às da morfina, o que indica um mecanismo de dependência semelhante para ambas as drogas. Embora tenha baixa capacidade de produzir dependência física, o viminol pode não ser uma droga inócua. Há relato clínico de dependência por uso de viminol.<sup>5</sup>

64. A investigação da relação entre a estrutura molecular e as propriedades em vários derivados pirrolicos, isómeros de 2-hidroxi-feniletanolamina, 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. O viminol 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. O viminol carece de semelhanças estruturais com qualquer um dos analgésicos narcóticos conhecidos. 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 o viminol produz apenas dependência física leve, enquanto a morfina produz dependência física grave e tem alto risco de abuso.<sup>5</sup>

65. 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.<sup>5</sup>

66. Em estudo, foi identificada uma interação medicamentosa entre viminol e o cetoconazol, que amplia a sensação de prazer e o potencial de sedação, causando dependência e necessidade do uso de doses maiores. O paciente avaliado preenchia os critérios do DSM-IV para dependência de opioides (*American Psychiatric Association*, 1994). Inicialmente utilizado sob prescrição médica, o viminol foi posteriormente utilizado por seus efeitos euforizantes. Em pouco tempo o paciente desenvolveu tolerância, necessitando de doses maiores para obter a sensação anterior. Na abstinência abrupta, ele desenvolveu sintomas e sinais de síndrome de abstinência de opioides. O estereoisômero viminol R2 provou ser o mais semelhante à morfina, embora haja muito pouca relação química. O viminol R2 difere da morfina em sua estrutura molecular, origem sintética e sua utilidade após administração oral. O viminol tem propriedades farmacológicas semelhantes às da morfina, o que sugere que ambas as drogas têm mecanismos de dependência semelhantes.<sup>5</sup>

67. A morfina e o viminol são analgésicos de ação central. O viminol R2, como a morfina, reduz a liberação de acetilcolina do íleo de cobaia, causa catalepsia, apresenta tolerância cruzada à morfina, tem atividade antitussígena, produz dependência física, substitui a morfina em macacos morfina crônicos e pode ser antagonizado pela naloxona. O viminol R2 liga-se aos receptores opiáceos, mas a sua afinidade relativamente baixa não se correlaciona bem com a sua potência in vivo superior à prevista. Sua capacidade de ligação aos receptores opiáceos é de apenas 1/10 a 1/100 da capacidade da morfina. A capacidade do viminol de interagir com os receptores opiáceos pode ser atribuída à natureza flexível da molécula, que pode permitir que ela interaja de alguma forma com o receptor. O estereoisômero S,S do viminol, que pode ser responsável por minimizar o risco de abuso do viminol racêmico, demonstrou antagonizar as ações do viminol R2 e da morfina. S,S viminol tem afinidade muito baixa para receptores opiáceos. Esta evidência sugere que esses enantiômeros estão trabalhando em diferentes locais no receptor opiáceo, o que resulta em maior especificidade do efeito. Morfina e analgésicos semelhantes à morfina podem causar distúrbios comportamentais profundos; essas alterações são geralmente depressivas, mas também foi relatada excitação comportamental.

### **3. Conclusão**

68. Os dados de farmacovigilância apresentados pela GFARM 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".



69. Considerando que substância viminol e os seus análogos são classificados como agonistas de receptores opioides, com propriedades farmacológicas semelhantes às da morfina, o seu potencial de causar dependência, bem como os relatos de abuso provenientes dos dados de farmacovigilância, há indicativos claros para a necessidade da aplicação de controle mais restrito.

70. Dado o exposto e, ainda, o princípio da precaução, esta Gerência é 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.

71. Além disso, oportunamente, considerando os riscos relacionados aos Novos opioides sintéticos (NSOs), conforme relato de autoridades forenses, sugere-se também a classificação da substância **2F-viminol** na LISTA DAS SUBSTÂNCIAS DE USO PROSCRITO NO BRASIL, LISTA F1 – SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES.

72. Por fim, em atendimento à Orientação de Serviço nº 117/Anvisa, de 12 de dezembro de 2022, esclarecemos que o Formulário de Solicitação de Abertura de Processo Administrativo de Regulação para assuntos de atualização periódica (FAP-AP), relativo às atualizações periódicas da Portaria SVS/MS nº 344/1998, consta do processo 25351.900281/2023-48, estando essa análise alinhada às condições processuais a esta abertura única aprovada anteriormente.

## REFERÊNCIAS

1. Viminol hydroxybenzoate - <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/177158>
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>



Documento assinado eletronicamente por **Renata de Moraes Souza, Gerente de Produtos Controlados**, em 20/11/2023, às 15:36, 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](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 **2683796** e o código CRC **0E974630**.