

# UCSF

## UC San Francisco Previously Published Works

### Title

Sais de Nicotina e Nicotina Sintética: Novos Desafios para um Velho Problema

### Permalink

<https://escholarship.org/uc/item/04f2p08h>

### Journal

Revista Brasileira de Cancerologia, 68(4)

### ISSN

0034-7116

### Authors

Silva, André Luiz Oliveira da  
Moreira, Josino Costa

### Publication Date

2023-05-03

### DOI

10.32635/2176-9745.rbc.2022v68n4.2846

### Copyright Information

This work is made available under the terms of a Creative Commons Attribution License, available at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Peer reviewed

# Sais de Nicotina e Nicotina Sintética: Novos Desafios para um Velho Problema

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n4.2846>

*Nicotine Salts and Synthetic Nicotine: New Challenges for an Old Problem*

Sales de Nicotina y Nicotina Sintética: Nuevos Desafíos para un Viejo Problema

André Luiz Oliveira da Silva<sup>1</sup>; Josino Costa Moreira<sup>2</sup>

## INTRODUÇÃO

O tabagismo é reconhecido como uma doença crônica causada pela dependência à nicotina presente nos produtos de tabaco e está ligado a várias doenças<sup>1</sup>. É considerada também uma doença pediátrica em razão do fato de a maioria dos usuários adultos ter iniciado seu uso na infância e adolescência<sup>2,3</sup>.

No Brasil, o tratamento para a cessação do tabagismo, desde 2004, é oferecido em todos os níveis de complexidade pelo Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>4</sup>. Contudo, estudos relativos à abordagem farmacológica na população adolescente são escassos e imprecisos. Dessa forma, é preocupante a restrição das opções terapêuticas para esse grupo<sup>4</sup>. Tal público é justamente o mais susceptível a se tornar tabagista e a sofrer as consequências da exposição à nicotina<sup>5</sup>, além de ser alvo de uma série de estratégias utilizadas para atraí-lo, por exemplo, propagandas, novos produtos atraentes<sup>6</sup> e o uso de aditivos que conferem sabores de balas e doces a produtos de tabaco<sup>7</sup>.

Nesse contexto, além dos desafios já conhecidos no tratamento do tabagismo, a utilização de outras formas de nicotina e o desenvolvimento de formas comercialmente viáveis de nicotina sintética podem interferir tanto nos tratamentos para cessação do tabagismo como nas políticas de controle do tabaco.

Sendo assim, o objetivo deste trabalho é discutir as novas formas de nicotina e seus impactos.

## DESENVOLVIMENTO

### SAIS DE NICOTINA

A nicotina pode ser encontrada em três formas: a de base livre (NicBL), a monoprotionada e a diprotionada. A NicBL é volátil e gasosa, enquanto a nicotina protonada não é volátil. Os líquidos utilizados nos Dispositivos Eletrônicos para Fumar, do tipo cigarro eletrônico

(DEFcig) de primeira geração, eram basicamente constituídos de NicBL pura dissolvida em uma mistura de propilenoglicol e/ou glicerol. Os aerossóis formados por líquidos de NicBL são mais irritantes, o que limita as concentrações de nicotina que podem ser utilizadas<sup>8</sup>.

Uma das formas encontradas para reduzir essa irritação é por meio da adição de um ácido na mistura de propilenoglicol e/ou glicerol, por exemplo, o ácido benzoico, utilizado na linha de DEFcig mais modernos de 4ª geração, caracterizados pela utilização de cartuchos com carga de nicotina (POD)<sup>8</sup>. Tal forma de nicotina é conhecida como sal de nicotina (NicSalt).

Esse artifício possibilita entregar ao consumidor concentrações até 20 vezes maiores de nicotina<sup>9</sup>, como os produtos da marca Juul, do que outros DEFcig, que utilizam a NicBL em suas formulações<sup>10</sup>, sem, no entanto, causar o mesmo impacto em termos de irritação na boca e na garganta esperado para concentrações de nicotina nesses níveis. Esses NicSalt, além do maior potencial aditivo em relação aos demais DEFcig, causam uma reação fisiológica similar à causada por cigarros convencionais nos fumantes<sup>10,11</sup>.

A NicBL é mais volátil e pode levar a taxas de absorção mais elevadas na mucosa oral, por outro lado, a irritação bucal e na garganta, causada por essa forma de nicotina, é maior, e sua absorção pulmonar é mais lenta. Ao adicionar o ácido benzoico (ou outros ácidos semelhantes) na NicBL, ocorre a formação dos NicSalt, que possibilita o consumo de doses de nicotina mais elevadas, mas com menor irritação na garganta<sup>10,11</sup> e, apesar de ter absorção oral mais lenta, sua absorção pulmonar é mais rápida<sup>12</sup>. Posteriormente, outros fabricantes também começaram a adotar os NicSalts em seus produtos<sup>10,11</sup>.

A entrada desses produtos contendo NicSalt tiveram um impacto tão grande no mercado, que, em 2018, o escritório do *Surgeon General* dos Estados Unidos declarou o uso de DEFcig uma epidemia entre os mais jovens<sup>13</sup>.

<sup>1</sup>University of California San Francisco, Center for Tobacco Control Research and Education. San Francisco, CA, United States. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Brasília (DF), Brasil. E-mail: [andre.sp.ensp@gmail.com](mailto:andre.sp.ensp@gmail.com). Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-4768-959X>

<sup>2</sup>Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (Fiocruz/Ensp/Cesteh). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: [josino.moreira@fiocruz.br](mailto:josino.moreira@fiocruz.br). Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-7457-2920>

**Endereço para correspondência:** André Luiz Oliveira da Silva. Center for Tobacco Control Research and Education. 530 Parnassus Avenue. Suite 366 Library. University of California. San Francisco, CA, United States. 94143-1390. E-mail: [andre.sp.ensp@gmail.com](mailto:andre.sp.ensp@gmail.com)



O fenômeno pode ser, em parte, explicado pela possibilidade da utilização de concentrações de nicotina, antes impossíveis de serem usadas, em razão do impacto causado na garganta e na boca, e pela otimização da entrega, da biodisponibilidade, da atratividade e da redução da irritação causadas pela nicotina, que são moduladas pela razão entre as formas de nicotina. Nesse contexto, a maior proporção de NicSalt em relação à NicBL é menos irritante do que a proporção inversa<sup>14</sup>.

Um POD (cartucho contendo extrato de nicotina utilizado em alguns DEFCig) do produto contém a quantidade de nicotina equivalente a um maço de cigarros comuns<sup>9</sup>. Estudos sugerem ainda que esse tipo de nicotina pode tornar esse produto mais aditivo do que os cigarros convencionais, além de alguns estudos sugerirem um possível aumento do risco de uso futuro de cigarros convencionais e de maconha<sup>15-18</sup>.

Somando-se a isso, não existe até o momento qualquer diretriz ou guia para o tratamento de jovens dependentes de nicotina oriunda de DEFcig. Os métodos farmacológicos que são bem-sucedidos em ajudar os adultos a parar de fumar ainda não são devidamente testados para os mais jovens<sup>19</sup>.

Existe ainda alguma discussão da possibilidade de esses dispositivos serem utilizados para auxiliar a cessação ao tabagismo, visto que alguns estudos sugerem um possível aumento nas taxas de cessação<sup>20</sup> e que alguns fabricantes<sup>21</sup> afirmam que eles possuem uma menor toxicidade em comparação com os cigarros convencionais. Porém, estudos apontam que esses dispositivos, além de potencialmente causarem danos significativos à saúde, podem levar a uma dependência sustentada de nicotina<sup>22,23</sup>. E, pelo fato de as suas versões mais modernas possuírem formas otimizadas para a entrega de nicotina, *design* atrativo, com mais de 8 mil sabores e 250 marcas somente nos Estados Unidos<sup>24</sup>, entre outros fatores, potencializam a capacidade de cativarem o público, especialmente os mais jovens e os não fumantes<sup>6,10,19</sup>.

## NICOTINA SINTÉTICA

Mais recentemente, observa-se o aumento no interesse sobre a nicotina sintética e a conseqüente disponibilização de produtos à base de nicotina não natural, que é produzida artificialmente por meio de síntese química, visando a causar efeitos semelhantes à nicotina natural derivada do tabaco. A síntese artificial da nicotina, de forma geral, produz uma mistura racêmica das formas (S) nicotina e (R) nicotina, diferentemente da síntese natural que produz basicamente a forma (S)<sup>25</sup>.

As formas (R) e (S) da nicotina são substâncias químicas distintas, mas com propriedades físico-química idênticas<sup>25,26</sup>. Contudo, seus efeitos farmacológicos são

distintos em humanos. A forma (S) é responsável pela dependência e é muito bem estudada do ponto de vista toxicológico, farmacológico e biológico<sup>27,28</sup>. Por outro lado, o conhecimento relativo aos efeitos da forma (R) e da mistura das formas (R) e (S) é escasso. Estudos em animais sugerem um efeito maior da forma natural (S) no tecido cerebral<sup>29,30</sup>.

Documentos internos da indústria do tabaco apontam que o setor considerou o uso de nicotina sintética entre as décadas de 1960-1970. Mas, na época, consideraram mais econômica e, possivelmente mais eficiente, a utilização da (S) nicotina extraída das plantas<sup>31-33</sup>.

A nicotina sintética, no passado, era 50 vezes mais cara do que a nicotina natural, atualmente esse valor é de quatro vezes mais. O litro da nicotina pura extraída do tabaco custaria aproximadamente US\$ 400, enquanto a versão sintética, US\$ 1800<sup>34,35</sup>.

Um dos possíveis interesses pela utilização da nicotina sintética é a diminuição da dependência da agricultura para a produção desses produtos, como mencionado por Rossel<sup>26</sup> e subentendido nos documentos internos da indústria do tabaco vistos anteriormente.

Outro ponto que necessita de mais pesquisas é a interferência ou a otimização da dependência à nicotina causada pelos outros alcaloides encontrados na planta do tabaco. Apesar de estudos em ratos sugerirem uma potencial otimização na dependência à nicotina de alcaloides como anatabina, cotinina e miosmina<sup>36</sup>, desconhece-se a gama de efeitos desses alcaloides na dependência da nicotina, e as conseqüências da administração em humanos da nicotina sintética acompanhada ou não desses alcaloides.

Os fabricantes desses produtos poderiam explorar brechas em determinadas legislações, pois historicamente muitos países criaram seu marco regulatório baseado em produtos derivados do tabaco. Pode-se mencionar o caso dos Estados Unidos que, por conta de sua legislação, teve de aprovar em março de 2022 a possibilidade de o *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>37</sup> regular esses produtos, que, até então, estavam fora do escopo de ação dessa agência. No caso do Brasil, as Leis 9.294/1996<sup>38</sup> e 9.782/1999<sup>39</sup> trazem uma linguagem que engloba esses produtos, por incluir em suas redações produtos fumígenos derivados ou não do tabaco.

## CONCLUSÃO

As novas formas de nicotina, associadas com produtos com *design* atraente, especialmente para os mais jovens, trazem desafios técnicos consideráveis para os profissionais da saúde, pois desconhecem-se, no momento, protocolos eficazes para tratar a dependência à nicotina originada dessas novas formas de consumo nessas populações.

Somando-se a isso, a faixa etária que predominantemente utiliza esses produtos também carece de protocolos específicos até mesmo para a dependência à nicotina em sua forma tradicional.

Assim, toda e qualquer regulação desses produtos deve ser analisada de maneira extremamente cuidadosa, pois, pelo menos por enquanto, a dependência à nicotina, causada por essas formas, carece de mais protocolos de tratamento, em particular para os mais jovens, tornando difícil seu enfrentamento. Ao contrário do divulgado pelas propagandas, a literatura científica mostra que esse produto, em princípio destinado ao público adulto fumante, atrai especialmente jovens que nunca consumiram tabaco anteriormente.

Assim, mesmo que supostamente esses produtos possam vir a ter uma menor toxicidade relativa quando comparados aos produtos tradicionais de tabaco, não pode ser descartada a possibilidade de que seus impactos possam ser muito maiores do que estes últimos, pois, além de os dados sugerirem uma intensidade de dependência até então desconhecida, ainda existe o potencial para atrair pessoas que nunca usaram tabaco em sua vida, podendo levar à dependência à nicotina.

### AGRADECIMENTOS

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), à Universidade da Califórnia San Francisco (UCSF)/CTRE/*Briger Fellowship*, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Este texto representa única e exclusivamente a opinião e os pensamentos dos autores, baseados nas evidências científicas disponíveis no momento, e não representam qualquer diretriz e/ou opinião institucional da Anvisa, da Fiocruz, do Ministério da Saúde ou do Governo Brasileiro.

### CONTRIBUIÇÕES

André Luiz Oliveira da Silva contribuiu substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados, assim como na redação e revisão crítica. Josino Costa Moreira contribuiu substancialmente na obtenção, análise e interpretação dos dados, assim como na redação e revisão crítica. Ambos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

### DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

### FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

### REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA; [data desconhecida]. Tabagismo; 2022 jun 6 [atualizado 2022 ago 31; acesso 2022 abr 7]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tabagismo>
2. Lodenkemper R, Kreuter M, editors. The tobacco epidemic. 2nd. Basel (SWI): Karger; 2015. (Progress in Respiratory Research; 42).
3. Committee on Environmental Health; Committee on Substance Abuse; Committee on Adolescence; Committee on Native American Child Health. Tobacco use: a pediatric disease. *Pediatrics*. 2009 Nov 1;124(5):1474-87. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2114>
4. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta nº 10, de 16 de abril de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2020 abr 24 [acesso 2022 jul 1]; Seção 1:214. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-do-tabagismo.pdf>
5. Leslie FM. Unique, long-term effects of nicotine on adolescent brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2020;197:173010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.173010>
6. Silva ALO, Moreira JC, Silva ALO, et al. Por que os cigarros eletrônicos são uma ameaça à saúde pública? *Cad Saúde Pública*. 2019;35(6):e00246818. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00246818>
7. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health. Preventing tobacco use among youth and young adults: a report of the surgeon general. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2012 [cited 2016 May 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99237>
8. Duell AK, Pankow JF, Peyton DH. Nicotine in tobacco product aerosols: 'It's déjà vu all over again'. *Tob Control*. 2020;29(6):656-62. doi: <http://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2019-055275>
9. Prochaska JJ, Vogel EA, Benowitz N. Nicotine delivery and cigarette equivalents from vaping a JUULpod. *Tob Control*. 2022;31(e1):e88-e93. doi: <http://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-056367>
10. Hammond D, Wackowski OA, Reid JL, et al. Use of Juul e-cigarettes among youth in the United States.

- Nicotine Tob Res. 2018;22(5):827-32. doi: <https://doi.org/10.1093/ntr/nty237>
11. Martins SR. Nicotina: o que sabemos? [Internet]. São Paulo: ACT Promoção da Saúde; 2022 [acesso 2022 jul 1]. (Nota Técnica sobre a Nicotina). Disponível em: <https://actbr.org.br/uploads/arquivos/ACT-Nicotina-NotaTecnica-%284%29.pdf>
  12. Stratton K, Kwan LY, Eaton DL, editors. Public health consequences of e-cigarettes [Internet]. Washington (DC): National Academies Press; 2018 [cited 2022 Apr 7]. Available from: <https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2020/11/2018-ecig-nacional-academy.pdf>
  13. Adams J. Surgeon general's advisory on e-cigarette use among youth [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2018 Dec [cited 2022 Apr 7]. Available from: <https://e-cigarettes.surgeongeneral.gov/documents/surgeon-generals-advisory-on-e-cigarette-use-among-youth-2018.pdf>
  14. King BA, Gammon DG, Marynak KL, et al. Electronic cigarette sales in the United States, 2013-2017. *JAMA*. 2018;320(13):1379-80. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10488>
  15. Primack BA, Shensa A, Sidani JE, et al. Initiation of traditional cigarette smoking after electronic cigarette use among tobacco-naïve US young adults. *Am J Med*. 2018;131(4):443.e1-443.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.11.005>
  16. Chadi N, Schroeder R, Jensen JW, et al. Association between electronic cigarette use and marijuana use among adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173(10):e192574. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.2574>
  17. Hershberger A, Argyriou E, Cyders M. Electronic nicotine delivery system use is related to higher odds of alcohol and marijuana use in adolescents: meta-analytic evidence. *Addict Behav*. 2020;105:106325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106325>
  18. Chan GCK, Strjeanović D, Lim C, et al. Gateway or common liability? A systematic review and meta-analysis of studies of adolescent e-cigarette use and future smoking initiation. *Addiction*. 2021;116(4):743-56. doi: <https://doi.org/10.1111/add.15246>
  19. Burt B, Li J. The electronic cigarette epidemic in youth and young adults: a practical review. *JAAPA*. 2020;33(3):17-23. doi: <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000654384.02068.99>
  20. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Butler AR, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9:CD010216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub6>
  21. British American Tobacco [Internet]. London: BAT; [date unknown]. Vapour products; [cited 2022 Sept 2]. Available from: <https://www.bat.com/ecigarettes#>
  22. Hanewinkel R, Niederberger K, Pedersen A, et al. E-cigarettes and nicotine abstinence: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210215. doi: <https://doi.org/10.1183/16000617.0215-2021>
  23. Banks E, Yazidjoglou A, Brown S, et al. Electronic cigarettes and health outcomes: systematic review of global evidence. Canberra (AU): National Centre for Epidemiology and Population Health; 2022 Apr 7. doi: <https://doi.org/10.25911/XV0F-6C42>
  24. Kaur G, Muthumalage T, Rahman I. Mechanisms of toxicity and biomarkers of flavoring and flavor enhancing chemicals in emerging tobacco and non-tobacco products. *Toxicol Lett*. 2018;288:143-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.02.025>
  25. Jordt SE. Synthetic nicotine has arrived. *Tob Control*. 2021;tobaccocontrol-2021-056626. doi: <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2021-056626>
  26. Tobacco Reporter [Internet]. Raleigh (NC): Tobacco Reporter; c2020. Rossel S. Synthetic nicotine is gaining acceptance; 2019 Dec 1 [cited 2022 Apr 5]. Available from: <https://tobaccoreporter.com/2019/12/01/mirror-image/>
  27. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:57-71. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742>
  28. Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev*. 2005;57(1):79-115. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.57.1.3>
  29. Aceto MD, Martin BR, Uwaydah IM, et al. Optically pure (+)-nicotine from (+/-)-nicotine and biological comparisons with (-)-nicotine. *J Med Chem*. 1979;22(2):174-7. doi: <https://doi.org/10.1021/jm00188a009>
  30. Abood LG, Grassi S, Costanza M. Binding of optically pure (-)-[3H]nicotine to rat brain membranes. *FEBS Lett*. 1983;157(1):147-9. doi: [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(83\)81134-x](https://doi.org/10.1016/0014-5793(83)81134-x)
  31. Anderson HD. Manufacture of nicotine [Internet]. San Francisco (CA): Truth Tobacco Industry Documents; 1964 Aug [cited 2022 Jun 21]. 2 p. (British American Tobacco Records); (Bates Number:100048807-100048808 ). Available from: <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/#id=lgcy0212>
  32. Moates RF, Chemical Research, Teague CE. Feasibility of synthetic nicotine production [Internet]. San Francisco (CA): Truth Tobacco Industry Documents; 1967 Sept [cited 2022 Jun 21]. 4 p. (RJ Reynolds Records; Master Settlement Agreement); (Bates Number: 500613486-500613489). Available from: <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/#id=srhn0096>
  33. Southwick EW. Synthesis of nicotine [Internet]. San Francisco (CA): Truth Tobacco Industry Documents;

- 1978 Jan [cited 2022 Jun 21]. 2 p. (Liggett & Myers Records); (Bates Number: lg0292754-lg0292755). Available from: <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/#id=gpyw0014>
34. Liquid Nicotine Wholesalers [Internet]. Phoenix (AZ): LNW; c2022. LNW Pure Liquid Nicotine; [cited 2022 Sept 1]. Available from: <https://liquidnicotinewholesalers.com/lnw-pure-liquid-nicotine.html>
35. Liquid Nicotine Wholesalers [Internet]. Phoenix (AZ): LNW; c2022. TFN® Pure Nicotine; [cited 2022 Sept 1]. Available from: <https://liquidnicotinewholesalers.com/tfn-pure-liquid-nicotine.html>
36. Clemens KJ, Caillé S, Stinus L, et al. The addition of five minor tobacco alkaloids increases nicotine-induced hyperactivity, sensitization and intravenous self-administration in rats. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(10):1355-66. doi: <https://doi.org/10.1017/S1461145709000273>
37. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; [date unknown]. Requirements for products made with non-tobacco nicotine take effect April 14; 2022 Apr 13 [cited 2022 Sept 1]. Available from: <https://www.fda.gov/tobacco-products/ctp-newsroom/requirements-products-made-non-tobacco-nicotine-take-effect-april-14>
38. Presidência da República (BR). Lei nº 9.294, de 15 de julho de 1996. Dispõe sobre as restrições ao uso e à propaganda de produtos fumíferos, bebidas alcoólicas, medicamentos, terapias e defensivos agrícolas, nos termos do § 4º do art. 220 da Constituição Federal [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 1996 jul 16 [acesso 2022 jul 1]; Seção 1:13074. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9294.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9294.htm)
39. Presidência da República (BR). Lei nº de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 1999 jan 27 [acesso 2022 jul 1]; Seção 1:1. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9782.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm)

Recebido em 2/7/2022  
Aprovado em 5/9/2022