

VOTO Nº 143/2019/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.931270/2018-42

Analisa de proposta de Resolução da Diretoria Colegiada – RDC para atualização do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

Área responsável: [GPCON/GGMON](#)

Agenda Regulatória [2017/2020](#): Tema nº 1.17. Atualização das listas de substâncias e plantas sujeitas a controle especial.

Relator: [RENATO ALENCAR PORTO](#)

1. Relatório

Trata-se de proposta de Resolução da Diretoria Colegiada – RDC apresentada pela Gerência de Produtos Controlados – GPCON, da Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária – GGMON, para atualização do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998[\[1\]](#).

A atualização do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998 consta da Agenda Regulatória 2017/20, tratando-se do tema nº 1.17, considerado “Atualização Periódica”, o qual segue rito estabelecido pela Orientação de Serviço nº 60, de 1º de abril de 2019[\[2\]](#), com dispensa de Análise de Impacto Regulatório e Consulta Pública.

Na Reunião Ordinária Pública - ROP 07/2019, de 12 de março de 2019, a Terceira Diretoria foi sorteada para relatoria do tema pelo período de 1 (um) ano.

Em relação à análise jurídica da minuta proposta, diversos Pareceres Consultivos anteriormente exarados no que concerne às proposições de atos normativos para atualização do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998 concluíram pela legalidade e constitucionalidade das propostas, pela competência e legitimidade da Anvisa para edição da norma, bem como pela utilização de instrumento apropriado, a Resolução da Diretoria Colegiada. Ademais, foi ressaltado que, sendo a atualização pretendida dotada de caráter eminentemente técnico, escaparia à competência da Procuradoria e caberia à área técnica da Anvisa promover a verificação de qualquer possível irregularidade específica, assim como apreciar sobre a conveniência e oportunidade da edição do ato em apreço.

A proposta apresentada pela GPCON por meio da Nota Técnica nº 63/2018[\[3\]](#), e encaminhada à Terceira Diretoria, propõe a inclusão, em Lista do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, das classes estruturais genéricas de moléculas do grupo das FENILETILAMINAS (FEA), as quais são substâncias de abuso classificadas internacionalmente como Novas Substâncias Psicoativas (NSP).

A proposta foi elaborada pelo Grupo de Trabalho de Classificação de

Substâncias, instituído pela Anvisa por meio da Portaria nº 898/2015, o qual conta com a participação de representantes da Polícia Federal, Secretaria Nacional de Segurança Pública e Secretaria Nacional de Política sobre Drogas. O grupo visa a discussão e aperfeiçoamento do modelo regulatório para a classificação e controle de substâncias sujeitas a controle especial estabelecido pelo Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

Inicialmente, insta prover um panorama sobre o conceito das NSP, o racional sobre o risco que estas representam à Saúde Pública e os desafios globais referentes ao seu controle.

2. Análise

2.1 Novas Substâncias Psicoativas (NSP)

Conforme explanado na Nota Técnica nº63/2018^[3], as NSP são substâncias de abuso recentemente disponibilizadas no mercado, que não são controladas pela Convenção Única de Entorpecentes de 1961 e nem pela Convenção de Substâncias Psicotrópicas de 1971, mas que podem representar uma ameaça à saúde pública.^[4]

A maioria das NSP são moléculas desenhadas especificamente para fins ilícitos e com o objetivo de evadir as medidas de controle nacional e internacionalmente aplicadas às substâncias já controladas, das quais derivam ou mimetizam os efeitos. NSP apresentam efeitos similares aos de outras drogas comumente conhecidas e proibidas, como cocaína, heroína, LSD, MDMA (ecstasy), metanfetamina, dentre outras, e seu uso está frequentemente associado a efeitos adversos tais como convulsões, agitação, agressão, psicose, desenvolvimento de dependência e óbito. Os efeitos adversos, pureza e composição das NSP ainda são pouco conhecidos, o que se traduz em alto risco para os usuários, haja visto os atendimentos hospitalares de emergência e óbitos já notificados.

Por vezes as NSP possuem identidade desconhecida ou mascarada e são vendidas sob o nome das drogas as quais mimetizam. Essas substâncias são objeto de propaganda, distribuição e venda pela internet, seja pela “deep web” ou em anúncios em redes sociais.

A velocidade alarmante da proliferação de NSP foi destacada no Relatório Mundial sobre Drogas de 2018^[5] e evidenciada no Relatório Europeu sobre Drogas 2019: Tendências e evoluções^[6]. De 2009 a dezembro de 2018, foi reportada ao Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC) a identificação de 888 NSP diferentes em diversos países (incluindo o Brasil), por Governos, laboratórios e instituições parceiras, demonstrando a diversidade e complexidade do mercado global de drogas.^[4]

A detecção e apreensão de NSP são desafios globais, pois o seu surgimento ocorre em uma velocidade muito maior que a sua classificação nos instrumentos normativos proibitivos de cada país. Nesse contexto, a União Europeia recentemente adotou melhorias na legislação, objetivando, entre outras coisas, reforçar o intercâmbio de informações sobre o surgimento de novas substâncias no mercado e reduzir o tempo até que estas sejam submetidas a um controle e avaliação de riscos a nível europeu.

As Convenções da Organização das Nações Unidas (ONU) de 1961 e 1971 estabelecem quais são as substâncias de controle mandatório por todos os países membros, e devido à complexidade do procedimento para a inclusão de novas substâncias em suas listas (que demanda avaliação detalhada de especialistas da Organização Mundial da Saúde

[OMS] e votação pelos países signatários), elas não têm conseguido responder ao constante aparecimento das NSP.

Na tentativa de solucionar o problema exposto, alguns países alteraram a forma de controle, até então baseada apenas em listas nominais, passando a introduzir nas listas novas formas de classificação que utilizam abordagens mais genéricas, como a inserção de classes estruturais ou a classificação de substâncias análogas, estendendo medidas de controle a um rol mais amplo de substâncias^[7]. Países como a Irlanda, o Reino Unido, os Estados Unidos e o Canadá adotam a classificação de substâncias por meio do sistema genérico aliada à listagem nominal.

Até 2016, o Brasil utilizava apenas o sistema de listagem nominal. Com o objetivo de tornar mais eficiente o combate ao aparecimento e disseminação de NSP, passou a utilizar também o sistema genérico, proibindo, em 2016, dez classes estruturais do grupo dos canabinoides sintéticos e, em 2017, uma classe estrutural do grupo das catinonas sintéticas.

Na classificação genérica, ao invés de se listar o nome de cada droga, é definida uma estrutura molecular nuclear e possíveis substituições particulares na estrutura química, passando a serem proibidas automaticamente todas as substâncias cujo esqueleto molecular se enquadre em alguma das estruturas descritas, com exceção das isenções de controle (como, por exemplo, para as moléculas componentes de medicamentos registrados).

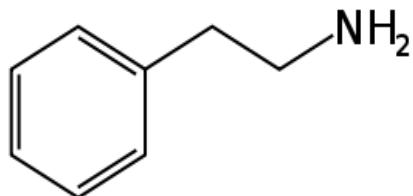
Observa-se, então, que a inclusão de grupos e subgrupos de substâncias na lista de substâncias psicotrópicas proscritas utilizando-se uma classificação genérica é capaz de abranger tanto as substâncias já existentes no mercado quanto outras substâncias nocivas à saúde que venham a surgir. Dessa forma, o arcabouço regulatório é capaz de responder à proliferação das NSP pois contempla moléculas que provenham de pequenas alterações estruturais em moléculas já controladas, inibindo a burla das medidas de controle das moléculas originais.

Superada a análise da pertinência da classificação genérica para o combate às NSP, passemos à explanação sobre a classe das Feniletilaminas (FEA).

2.2 Feniletilaminas (FEA)

Substâncias da classe das FEA tem aparecido no mercado de drogas como NSP derivadas da introdução de substituintes em diversas posições da estrutura básica das moléculas da classe, a qual corresponde a um anel benzênico/aromático unido a um grupo amino por meio de uma cadeia lateral de dois carbonos (figura 1).

Figura 1: Estrutura geral de feniletilamina



As classe das FEA contempla tanto neurotransmissores importantes para o organismo humano (dopamina, norepinefrina, serotonina), como substâncias como anfetamina, metanfetamina e MDMA (ecstasy), substâncias das séries 2-C (feniletilaminas

substituídas no anel aromático), NBOMe (série 2-C amino-substituída por grupo metóxibenzil), NBOH (série 2-C amino-substituída por grupo hidróxibenzil), série D (anfetaminas substituídas no anel aromático), benzodifuranos (como 2C-B-Fly) e outras substâncias (como PMMA e Mescalina).

Vários estudos já foram conduzidos no sentido de demonstrar como determinadas substituições no anel aromático ou no átomo de nitrogênio de feniletilaminas (que, por sua vez, também podem ser alvo de substituições), podem aumentar a potência e a afinidade das moléculas por receptores 5-HT2A, os quais mediam os efeitos do neurotransmissor endógeno serotonina^{[8][9][10]}. Nesse contexto vale mencionar também que as moléculas conhecidas como estimulantes do tipo anfetamina (amphetamine-type stimulants - ATS) possuem grande relevância no mercado de drogas já que as inúmeras possibilidades de modificações da molécula de anfetamina podem gerar um número praticamente ilimitado de compostos farmacologicamente ativos com variados graus de atividade estimulante.

Além da anfetamina, metanfetamina e MDMA, outras feniletilaminas mais recentes (como 2C-B, DOB, DOM, MDE, 4-MTA) já estão incluídas nas listas de controle da Convenção de 1971. No entanto, a maioria das novas substâncias não estão sob controle internacional.

Na lista F2 de substâncias psicotrópicas proscritas, do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, encontram-se relacionadas de forma nominal as moléculas citadas no parágrafo anterior, dentre outras, como 2C-I, 2C-E, DOI e PMMA, bem como a Mescalina, FEA de origem natural extraída do Cacto Peyote, a partir da qual a potente 2C-B foi derivada.

No Brasil, em 2016, a classe das feniletilaminas foi a mais detectada pela Polícia Federal, representando um total de 42% dos laudos relacionados a NSP emitidos pelo órgão. No ano de 2017, esta foi a segunda classe mais detectada pela Polícia Federal, totalizando 26% dos laudos de NSP.

Feniletilaminas de abuso usualmente estão disponíveis na forma de comprimidos, mas também podem ser encontradas sob a forma de pó ou em selos, sendo a ingestão a rota de administração mais comum. As moléculas da série 2-C apresentam efeitos psicoativos dose-dependentes, variando de simples efeitos estimulantes (doses baixas) até efeitos alucinógenos e empatogênicos/entactogênicos (doses altas)^[11]. Já as moléculas da série D apresentam efeitos mais duradouros e potentes e maior potencial de induzir vasoconstrição^[12]. Efeitos adversos relatados para essa série incluem: agitação, taquicardia, midríase, alucinações, isquemia severa, convulsão e falência renal e hepática^[13]. As N-benzil feniletilaminas tais como 25NBOMe e 25NBOH, são potentes alucinógenos que possuem alta afinidade pelos receptores 5HT2A.

Casos de óbito em diferentes países do mundo já foram reportados para PMA, PMMA (vendido como substituto do MDMA -ecstasy), 2C-T-7, entre outras FEA. Um caso de psicose aguda após ingestão de 2C-T-4 foi reportado no Japão e casos de óbito na Escandinávia foram associados ao Bromo Dragonfly. Este último é a substância mais comum e mais potente do subgrupo dos benzodifuranos, e não consta listada nominalmente no Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

Resta, então, claro que, embora várias moléculas da classe das FEA utilizadas no mercado de drogas estejam nominalmente listadas na Portaria SVS/MS nº 344/1998, e, embora a classificação nominal ainda seja passível de ser realizada para moléculas dessa classe, a classificação genérica de novas feniletilaminas psicotrópicas é fundamental para se mitigar ou evitar riscos à saúde pública, haja vista a existência de moléculas altamente potentes que não constam no Anexo I da Portaria nº 344/1998 e as inúmeras possibilidades

de síntese por modificações em moléculas precursoras.

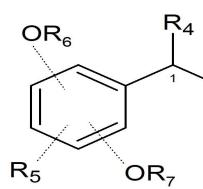
Considerando o exposto, foi proposta pelo Grupo de Trabalho de Classificação de Substâncias a inclusão de classes de feniletilaminas, de forma genérica, na lista F2 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, conforme descrito a seguir.

2.3 Proposta de Classificação Genérica para as Feniletilaminas

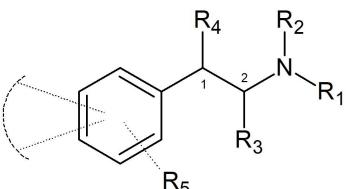
Propõe-se a inclusão do item "d) Classes Estruturais das Feniletilaminas" na lista F2 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, o qual especifica diversas substituições que podem ocorrer na estrutura básica das feniletilaminas as quais resultam em substâncias que, dado o seu potencial de abuso e risco para a saúde pública, necessitam estar sob controle. Adicionalmente foram propostas alterações em adendos da lista F2 com o intuito de estender às classes genéricas das feniletilaminas as determinações já existentes para as classes genéricas dos canabinoides sintéticos e das catinonas sintéticas.

Objetiva-se a inclusão do seguinte texto no item "d) Classes Estruturais das Feniletilaminas" da Lista "F2":

1. Qualquer substância que apresente uma estrutura 1-feniletan-2-amina (estruturas 12 e 13):
 - 1.1. Substituída no anel benzênico:
 - 1.1.1. em -R6 e -R7, por dois grupos alquil ou haloalquil na estrutura 12; ou
 - 1.1.2. em -R6 e -R7, por um grupo alquil e um grupo haloalquil na estrutura 12; ou
 - 1.1.3. em carbonos adjacentes, resultando na formação de um ou dois grupos furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, pirano, dihidropirano, pirrol, metilenodioxi ou etilenodioxi na estrutura 13.
 - 1.2. Adicionalmente, substituída ou não no anel benzênico (-R5), em qualquer posição, por um ou mais substituintes alcóxi, alquil, alquenil, alquinil, haleto, haloalquil, hidróxi, nitro, selenioalquil ou tioalquil;
 - 1.3. Substituída ou não na posição 1 (-R4), por grupos acetil, alcóxi, alquil, cicloalquil ou hidróxi;
 - 1.4. Substituída ou não, na posição 2 (-R3), por grupo alquil;
 - 1.5. Substituída ou não, por um ou dois substituintes, no átomo de nitrogênio (-R1 e -R2), por grupos acetil, alquil, benzil, benzil substituído em uma ou mais posições, hidróxi, hidróxi-alquil ou pela inclusão do átomo de nitrogênio em estrutura cíclica.



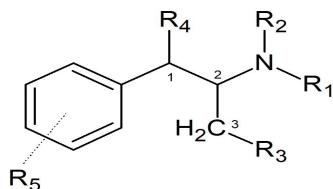
ESTRUTURA 12



ESTRUTURA 13

- 2.1. Substituída ou não, em qualquer posição, no anel benzênico, por um ou mais substituintes alcóxi, alquil, cicloalquil, haleto, haloalquil, hidróxi, nitro, selenioalquil ou tioalquil (-R5); 2. Qualquer substância que apresente uma estrutura 1-fenilpropan-2-amina (estrutura 14):
 - 2.2. Substituída ou não, na posição 1 (-R4), por grupos acetil, alcóxi, alquil, cicloalquil ou hidróxi;
 - 2.3. Substituída ou não, na posição 3, por grupo alquil (-R3);
 - 2.4. Substituída ou não, por um ou dois substituintes, no átomo de nitrogênio (-R1 e -R2),

por grupos alquil, acetil, hidróxi, hidróxi-alquil, benzil, benzil substituído em qualquer posição ou pela inclusão do átomo de nitrogênio em estrutura cíclica.



ESTRUTURA 14

O item 1 da proposta (estruturas 12 e 13) prevê substituições obrigatórias no anel benzênico e objetiva enquadrar, precipuamente, moléculas das séries 2-C, NBOMe e NBOH. Já o item 2 da proposta (estrutura 14) objetiva englobar, precipuamente, moléculas com estrutura química derivada da anfetamina, conhecidas como estimulantes do tipo anfetamina (amphetamine-type stimulants - ATS), ao prever substituição obrigatória no carbono alfa por grupo alquil.

Moléculas endógenas como adrenalina, noradrenalina e dopamina, e compostos nutricionais como tiramina, propositalmente não foram contemplados na definição acima, já que as estruturas 12 e 13 não incluem casos em que há substituição no anel benzênico somente por grupo hidroxi, caso dessas moléculas, e que estas não se encaixam na estrutura 14 por não possuírem carbono alfa substituído por grupo alquil, como ocorre em moléculas derivadas da anfetamina.

Moléculas que componham a classe das feniletilaminas mas que devido a sua especificidade estrutural não estejam contempladas nas descrições do item “d”, ora proposto, poderão ser posteriormente incluídas na Lista F2 de forma nominal.

Quanto aos adendos da lista F2, as alterações propostas, como já dito, objetivam a citação do item “d” juntamente à menção aos outros itens de classificação genérica, item “b” (classes estruturais dos cannabinoides sintéticos) e item “c” (classe estrutural das catinonas), que já constavam nas orientações dos Adendos 7, 8, e 15.

Sendo assim o texto proposto para o Adendo 7 é o seguinte:

"excetuam-se dos controles referentes a esta Lista os isômeros das substâncias classificadas nos itens "b", "c" **ou** "d", desde que esses isômeros não se enquadrem em nenhuma das classes estruturais descritas nos referidos itens e nem sejam isômeros de substâncias descritas nominalmente no item "a" desta Lista." (grifo nosso)

A aplicação da exceção acima descrita às moléculas que se enquadrarem no item “d” é importante pois podem haver isômeros de feniletilaminas que não se enquadram na estrutura proposta para controle, e não apresentam ação psicoativa, podendo possuir aplicação lícita.

O texto proposto para o Adendo 8, é o que se segue:

"excetuam-se dos controles referentes aos itens "b", "c" e **"d"** quaisquer substâncias que estejam descritas nominalmente nas listas deste Regulamento". (grifo nosso)

Uma vez que já existem feniletilaminas classificadas de forma nominal e moléculas dessa classe ainda são passíveis de classificação nominal, a exceção prevista no Adendo 8 é aplicável ao item “d”, assim como o é aos itens “b” e “c” da lista F2.

Por fim, o texto seguinte é proposto para o Adendo 15:

"excetuam-se dos controles referentes a esta Lista as substâncias componentes de medicamentos registrados na Anvisa que se enquadrem no item "b", "c" **ou** "d", bem

como os medicamentos que as contenham". (grifo nosso)

A aplicação da exceção acima descrita às moléculas que se enquadrem no item "d" é importante para não se proibir feniletilaminas que apresentam ação terapêutica comprovada e sejam registradas na Anvisa como medicamentos.

Observa-se que a inclusão das classes de feniletilaminas na lista F2 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998 é uma proposta de classificação genérica, que tem o potencial de controlar uma vasta quantidade de moléculas de abuso, sem gerar proibições referentes a moléculas endógenas ou terapêuticas. A presente proposta é parte do modelo de trabalho interinstitucional desenvolvido no Brasil, o qual tem servido de base para muitas iniciativas de outros países, especialmente no âmbito da América Latina, fortalecendo movimentos de cooperação entre parceiros internacionais.

3. Voto

Diante do exposto, entendo que a proposta se encontra fundamentada quanto à sua necessidade, conveniência e oportunidade. Desta forma, voto pela aprovação da proposta de Resolução de Diretoria Colegiada - RDC, conforme minuta proposta pela Gerência de Produtos Controlados GPCON (0807760).

-
- [1] Portaria SVS/MS nº 344/1998: Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.
 - [2] Orientação de Serviço nº 60, de 1º de abril de 2019: Dispõe sobre o fluxo regulatório para elaboração e deliberação de temas classificados como Atualização Periódica.
 - [3] Nota Técnica nº 63/2018/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA
 - [4] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC, 2019) - Early Warning Advisory (EWA) on NPS.
 - [5] World Drug Report, 2018 - WDR, 2018 (Relatório Mundial sobre Drogas) - United Nations Office on Drugs and Crime.
 - [6] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction – EMCDDA, 2019 - Relatório Europeu sobre Drogas 2019 - Tendências e evoluções.
 - [7] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC, 2015) - GLOBAL SMART UPDATE, 2015, volume 14 - Special Segment Legal responses to NPS: Multiple approaches to a multi-faceted problem.
 - [8] Braden, M.R. et al. Molecular Interaction of Serotonin 5-HT2A Receptor Residues Phe339(6.51) and Phe340(6.52) with Superpotent N-Benzyl Phenethylamine Agonists. *Molecular Pharmacology* December 1, 2006, 70 (6) 1956-1964
 - [9] Casale, J. F.; Hays, P. A. Characterization of Eleven 2,5-Dimethoxy-N-(2-ethoxybenzyl)phenethylamine (NBOMe) Derivatives and Differentiation from their 3- and 4-Methoxybenzyl Analogues – Part I, Drug Enforcement Administration – DEA, U.S. Department of Justice. *Microgram Journal* 2012;9(2):84-10.
 - [10] Seggel, M. R.; Yousif, M. Y.; Lyon, R. A.; Titeler, M.; Roth, B. L.; Suba, E. A.; Glennon, R. A. A Structure Activity Study of the Binding of 4-Substituted Analogs of 1(2,5Dimethoxyphenyl)-2-Aminopropane at 5-HT2 Serotonin Receptors. *Journal of Medicinal Chemistry* 1990, 33 (3), 1032-1036..
 - [11] Huang, H.H. and Bai, Y.M. 'Persistent psychosis after ingestion of a single tablet of ' 2C-B '' ,

- Journal: Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatryis, 2010, 35 (1), 293-4
[12] Hill, SL., Thomas, S.H., 'Clinical toxicology of newer recreaonaldrugs', Journal: Clinical Toxicology, 2011, 49(8), 705-19
[13] Wood, D.M., Looker, J.J., Shaikh. King's College London. Instute of psychiatry, Psychonaut Web Mapping Research Group, 'Bromo-Dragonfly report', London UK, 2009
-



Documento assinado eletronicamente por **Renato Alencar Porto, Diretor**, em 27/11/2019, às 16:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0826176** e o código CRC **9AE24273**.

Referência: Processo nº 25351.931270/2018-42

SEI nº 0826176