

Paulo Nuno Silva Cortes

CONTRAFACÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA



**UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA – Faculdade Ciências da Saúde
PORTO, 2011**

Paulo Nuno Silva Cortes

CONTRAFACÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA



**UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA – Faculdade Ciências de Saúde
PORTO, 2011**

Paulo Nuno Silva Cortes

CONTRAFACÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

De _____

Projecto de pós graduação/dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas, sob orientação do Professor Doutor José Catita.

Resumo

De acordo com dados fornecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência de medicamentos contrafeitos parece estar a aumentar em todo o Mundo. A circulação de medicamentos contrafeitos, corresponde a cerca de 1% do total de medicamentos em circulação nos países industrializados. Nos países que pertenceram à antiga União Soviética, a contrafacção de medicamentos atinge 20% do total de medicamentos em circulação e em algumas regiões de África, América Latina e Ásia esse valor pode atingir os 30%. Segundo Paris *et al*, (2010), a OMS refere que existe um número elevado de medicamentos falsos adquiridos através da *internet*. Os medicamentos vendidos de forma fraudulenta são produzidos sem o cumprimento das regras implícitas nas boas práticas de fabrico (*Good Manufacturing Practices - GMP*), não estando, por isso, sujeitos a qualquer controlo/garantia de qualidade por parte das entidades reguladoras.

Duma forma geral, os produtos farmacêuticos contrafeitos são apresentados como produtos autênticos, no entanto podem não conter todos os ingredientes correctos, as embalagens podem ser falsas, podem ser formulados com ingredientes errados, sem substâncias activas e/ou com insuficientes quantidades de substâncias activas. Na sua composição podem identificar-se substâncias extremamente tóxicas ou a ausência total de qualquer substância activa.

A OMS criou uma comissão independente, IMPACT (*Internacional Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce*), que coopera com as diversas entidades reguladoras dos países pertencentes à OMS, para responder a este problema emergente. A existência de medicamentos contrafeitos tem consequências gravíssimas a vários níveis, nomeadamente nos consumidores (pacientes), nos sistemas de saúde, na indústria farmacêutica e na saúde pública em geral.

Este trabalho tem como objectivo a descrição dos diversos tipos de contrafacção existentes e já conhecidos nas diversas regiões do Mundo, a caracterização dos riscos para a saúde pública associados à utilização de medicamentos falsos e a enumeração das técnicas analíticas disponíveis para identificar estes medicamentos, bem como os diferentes tipos de contrafacção.

Palavras-chave: medicamentos contrafeitos, indústria farmacêutica, saúde pública

Abstract

According to the data published by the WHO (World Health Organization), the volume of counterfeiting medical products is increasing all over the world. Part of these counterfeiting products (about 1%) is intended to the developed countries, about 20% to the former USSR (Union of Soviet Socialist Republics) and about 30% to the Latin America and some African and Asian countries. The WHO also states that there are a lot of fake medical products bought through the *internet* (Paris et al, 2010). These counterfeiting drugs are not made according to the good manufacturing practices (GMP), are sold in a fraudulent collusion and there is no way to assure their chemical and pharmaceutical qualities. In general, it's difficult to distinguish fake medical products from the real ones since they look alike. However, they can contain toxic ingredients and no active ingredients. Some of them have the correct ingredients, with or without the chemical structure of the active substance and sometimes they are sold in a fake package.

In order to deal with this issue, the WHO (World Health Organization), has created an independent commission, the IMPACT (International Medical Products Anti-counterfeiting Taskforce), which has been cooperating with different regulatory institutions from all the WHO's member states. This is a global problem that needs a joint response, since the consequences are not only bad to the consumers but also, to the countries' health systems, the pharmaceutical industry and even the governments. What is intended with this thesis is to describe and characterize the different processes of manufacturing counterfeiting medical products, to enunciate the public health risks that may come from their use and to give an analytical perspective to identify these products.

Key words: counterfeiting drugs, pharmaceutical industry, public health.

Índice geral

Resumo	ii
Abstract.....	iii
I. Introdução.....	- 1 -
II. Factores que favorecem o aparecimento de medicamentos contrafeitos	- 5 -
III. Estratégias usadas no combate à contrafacção de medicamentos	- 8 -
IV. Tipos de contrafacção.....	- 12 -
4.1- Exemplos de tipos de contrafacção de medicamentos.	- 16 -
4.2- Medicamentos contrafeitos em Portugal.	- 18 -
V. Efeitos dos medicamentos contrafeitos na saúde pública.....	- 20 -
5.1- Consequências do uso de medicamentos contrafeitos	- 21 -
5.2- Casos dramáticos associadas a medicamentos contrafeitos	- 23 -
VI. Metodologias usadas na identificação de medicamentos contrafeitos.	- 26 -
6.1- Técnicas cromatográficas	- 29 -
6.1.1- Cromatografia em camada fina (TLC)	- 29 -
6.2- Espectroscopia de massa	- 29 -
6.3- Caracterização isotópica.....	- 31 -
6.4-Colorimetria	- 31 -
6.5-O mini laboratório GPHF (The German Pharma Health Fund)	- 32 -
6.6-Espectroscopia de infravermelho próximo (NIR)	- 32 -
6.7-Espectroscopia de Raman.....	- 37 -
VII. Conclusão.....	- 38 -
VIII. Referências bibliográficas	- 40 -

Índice

Gráficos, Tabelas e Figuras

Gráfico1- Número de investigações realizadas pela FDA, de possíveis medicamentos contrafeitos.	- 2 -
Gráfico 2- Espectro de reflectância de um medicamento e as diferenças entre o genuíno e o falso.	- 33 -
Tabela 1- Diferentes classes de medicamentos contrafeitos (%) (Janeiro de 1999 até Dezembro de 2002).	- 14 -
Tabela 2- Medicamentos anti-maláricos contrafeitos (%) obtidos entre Fevereiro de 2002 e Fevereiro de 2003.	- 15 -
Tabela 3- Exemplos de contrafacção de medicamentos, em diversas regiões do Mundo	- 16 -
Tabela 4- Exemplos de casos dramáticos devido ao uso de medicamentos contrafeitos.	- 23 -
Figura 1- Medicamentos contrafeitos identificados pela agência NAFDAC.	- 15 -
Figura 2- Holograma genuíno e falso, de um medicamento (artesunate by Guilin Pharma).	- 28 -
Figura 3- Espectro de massa de análise de medicamentos suspeitos de contrafacção e comparação com o espectro genuíno Artesunato®.	- 30 -
Figura 4- Análise de diversos medicamentos por colorimetria.	- 31 -
Figura 5- Exemplo de imagens, da análise de um medicamento através da técnica de espectroscopia de infra-vermelho próximo acoplado a imagem	

química, por modelo PLS (partial least squares).
(a) medicamento genuíno; (b) medicamento falso. - 34 -

Figura 6- Resultados de uma análise de diversos medicamentos por espectroscopia de infravermelho próximo, PCA (principal component analysis). - 35 -

Figura 7- Resultados de uma análise de diversos medicamentos por espectroscopia de infravermelho próximo acoplado a imagem química, PCA (principal component analysis). - 36 -

I. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), um medicamento contrafeito “é um medicamento que, de forma deliberada ou fraudulenta, é enganoso em relação à sua identidade e/ou origem. A contrafacção tanto pode ocorrer em medicamentos de marca como em medicamentos genéricos” (Marini *et al*, 2010).

A sua produção constitui um problema vasto e ainda mal identificado, que afecta particularmente os países pobres. Estes medicamentos contrafeitos são uma causa desnecessária de morbilidade e mortalidade (Cockburn, 2005).

Os efeitos dos medicamentos contrafeitos nos pacientes são difíceis de detectar, de quantificar e muitas das vezes podem estar escondidos nas estatísticas de saúde pública (Cockburn, 2005).

Os primeiros medicamentos contrafeitos foram detectados em meados dos anos 80, mas recentemente tem ocorrido um aumento de contrafacções sobretudo em países desenvolvidos (gráfico-1). Desde 1984, a organização mundial de saúde, tem vindo a recolher informações sobre produtos farmacêuticos contrafeitos. Entre 1984 e 1999, foram detectados pela OMS 771 casos, dos quais 78% em países em desenvolvimento e 12% em países desenvolvidos. Entre 1999 e 2000 analisaram-se 46 queixas, das quais 40% oriundas de países desenvolvidos (Deisingh, 2005). O número de casos de medicamentos suspeitos de contrafacção investigados pela, *US Food and drug Administration* (FDA), quadruplicou de 5 casos por ano entre 1990 e 2000, para cerca de 20 casos a partir do ano 2001, como evidencia o seguinte gráfico (Cockburn, 2005).

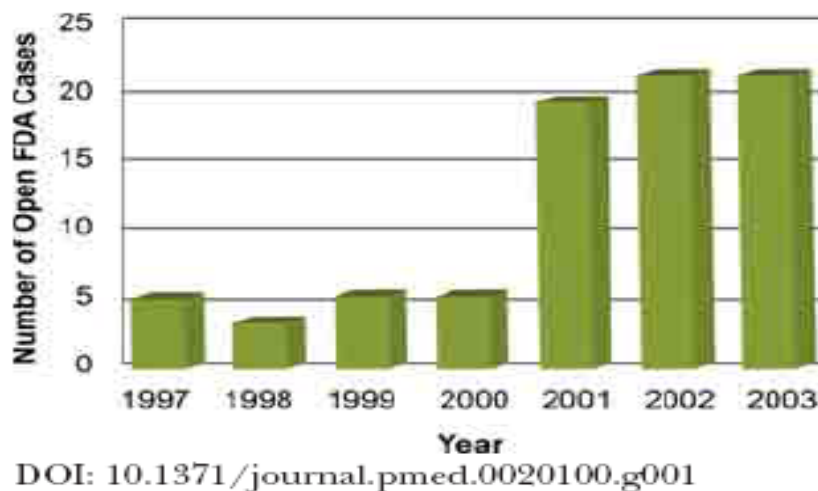


Gráfico1- Número de investigações realizadas pela FDA, de possíveis medicamentos contrafeitos.

O fenómeno do aumento de produtos contrafeitos, nesta última década, tornou-se um problema sério. Como resposta, a OMS criou uma comissão reguladora independente, que se denomina IMPACT, de modo a poder responder com eficácia, a este recente problema (Newton *et al*, 2009).

Para, o seu coordenador, director geral assistente da OMS- Howard Zucker, existe uma “praga” de medicamentos contrafeitos, “um assassino silencioso à solta pelas ruas das grandes cidades, de Pequim a Nova York” (Virella, 2008).

O impacto da contrafacção varia entre países e indústrias. Embora se pense que este é um problema dos países do Terceiro Mundo, a verdade é que os países desenvolvidos também são um alvo de falsificação de medicamentos, sobretudo através do seu acesso fácil via *internet* (Berman, 2008).

Várias estimativas indicam que globalmente cerca de 10% de todos os medicamentos em circulação são contrafeitos. Nos países desenvolvidos (Estados Unidos, países da União Europeia, Canada, Japão, Nova Zelândia, etc.) a prevalência de medicamentos falsos, situa-se em 1% e em países subdesenvolvidos (alguns países Africanos, Sudoeste Asiático e América Latina), os medicamentos contrafeitos podem-se situar entre os 10 e os 30%. Nos países que constituíam a antiga União Soviética, os medicamentos falsos podem alcançar 20%. Um dos valores mais alarmantes corresponde ao mercado *online*. (Fernandez *et al*, 2008).

Estima-se que cerca de 50% dos medicamentos adquiridos através da *internet* são contrafeitos. Hoje em dia existe um enorme número de pessoas com acesso à *internet* e as populações estão cada vez mais a adquirir diversos produtos, através de compras *online*. De acordo com dados da FDA existem cerca de 1000 farmácias *online* que oferecem descontos em diversos medicamentos e a sua procura aumentou drasticamente nestes últimos anos. Através da *internet* conseguem obter-se também medicamentos que são sujeitos a receita médica. Deixa de haver interacção dos pacientes com profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos, etc.), aumentando a auto-medicação e o risco associado a esse acto. Grande parte dos fornecedores de medicamentos através da *internet* não é legal, podendo na maior parte das vezes, fornecer medicamentos contrafeitos aos seus clientes (Fernandez *et al*, 2008).

As principais vítimas da contrafacção são as pessoas que possuem fracos recursos financeiros para comprar os medicamentos de que necessitam, ou que têm dificuldades de acesso a bons serviços de saúde. Por outro lado, as populações são também afectadas pelo acesso fácil á internet, devido á tentação de comprar medicamentos mais baratos ou ao estigma social, que está associado a algumas doenças, nomeadamente problemas relacionados com o desempenho sexual (Virella, 2008).

Devido à globalização da indústria farmacêutica, a transacção de medicamentos está facilitada, existindo assim, um enorme potencial para transaccionar produtos farmacêuticos de má qualidade ou mesmo medicamentos contrafeitos, sem que haja detecção por parte das autoridades competentes. A produção de medicamentos sem qualidade é causada sobretudo pela falta de pessoal especializado durante a produção dos medicamentos, pelas más práticas farmacêuticas e/ou pelas infra-estruturas insuficientes (Newton *et al*, 2009).

A produção de medicamentos contrafeitos, não respeita as normas das boas práticas de fabrico farmacêuticas e habitualmente não existe qualquer informação sobre o processo de produção, condições de higiene ou sobre a composição dos medicamentos (Puchert *et al*, 2010).

A maior parte das imitações de medicamentos provêm da Ásia, em particular da Índia e da China, os quais não reconhecem as patentes e as leis Europeias e Norte Americanas. Estes produtos são produzidos legalmente nos seus países de origem, mas são importados ilegalmente para o mercado europeu e para diversos países (Sacré *et al*, 2010).

Diferentes países como o Paquistão, a Nigéria, os Estados Unidos, o Brasil, Portugal, a Austrália e o Japão têm a sua própria legislação, definições e interpretações do que é um medicamento contrafeito, não existindo um consenso global para a contrafacção de medicamentos, o que faz com que o combate a este problema esteja dificultado (Deisingh, 2005).

II. Factores que favorecem o aparecimento de medicamentos contrafeitos

A enorme procura de medicamentos, por parte de quem necessita, gera a oportunidade de ocorrer falsificação de medicamentos (Virella, 2008).

Existe um enorme número de pessoas com fracos recursos económicos e com problemas de saúde associados, o que faz com que haja, uma procura muito superior à oferta legal dos medicamentos que se encontram em circulação (Virella, 2008).

Além disso a maior parte das pessoas que necessitam de medicamentos não tem conhecimentos adequados para poderem reconhecer a qualidade dos medicamentos que venham a adquirir (Virella, 2008).

A produção de medicamentos contrafeitos quer recorrendo a similar do seu princípio activo, quer mesmo omitindo-o, não requer instalações sofisticadas nem muito dispendiosas. Na realidade, quanto mais discretas as instalações, menor é a probabilidade de serem detectadas por parte das autoridades responsáveis. A sua produção apresenta lucros elevados, pois não existem os custos associados ao controlo e garantia de qualidade nem aos procedimentos regulamentares. Esse lucro mantém-se, mesmo sendo estes medicamentos vendidos a preços muito mais baixos que os medicamentos legais. Existem várias estimativas que indicam que no ano de 2010, a venda de medicamentos ilegais tenha chegado aos 75 milhões de dólares (50,6 milhões de euros), o que significa um aumento de 95%, sobre a estimativa realizada, para o ano de 2005 (Virella, 2008).

A escassez de legislação específica, a falta de meios e/ou a vontade política para implementar a legislação e a livre circulação de bens e serviços, nomeadamente medicamentos, dentro de espaços económicos, facilitam a contrafacção de produtos farmacêuticos (Virella, 2008).

Se nos diferentes países existir legislação que obrigue à implementação de critérios de qualidade e boas práticas farmacêuticas e industriais, elas nunca serão implementadas. Actualmente pertencem à OMS 191 países, sendo que apenas 20% destes possuem legislação e fiscalização de medicamentos, 50% possuem uma fraca legislação ou têm dificuldades em implementá-la, os restantes 30% não possuem legislação ou têm uma enorme dificuldade a implementá-la. Esta realidade leva a uma maior prevalência de medicamentos contrafeitos em consequência de a legislação ser muito fraca ou mesmo inexistente. (Virella, 2008).

As sanções previstas para a contrafacção de medicamentos não têm Habitualmente qualquer efeito dissuasor pois, as penas que se aplicam judicialmente, são demasiado brandas. Em muitos países, a penalização por falsificar um logótipo de uma determinada marca, é mais severa, do que a penalização para a comercialização/produção de medicamentos falsos (Virella, 2008).

A globalização e o comércio internacional de medicamentos (princípios activos), cria oportunidades para a disseminação de medicamentos contrafeitos. De facto surgiram recentemente novas potências de comércio mundial, como por exemplo o Brazil, a China e a Índia, as quais ainda não possuem o mesmo tipo de regulamentação sobre medicamentos que outros países como os Estados Unidos ou os estados membros da União Europeia. A importação oriunda destes países faz com que estes medicamentos tenham uma porta de entrada, em zonas de comércio livre, como por exemplo a União Europeia, sendo que muitas das vezes, estes produtos farmacêuticos não são sujeitos a um controlo rigoroso, apenas se procede a uma reembalagem e a uma nova etiquetagem, desta forma entra no sistema de distribuição de países com bons sistemas de vigilância e bem regulamentados (Virella, 2008).

III. Estratégias usadas no combate à contrafacção de medicamentos

Hoje em dia, existem esforços consideráveis no combate à contrafacção de medicamentos. Uma das medidas é baseada na disseminação da informação útil sobre o acesso a novas tecnologias laboratoriais mais baratas e eficazes, de modo a identificar medicamentos contrafeitos. Esta medida é paradoxal, visto que é necessário existirem infra-estruturas apropriadas, bons equipamentos e laboratórios bem equipados. Os países mais pobres, onde o problema é maior, não têm a capacidade para satisfazer as exigências das agências reguladoras, o que faz com que o seu combate esteja dificultado (Marini *et al*, 2010).

Para combater este problema emergente a OMS, conjuntamente com a Comissão Europeia (co-fundador), criou o projecto IMPACT. A Comissão Europeia trabalha também com a EMEA (Agência Europeia do Medicamento), ajudando a OMS no aconselhamento e desenvolvimento de recomendações sobre este novo problema (Puchert e tal, 2010).

O IMPACT foi formado em Fevereiro de 2006 e visa construir redes coordenadas entre países no que diz respeito à produção de medicamentos, à venda e à comercialização de medicamentos falsos em todo o Mundo. O IMPACT é um parceiro de todos os agentes envolvidos no combate à contrafacção de medicamentos, nos quais se incluem: organizações internacionais, organizações não governamentais, agências policiais, associações industriais farmacêuticas e agências reguladoras de medicamentos, segundo o *site* oficial da OMS <<http://www.who.int/impact/about/en/>>.

O IMPACT tem como objectivo acabar com o “mercado de medicamentos falsos”, uma vez que vários estudos sugerem que estes “ medicamentos falsos matam milhares de pacientes todos os anos” (Burns, 2006). Foi concebido como um grupo de trabalho baseado em estruturas e instituições pré-existentes, quer sejam públicas ou privadas, e desenvolve-se em cinco principais áreas: comunicação do problema/risco, legislação, implementação; regulamentação e tecnologia, de acordo com o *site* oficial da OMS <http://www.who.int/impact/working_groups/en/>.

O director geral assistente da OMS - Dr. Howard Zucker afirma: “nós necessitamos de alertar os pacientes, sobre este aumento de medicamentos contrafeitos e sobre os riscos associados ao uso destes medicamentos” (Burns, 2006).

A OMS desenvolveu e publicou directrizes/orientações, para o desenvolvimento de medidas, usadas no combate de medicamentos contrafeitos. Estas directrizes fornecem informações sobre medidas que os diversos governos e os demais intervenientes devem adaptar ou adoptar no combate de medicamentos contrafeitos, segundo o *site* oficial da OMS <<http://www.who.int/impact/activities/en/>>.

O IMPACT pretende encorajar todos os profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos, enfermeiros, etc.), bem como todos os distribuidores de medicamentos a informar as autoridades de saúde competentes sobre suspeitas de medicamentos, vacinas e outros produtos farmacêuticos falsos. Pretende também ajudar os diversos governos no combate à contrafacção de medicamentos, através da formação e aconselhamento das polícias e das autoridades alfandegárias; bem como através do reforço e melhoria das leis contra a falsificação de medicamentos. A nível industrial, as indústrias farmacêuticas vão ser encorajadas a produzir medicamentos de mais difícil falsificação (Burns, 2006).

O objectivo principal é minimizar, e se possível eliminar, as oportunidades que se criam para o surgimento deste negócio ilícito e prejudicial para a saúde pública (World Health Organization, 1999).

Um dos primeiros passos no combate à contrafacção é a divulgação da existência deste problema e a forma de como evitar a compra destes medicamentos falsos. A estratégia passa por campanhas de esclarecimento através de profissionais de saúde, entidades reguladoras, entidades políticas e diversas organizações não governamentais (World Health Organization, 1999).

A informação pode não ser suficiente para alertar sobre o perigo de medicamentos contrafeitos. Nesse sentido é fundamental que o acesso a medicamentos originais, seja facilitado aos pacientes, quer pela sua participação pelos estados, quer pela homogeneização dos preços de venda dos medicamentos (World Health Organization, 1999).

O reconhecimento desta actividade ilícita e criminosa exige a implementação de legislação adequada e de sanções penais ajustadas à gravidade das consequências que podem advir do uso de medicamentos contrafeitos. Estas medidas apenas podem ser implementadas com o desenvolvimento das autoridades de saúde, autoridades judiciais,

autoridades alfandegárias, autoridades policiais e de segurança, quer a nível local, nacional ou internacional (World Health Organization, 1999).

É ainda necessária a criação de mecanismos reguladores que supervisionem a produção, o transporte e o comércio de medicamentos; bem como a cooperação internacional entre países ou entre espaços económicos livres, de modo a que o combate à falsificação de medicamentos seja eficaz (World Health Organization, 1999).

Na União Europeia, o combate à falsificação de medicamentos é coordenado pelo grupo de trabalho de combate à contrafacção de medicamentos (WGEO- Working Group of Enforcement Officers) que incide principalmente nas áreas da distribuição, contrafacção, produção e controlo das substâncias activas. Esta unidade trabalha em conjunto com todas as agências de medicamentos pertencentes à União Europeia e Zona Económica Europeia (Islândia, Liechtenstein, Noruega) (Virella, 2008).

Em Portugal a entidade responsável pela coordenação do combate à falsificação de medicamentos é o INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.), parceiro do WGEO, da União Europeia (Virella, 2008).

O INFARMED é responsável pela certificação de medicamentos de uso humano e veterinário, produzidos em Portugal, tanto para consumo interno como para exportação, e de produtos farmacêuticos importados de outros países. É responsável pela monitorização de todos os produtos farmacêuticos em circulação em Portugal, em especial a qualidade das substâncias activas. Para a aprovação de medicamentos é fundamental a verificação de laboratórios, autorização para a utilização de lotes de medicamentos e a implementação de boas práticas farmacêuticas. O INFARMED é também responsável pela farmacovigilância e alertas de qualidade e segurança de todos os medicamentos em circulação em Portugal. (Virella, 2008).

IV. Tipos de contrafacção

Os medicamentos contrafeitos podem ser agrupados em diferentes categorias (Marini *et al*, 2010):

- a) Princípios activos correctos;
- b) Princípios activos incorrectos;
- c) Ausência de princípio activo;
- d) Incorrecta dosagem de princípios activos;
- e) Excipientes incorrectos
- f) Embalagens falsas.

Recentemente a *Internacional Pharmaceutical Students Federation*, indicou que existem medicamentos mais adulteráveis do que outros, apesar de todos os produtos farmacêuticos estarem sujeitos à contrafacção (Falagas *et al*, 2007). Segundo esta entidade os mais susceptíveis de adulteração são: os medicamentos mais utilizados/consumidos pelos pacientes e/ou os medicamentos mais caros do mercado com princípios activos inovadores.

Nos países em desenvolvimento os medicamentos mais susceptíveis à contrafacção são: citostáticos, anti-retrovirais, antihipertensores, antibióticos, tuberculostáticos, anti-maláricos, analgésicos e anti-histamínicos. Por outro lado nos países desenvolvidos os medicamentos mais susceptíveis de contrafacção são os medicamentos relacionados com estilos de vida como: os esteróides-anabolizantes, os medicamentos para emagrecer e os medicamentos relacionados com o desempenho sexual, Como os inibidores da Fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5), o citrato de sildenafil (VIAGRA®), o tadalafil (CIALIS®) e, mais recentemente, o cloridrato de vardenafil (LEVITRA®) (Sacré *et al*, 2010; Virella, 2008).

A tabela 1, mostra diferentes classes de medicamentos contrafeitos que foram identificados pela OMS, de Janeiro de 1999 até Dezembro 2002 (Deisingh, 2005).

Classes de medicamentos	Percentagem de medicamentos contrafeitos
Antibióticos	28
Hormonas e esteróides	18
Anti-asmáticos e anti-alérgicos	8
Anti-maláricos	7
Analgésicos e anti-piréticos	6
Outros (14 classes terapêuticas)	33

Tabela 1- Diferentes classes de medicamentos contrafeitos (%) (Janeiro de 1999 até Dezembro de 2002).

A malária é uma doença potencialmente fatal, no entanto com um rápido diagnóstico e os medicamentos apropriados, pode ser rapidamente controlada. Usualmente os medicamentos anti-maláricos adulterados não contêm substâncias activas e os pacientes correm o risco de desenvolver a doença provocada pelo parasita e consequentemente - morrer (Dondorp *et al*, 2004).

Todos os anos cerca de 300-500 milhões de pessoas, em África e na Ásia, contactam com o parasita da malária (*Plasmodium Falciparum*, *Plasmodium Malariae*, *Plasmodium Ovale* e *Plasmodium Vivax*) e desses, aproximadamente 1,5 milhões morrem. O controlo da malária depende em último caso da efectividade dos medicamentos e ultimamente têm-se verificado um aumento da resistência destes parasitas aos medicamentos usados no combate a esta doença. Uma das causas deste aumento de resistência e perda de efectividade deve-se ao facto de os medicamentos usados não conterem as especificações de qualidade exigidas, sendo muitas das vezes cópias que não contêm sequer qualquer princípio activo (Fernandez *et al*, 2008).

A tabela 2 apresenta dois tipos de medicamentos anti-maláricos e a sua respectiva percentagem em medicamentos contrafeitos, num estudo realizado em diversos países do Sudoeste Asiático (Dondorp *et al*, 2004).

Medicamento	Tailândia	Laos	Cambodja	Myanmar	Vietname	Total (%)
Artesunato	3/11 (27)	25/46 (54)	5/22 (23)	10/48 (21)	56/61 (92)	99/188 (53)
Mefloquina	0/2 (0)	0/2 (0)	1/10 (10)	3/30 (10)	s/n	4/44 (9)

Tabela 2- Medicamentos anti-maláricos contrafeitos (%) obtidos entre Fevereiro de 2002 e Fevereiro de 2003.

Em zonas endémicas para a malária os medicamentos anti-maláricos são os mais susceptíveis de contrafacção, visto serem os mais solicitados pelos pacientes que habitam estas zonas. Em cada 12 medicamentos usados para combater a malária, cerca de 8 medicamentos são contrafeitos (67%). O risco do uso de medicamentos contrafeitos não recai só sobre a população local, mas também pode afectar visitantes, turistas e militares (Fernandez *et al*, 2008). A figura 1 ilustra, alguns tipos de medicamentos contrafeitos identificados pela agência Nigeriana NAFDAC (*National Agency For Food and Drug Administration Control*) (Fernandez *et al*, 2008);



DOI: 10.1371/journal.pmed.0020100.g003

Figura 1- Medicamentos contrafeitos identificados pela agência NAFDAC.

4.1- Exemplos de tipos de contrafacção de medicamentos.

A tabela 3 apresenta alguns casos de produtos farmacêuticos contrafeitos, identificados por diversas agências de medicamentos em todo o Mundo:

País e ano	Tipo de contrafacção
Turquia, 1993	Farmacêutico foi detido e preso, depois de exportar medicamentos para África. Os medicamentos em causa apenas continham fermento em pó (Deisingh, 2005).
Niger, 1995	Medicamento usado no combate à meningite, apenas continha água (Deisingh, 2005).
Quênia, 1998	Medicamentos anti-maláricos, não apresentam qualquer efectividade (Deisingh, 2005).
Brasil, 1998	Contraceptivo oral falso resulta em gravidez, não consentidas (Deisingh, 2005).
Nigéria, 2002	A NAFDAC, reporta que os medicamentos em circulação, 60% são contrafeitos, de má qualidade ou fora do prazo de validade (Deisingh, 2005).
China, 2002	Foram identificados medicamentos contrafeitos no valor de 57milhões de dólares (USD) (Deisingh, 2005).
Estados Unidos, 2002.	Autoridades Americanas (FDA), reportam a detecção de combivir contrafeito (Deisingh, 2005).

<p>Estados Unidos, 2003.</p>	<p>Detecção por parte das autoridades Americanas (FDA) de 200 000 embalagens contrafeitas de um medicamento usado no tratamento do colesterol. O Lipitor® (Deisingh, 2005).</p>
<p>Estados Unidos, 2008.</p>	<p>Website investigado pela FDA, que anunciava a venda de medicamentos, “Canadian Generics”, vendia versões de Viagra (citrato de sildenafil), Lipitor (atorvastatina de cálcio) e Ambien (zolpidem). Segundo os investigadores o Ambien, apenas apresentava 57% de substância activa, o viagra e o Lipitor, apenas continham quantidades vestigiais de substância activa (Fernandez <i>et al</i>, 2008).</p>
<p>Estados Unidos, Setembro 2008.</p>	<p>Autoridades dos Estados Unidos (FDA), proibiram a entrada de 30 marcas de genéricos provenientes da Índia, que após uma cuidadosa inspecção, revelaram várias violações, que podiam conduzir a contaminações dos produtos farmacêuticos (Senior, 2008).</p>
<p>África do sul, Agosto 2008.</p>	<p>Autoridades Sul-africanas analisaram duas marcas de genéricos, produzidos por um laboratório indiano. Os genéricos em causa são: Antib-4 e o Ebsar. Estes medicamentos são utilizados no tratamento da tuberculose. Testes fidedignos e acreditados por diversas agências revelaram inadequadas concentrações de substâncias activas (Senior, 2008).</p>
<p>Canada e Holanda, Setembro 2008.</p>	<p>Laboratórios independentes investigaram medicamentos suspeitos de contrafacção e confirmaram que um medicamento produzido por um laboratório farmacêutico (Bangladesh), não continha</p>

	qualquer substância activa. O medicamento em causa é a miltefosina usada no tratamento de uma doença potencialmente fatal (leishmaniose) (Senior, 2008).
Estados Unidos, 2008	Foram detectados cerca de 50 carregamentos de falso Tamiflu (fosfato de oseltamivir) por parte das autoridades alfandegárias dos Estados Unidos. (Fernandez <i>et al</i> , 2008);
Nigéria, 2008	Falsos anti-maláricos e anti-hipertensivos foram detectados recentemente pela agência NAFDAC (Fernandez <i>et al</i> , 2008).

Tabela 3- Exemplos de contrafacção de medicamentos, em diversas regiões do Mundo

4.2- Medicamentos contrafeitos em Portugal.

Em Portugal o INFARMED realizou um estudo sobre medicamentos contrafeitos, tendo tornado público os seus resultados em Junho de 2008. O estudo baseou-se na recolha de amostras de medicamentos provenientes de encomendas postais com origem provável na *Internet* e oriundas da Índia e China. Foram recolhidas 85 amostras provenientes de 49 embalagens. Das 85 amostras, 79 (93%) foram identificadas como medicamentos contrafeitos por inspecção visual comparativa:

- Embalagem secundária (caixa).
- Embalagem primária (blister/ frasco).
- Forma farmacêutica.

Das 85 amostras, 34 (40%) foram sujeitas a análise laboratorial:

- Identificação da substância activa.
- Doseamento da substância activa.
- Determinação de impurezas.

As conclusões do estudo foram:

1. Substâncias activas identificadas/número de amostras.

- Citrato de Sildenafil → 39

- Taldalafil → 26
- Cloridrato de Vardenafil → 7
- Desconhecidos → 7
- Outros → 6

2. Resultado da análise laboratorial.

- Substância activa diferente → 3
- Dosagem inferior → 4
- Perfil de impurezas diferente ou acima do limite → 15
- Dosagem inferior/ Perfil de impurezas diferente ou acima do limite → 7
- Cumpre todos os parâmetros → 5

Das 34 amostras analisadas laboratorialmente, conclui-se que numa grande parte dos casos (41%) a substância activa não corresponde ao indicado na embalagem ou apresenta-se em quantidade errada.

3. Conclusão do estudo

- A contrafacção de medicamentos pode ocorrer em qualquer país e Portugal não é excepção.
- Em Portugal há cidadãos a correr sérios riscos de saúde.
- A compra de medicamentos em circuitos ilegais representa um risco elevado para a saúde pública.

Segundo o *site* oficial do INFARMED <
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/IMPrensa/DOSSIER_IMPrensa/D
OSSIERS_TEMATICOS/Dossier_Imprensa_Investigacao_Medicamentos_Contrafeitos.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/IMPrensa/DOSSIER_IMPrensa/DOSSIERS_TEMATICOS/Dossier_Imprensa_Investigacao_Medicamentos_Contrafeitos.pdf)
>.

**V. Efeitos dos medicamentos
contrafeitos na saúde
pública**

Nos medicamentos falsos e/ou contrafeitos não são garantidas as especificações de qualidade exigidas pelas diversas entidades reguladoras. As consequências da utilização de medicamentos adulterados recaem sobre os pacientes que consomem estes medicamentos e independentemente do tipo de medicamento contrafeito, existe sempre o risco destes afectarem gravemente a saúde dos pacientes (Virella, 2008 e Marini *et al*, 2010).

Os produtos farmacêuticos contrafeitos podem conduzir à perda do efeito terapêutico desejado, podendo em alguns casos desencadear resistências a algumas classes de medicamentos, provocar reacções adversas severas e em casos mais graves causar a morte dos pacientes (Virella, 2008).

O uso de medicamentos falsos pode ter consequências muito graves na saúde das populações em todo o Mundo. Medicamentos sem substâncias activas ou insuficientes e excipientes tóxicos, podem por em causa o efeito das terapêuticas e causar reacções imprevisíveis nos pacientes (Puchert *et al*, 2010). Todas estas consequências podem conduzir à perda de confiança por parte das populações nos diversos sistemas de saúde (Hospitais, postos de saúde, farmácias...) e nos seus profissionais de saúde (Médicos, Enfermeiros, Farmacêuticos...) (Deisingh, 2005).

5.1- Consequências do uso de medicamentos contrafeitos

O uso de medicamentos contrafeitos ou de má qualidade pode ter várias consequências, nomeadamente (Kelesidis *et al*, 2007):

- Efeito terapêutico insuficiente e/ou indesejado;
- Ineficácia terapêutica;
- Aumento do risco de ocorrerem resistências a medicamentos anti-infecciosos;
- Aumento de toxicidade devido à utilização de excipientes potencialmente perigosos ou de má qualidade;
- Aumento dos efeitos secundários como por exemplo: reacções alérgicas;
- Aumento do risco de contaminação com agentes patogénicos por deficientes condições de assepsia/esterilização durante a preparação destes medicamentos.

Os riscos enumerados são particularmente relevantes em preparações pediátricas ou de medicamentos cujas substâncias activas têm uma janela terapêutica apertada (Kelesidis *et al*, 2007).

No caso de medicamentos anti-hipertensores, uma dosagem incorrecta na sua formulação pode aumentar o risco de vida dos pacientes, existindo uma grande probabilidade de acontecer um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral (Puchert *et al*, 2010).

Os produtos farmacêuticos usados para a despigmentação da pele (hidroquinonas, glucocorticóides e iodeto de mercúrio), foram retirados do mercado Europeu, devido às suas possíveis reacções adversas. Diversos estudos indicam que a despigmentação voluntária da pele pode ter consequências graves, como: diversas infecções de pele (micoses, lesões, queimaduras, feridas, discromias) e pode induzir doenças sistémicas (diabetes, tensão arterial elevada) (Gaudiano *et al*, 2010).

Existem muitos casos reportados de medicamentos anti-infecciosos de má qualidade, sobretudo medicamentos usados no tratamento da tuberculose e medicamentos anti-maláricos. Estes são uma importante causa de falha das terapêuticas e podem levar a um aumento da morbidade e mortalidade, como foi o caso muito conhecido na Nigéria em que, cerca de 2500 pacientes morreram devido ao uso de uma falsa vacina contra a meningite (Kelesidis *et al*, 2007).

O uso de medicamentos anti-infecciosos contrafeitos representa um aumento da resistência de microorganismos a estes medicamentos, em especial doenças em que existe uma terapia combinada, como é o caso da tuberculose, malária e infecção por HIV. Uma grande parte dos tratamentos com anti-infecciosos falha, devido às concentrações dos princípios activos serem insuficientes. Nos países desenvolvidos a maior parte dos agentes infecciosos são susceptíveis aos antibióticos existentes, mas em algumas regiões em desenvolvimento, a proporção de multi-resistência dos agentes infecciosos tem aumentado nestes últimos anos. De acordo com a OMS, as consequências deste problema são óbvias (Kelesidis *et al*, 2007):

- a) Medicamentos relativamente baratos vão tornar-se ineficientes;

- b) Com a perda da eficácia e o aumento da resistência, vai ser necessário desenvolver novos medicamentos, os quais serão necessariamente mais dispendiosos, o que nos países pouco desenvolvidos pode tornar-se um problema;
- c) A combinação da patogenezidade vs resistência irá levar ao aumento da morbidade e da mortalidade sobretudo em países em desenvolvimento.

Outros riscos do uso de medicamentos anti-infecciosos contrafeitos ou de má qualidade são o aumento da morbidade, a transmissão da resistência de patogénicos aos medicamentos, a transmissão de pessoas para pessoas e conseqüentemente de regiões para regiões. Os medicamentos mais susceptíveis de se tornarem resistentes aos microorganismos são: clorofenicol; co-trimoxazole e anti-maláricos (artesunato, cloroquina e mefloquina) (Kelesidis *et al*, 2007).

5.2- Casos dramáticos associadas a medicamentos contrafeitos

A tabela 4 apresenta diversos exemplos dramáticos ocorridos em algumas regiões do Mundo e decorrentes do uso de medicamentos contrafeitos:

Pais, ano ou região	Causas
Haiti, 1996	59 Crianças morreram, depois de terem tomado um xarope contrafeito, usado para a febre (Deisingh, 2005).
Índia, 1998	Dietilenoglicol (substância tóxica) usado num determinado medicamento, foi responsável pela morte de pelo menos 30 crianças (Deisingh, 2005).
China, 2001	Estima-se que 192000 pessoas morreram devido ao uso de medicamentos falsos este exemplo é indicativo do enorme

	sofrimento das populações (Cockburn, 2005).
Panamá, 2006	Mais de 100 pacientes morreram no Panamá, devido ao uso de falsa glicerina (Marini <i>et al</i> , 2010).
Índia, 2008	Mais de 100 bebés morreram devido ao uso de falso paracetamol. Infelizmente consumidores e prescritores não têm acesso à qualidade, à segurança e eficácia de medicamentos (Marini <i>et al</i> , 2010).
Haiti, Nigéria, Bangladesh, Índia e Argentina	Mais de 500 pacientes, sobretudo crianças, morreram devido a uma substância tóxica (dietilenoglicol) que se encontrava em medicamentos antipiréticos (Cockburn, 2005).
Nigéria	Cerca de 50.000 pacientes foram inoculados com uma falsa vacina contra a meningite. Existe uma grande possibilidade de 2.500 crianças terem morrido devido ao uso da vacina contrafeita (Fernandez <i>et al</i> , 2008).
Sudoeste Asiático	-No Sudoeste Asiático foram detectados medicamentos anti-maláricos falsos (artesunato). Estes medicamentos vitais para a sobrevivência dos pacientes, não continham qualquer princípio activo (cockburn, 2005).
África	Em África foram descobertos falsos medicamentos anti-rectovirais. Uma das

	causas de uso destes medicamentos é um retrocesso no tratamento de pacientes portadores do vírus HIV (cockburn, 2005).
--	--

Tabela 4- Exemplos de casos dramáticos devido ao uso de medicamentos contrafeitos.

**VI. Metodologias usadas na
identificação de
medicamentos contrafeitos.**

A análise química de medicamentos é essencial na identificação e quantificação de medicamentos adulterados (Fernandez *et al*, 2008).

Para proteger os produtos farmacêuticos genuínos e com o objectivo de os detectar foram propostas várias medidas adicionais - pela OMS e pela União Europeia, no que respeita às embalagens: utilização de hologramas, impressões invisíveis, códigos de barras com informação sobre os determinados lotes de medicamentos e marcas de água (Puchert *et al*, 2010).

Para analisar medicamentos contrafeitos existe uma variedade de métodos analíticos. Os métodos mais usuais incluem, o controlo visual, testes de desintegração, técnicas cromatográficas, como por exemplo: cromatografia líquida acoplada a espectroscopia de massa (LC-MS) ou simples reacções por mudança de cor (colorimetria). A maior parte destes métodos analíticos apresenta duas grandes desvantagens: as amostras são destruídas, e apenas são detectadas diferenças químicas (Puchert *et al*, 2010).

A qualidade dos produtos farmacêuticos é avaliada segundo as especificações e os métodos descritos nas farmacopeias. As técnicas analíticas usadas, geralmente envolvem sofisticados instrumentos, como diversas técnicas cromatográficas e espectroscópicas. Estes instrumentos requerem manutenção periódica, pessoal altamente especializado e o ambiente em laboratório tem que ser cuidadosamente controlado. Infelizmente estes métodos não são viáveis para países em desenvolvimento, onde os medicamentos contrafeitos estão a tornar-se cada vez mais comuns, visto serem técnicas demasiado dispendiosas e requerem pessoal especializado (Green *et al*, 2007).

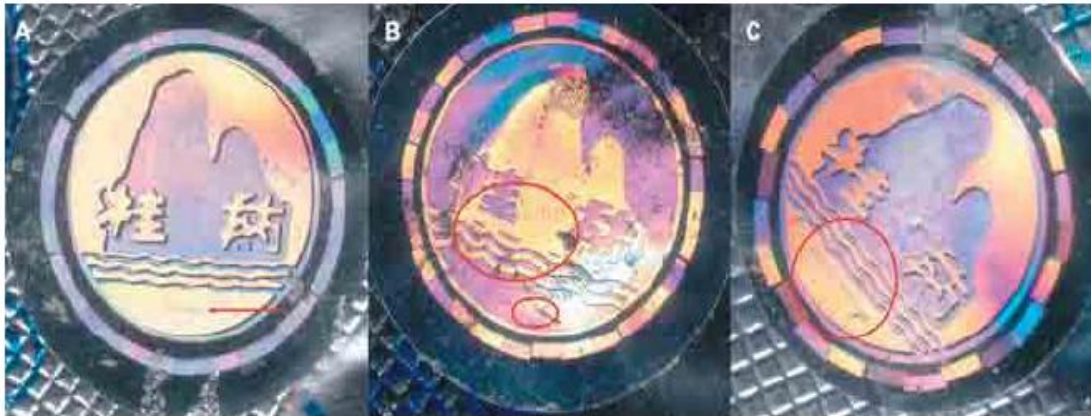
Nestes países têm de se usar métodos não demasiado caros e fáceis de operar. Estes métodos têm de ser robustos, baratos, portáteis, simples de utilizar, com um recurso mínimo a reagentes tóxicos e inflamáveis, e apresentarem uma boa resposta (Green *et al*, 2007).

As propriedades físicas da matéria, como o peso, a densidade, o índice de refração, a viscosidade, a osmolaridade, o pH, a morfologia dos cristais e a solubilidade podem ser utilizadas na identificação de medicamentos contrafeitos (Newton *et al*, 2006). Os equipamentos necessários para avaliar estes indicadores são: a balança; o refractómetro; o hidrómetro; o densímetro e os microscópios ópticos. Estes instrumentos são relativamente mais baratos, são portáteis e robustos (Green *et al*, 2007).

Uma ou mais propriedades em conjunto podem servir como uma impressão digital “fingerprints”, para autenticar um determinado produto farmacêutico. Estas propriedades podem incluir características químicas, como por exemplo as impurezas, um determinado excipiente não declarado e/ou uma proporção de isótopos, bem como algumas características físicas, como: a forma dos cristais, o tamanho das partículas ou a morfologia das mesmas (Olsen *et al*, 2002).

Um simples refractómetro pode ser usado para monitorizar adulterações de medicamentos, por medição do índice de refração de uma solução de um determinado medicamento (Green *et al*, 2007).

A análise química de medicamentos suspeitos de contrafacção é um passo importante no combate a este fenómeno ilegal e criminoso que afecta milhares de pessoas em todo o Mundo. E apesar de em muitos casos, uma inspecção cuidadosa das características das embalagens (hologramas, códigos de barras) ser suficiente para distinguir produtos farmacêuticos originais de produtos falsos. Todavia, hologramas complexos são agora copiados com grande detalhe, o que torna impossível a sua detecção a olho nu. A figura 2 ilustra um holograma copiado, que foi identificado no Sudoeste Asiático (Fernandez *et al*, 2008).



DOI: 10.1371/journal.pmed.0020100.g002

Figura 2- Holograma genuíno e falso, de um medicamento (artesunate by Guilin Pharma).

- A- Holograma genuíno.
- B- Holograma falso.
- C- Holograma falso.

6.1- Técnicas cromatográficas

A cromatografia gasosa (GC) tem sido usada para confirmar a presença de óleos, essências, solventes residuais, constituintes voláteis (especialmente de ervas medicinais) e constituintes não declarados na composição de medicamentos (Newton *et al*, 2006).

A cromatografia de elevada resolução (HPLC) tem sido muito útil na caracterização de substâncias derivadas de plantas, na detecção de adulterantes e na determinação da presença de resíduos orgânicos. Em todo o Mundo laboratórios oficiais, usam estas técnicas para detecção de medicamentos suspeitos de contrafacção (Newton *et al*, 2006).

A electroforese capilar (CE) consegue identificar diferenças entre vários medicamentos, de diferentes fabricantes, podendo ser utilizada para verificação de um determinado medicamento, quando existem suspeitas de medicamentos contrafeitos. Baseia-se sobretudo na análise de impurezas orgânicas voláteis, permitindo a sua identificação e origem (Deisingh, 2005).

6.1.1- Cromatografia em camada fina (TLC)

É um método simples, específico, com boa sensibilidade e que se pode utilizar nos medicamentos mais comuns Não é uma técnica dispendiosa. A amostra é colocada numa placa de sílica, de seguida coloca-se a placa numa mistura de solventes. Por capilaridade os constituintes vão migrando através da placa de sílica, daí resultando numa separação dos constituintes de uma determinada amostra. A visualização dos constituintes pode ser conseguida por reacções químicas que transformam os constituintes em diferentes cores ou por visualização através de uma lâmpada de ultravioleta. As desvantagens deste método são, o uso de solventes orgânicos (tóxicos e inflamáveis) e a necessidade de recorrer a pessoal especializado para realizar esta técnica (Newton *et al*, 2006).

6.2- Espectroscopia de massa

É uma técnica que permite identificar inúmeras espécies químicas e caracterizar a sua natureza, fornecendo informação quantitativa e qualitativa. Esta técnica baseia-se na ionização de átomos/moléculas de uma amostra e os consequentes iões formados são separados de acordo com a sua relação massa/carga, que são depois detectados e

registados num espectrómetro de massa. A análise por espectroscopia de massa tem sido usada na caracterização de produtos farmacêuticos e na análise de constituintes de filmes poliméricos que são utilizados como revestimento de biomateriais ou como veículos de medicamentos (Deisingh, 2005). A Figura 3 representa uma análise por espectroscopia de massa de alguns medicamentos contrafeitos e os seus constituintes. O medicamento em causa é Artesunato® (Guilin Pharmaceutical) (Newton et al, 2006).

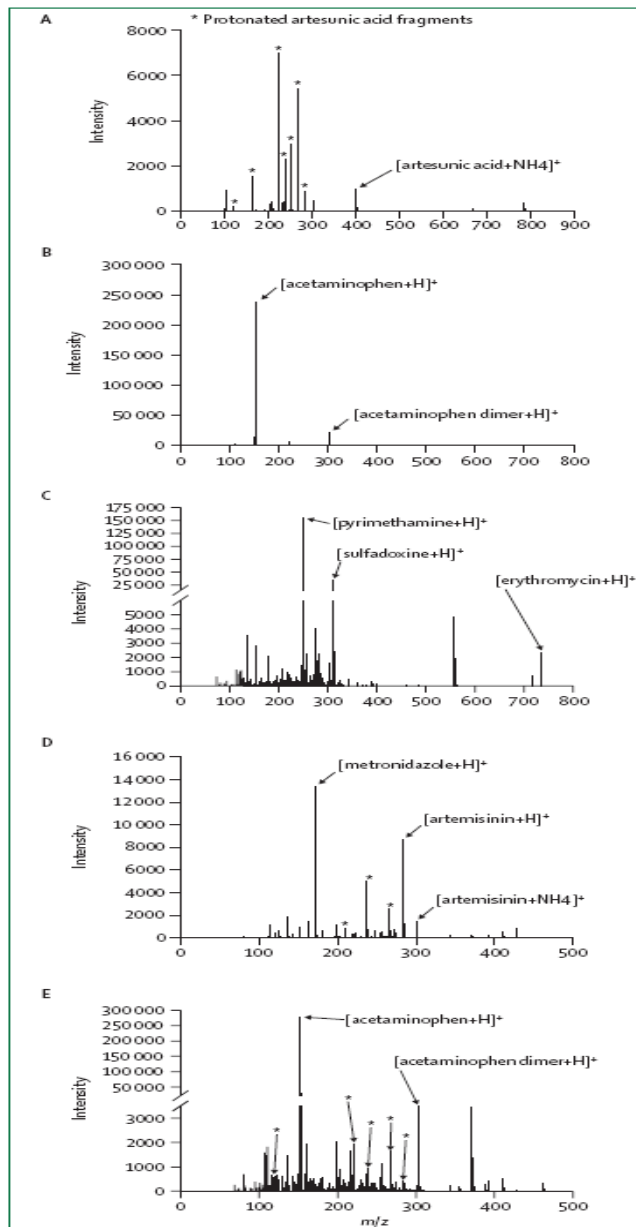


Figura 3- Espectro de massa de análise de medicamentos suspeitos de contrafacção e comparação com o espectro genuíno Artesunato®. (A) genuíno artesunato; (B) falso artesunato, apenas contém paracetamol; (C) falso artesunato contém pirimetamina, sulfadoxina e eritromicina; (D) falso artesunato contém metamidazol; (E) falso artesunato contém paracetamol e quantidades vestigiárias de artesunato.

6.3- Caracterização isotópica

Têm sido sugeridos que isótopos estáveis e naturais de medicamentos (“impressões digitais”), podem ser usados como um método específico na detecção de medicamentos contrafeitos. Desde que os isótopos não sejam radioactivos e que existam naturalmente na composição dos medicamentos, o processo será simples e atraente para o utilizador final. As amostras sofrem um processo de pirólise/combustão e os isótopos são quantificados por espectroscopia de massa (Deisingh, 2005).

Este processo, chamado caracterização isotópica, é hoje em dia usado para garantir a autenticidade de medicamentos tendo uma boa aceitação por parte das autoridades oficiais e da indústria farmacêutica (Deisingh, 2005).

6.4-Colorimetria

A colorimetria é uma técnica que identifica ingredientes activos, por alteração de cores, devido a reacções químicas. Ocorre a formação de complexos corados entre as substâncias activas e reagentes específicos. É uma técnica analítica quantitativa do princípio activo, em que recorrendo a um espectrofotómetro se determina a sua concentração. A colorimetria é um método simples, não usa reagentes inflamáveis nem tóxicos e pode ser efectuado por pessoal não especializado (Newton *et al*, 2006). A figura 4 mostra uma análise efectuada para alguns medicamentos por colorimetria (Newton *et al*, 2006).



Figura 4- Análise de diversos medicamentos por colorimetria.
Tubo 1- artesunato falso. / Tubo 2- artesunato genuíno.
Tubo 3- cloroquina genuíno. / Tubo 4- sulfadoxina de pirimetamina genuíno.
Tubo 5- eritromicina genuíno. / Tubo 6- aspirina genuíno.
Tubo 7- paracetamol genuíno.

6.5-O mini laboratório GPHF (The German Pharma Health Fund)

A criação deste projecto foi como iniciativa de várias companhias farmacêuticas alemãs, que desenvolveram métodos simples para detectar medicamentos contrafeitos. Estes métodos foram desenvolvidos em colaboração com a escola de farmácia da Universidade de Bona e com o departamento de medicina tropical em Wuerzburg na Alemanha. Este mini laboratório foi testado nas Filipinas, Quênia, Gana e Tanzânia entre 1997 e 1998, tendo-se confirmado a sua efectividade na identificação de produtos farmacêuticos. É um processo que se baseia em quatro etapas (Deisingh, 2005):

- (a) Inspeção visual das formas sólidas e do material de embalagem;
- (b) Teste de desagregação dos comprimidos e das cápsulas, avaliação da solubilidade dos medicamentos;
- (c) Simples testes de reacções por coloração, para identificação de medicamentos;
- (d) Teste semi-quantitativo de cromatografia em camada fina (TLC), para confirmar a quantidade de substancia activa presente nos medicamentos.

6.6-Espectroscopia de infravermelho próximo (NIR)

O espectro da região do infra-vermelho é dividido em três regiões: infra-vermelho próximo, infra-vermelho médio e infra-vermelho longínquo. Existem inúmeras aplicações na região do infra-vermelho próximo na indústria farmacêutica. Nestas aplicações inclui-se a identificação/caracterização de matérias-primas, de produtos farmacêuticos finais e de substâncias activas dos medicamentos. A identificação é efectuada por comparação de espectros, de amostras suspeitas de contrafacção com amostra de medicamentos genuínos, utilizando a análise multivariada e algoritmos de classificação, tais como análise de componentes principais (PCA) e/ou PLS- partial least squares (Deisingh, 2005).

A espectroscopia de infravermelho próximo mostrou ser uma técnica muito versátil para analisar medicamentos suspeitos de contrafacção. Alguns exemplos de medicamentos que podem ser identificados por esta técnica são: Combiron® (sulfato ferroso),

Aldonet® (metildopa), Floxacin® (norfloxacina) e Tylenol® (acetaminofeno) entre outros. É um método muito vantajoso, visto que a técnica não é destrutiva das amostras e a preparação das amostras é desnecessária, ou mínima. Esta técnica permite simultaneamente determinar a composição química (quantidade de princípio activo de uma amostra API- *Active pharmaceutical ingredients*), a composição em excipientes e as propriedades físicas do medicamento como por exemplo: a dureza das amostras (Puchert *et al*, 2010).

As grandes vantagens deste método são (Puchert *et al*, 2010):

- a) Método não destrutivo das amostras (importante para contra-análise e prova criminal);
- b) Análise quantitativa e qualitativa das amostras;
- c) Fornece uma “impressão digital” de toda a matriz;
- d) Económico e expedito.

O gráfico 2, mostra um espectro de reflectância de um medicamento falso analisado por espectroscopia de infra-vermelho próximo e a diferença do espectro do mesmo medicamento genuíno (Deisingh, 2005).

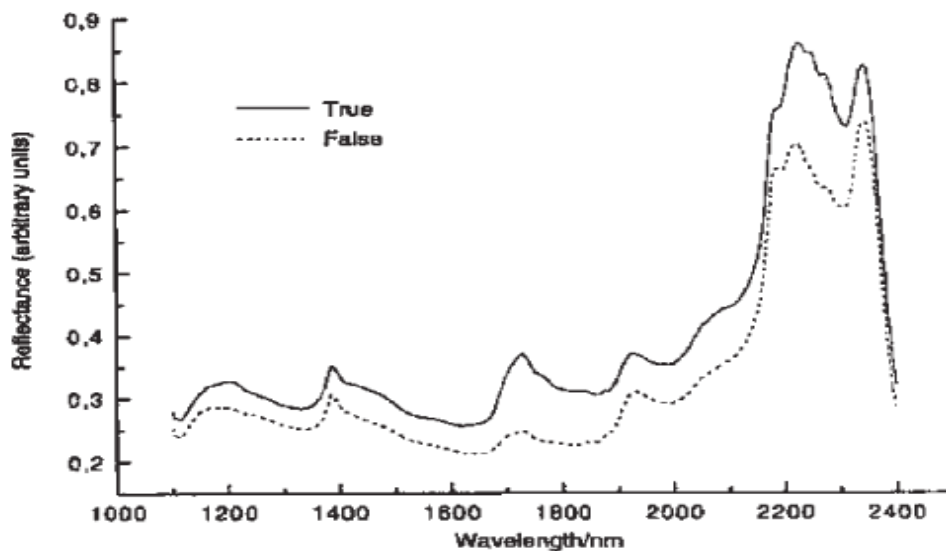


Gráfico 2- Espectro de reflectância de um medicamento e as diferenças entre o genuíno e o falso

A espectroscopia de infravermelho próximo acoplada a imagem química (NIR-CI) é uma técnica ainda mais potente, visto que combina técnicas clássicas de espectroscopia e dá-nos uma informação espacial da distribuição dos componentes de um medicamento (Puchert *et al*, 2010).

A figura 5 ilustra a análise de um determinado medicamento, através do modelo PLS (partial least squares) da quantidade de princípio activo (API- Active Principal Ingredients) e dos excipientes presentes no medicamento. Figura 5(a) mostra os constituintes de um medicamento genuíno. Figura 5(b) mostra os constituintes de um medicamento contrafeito (Puchert *et al*, 2010).

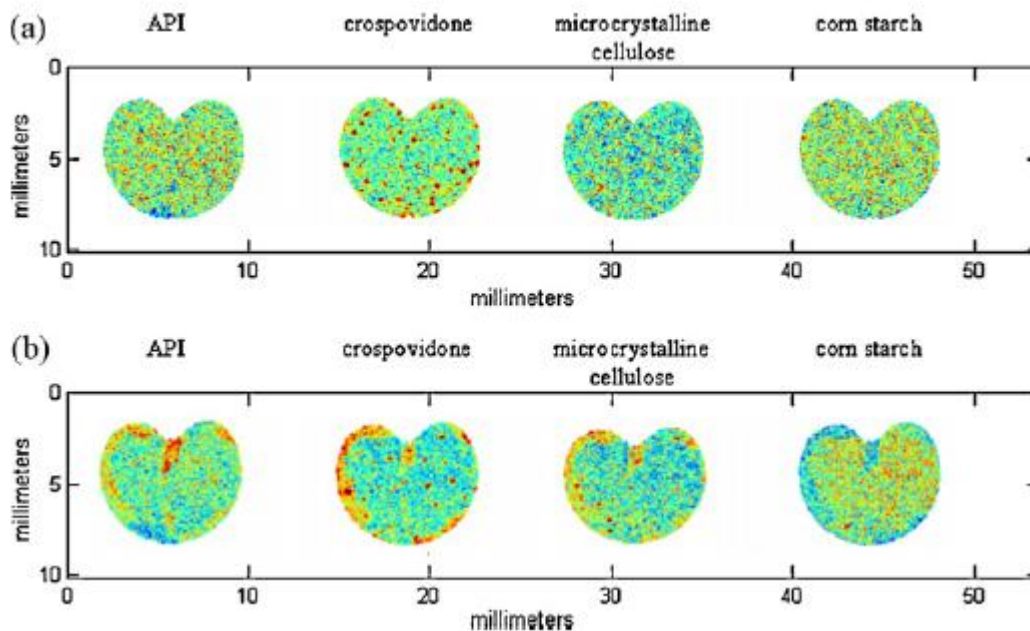


Figura 5- Exemplo de imagens, da análise de um medicamento através da técnica de espectroscopia de infra-vermelho próximo acoplado a imagem química, por modelo PLS (partial least squares). (a) medicamento genuíno; (b) medicamento falso. Os pixels vermelhos representam elevada concentração e os pixels azuis representam diminuída concentração.

A figura 6 ilustra uma análise de diversos medicamentos produzidos por uma empresa farmacêutica (Merk®) por espectroscopia de infra-vermelho próximo através do método PCA (principal component analysis) (Puchert *et al*, 2010).

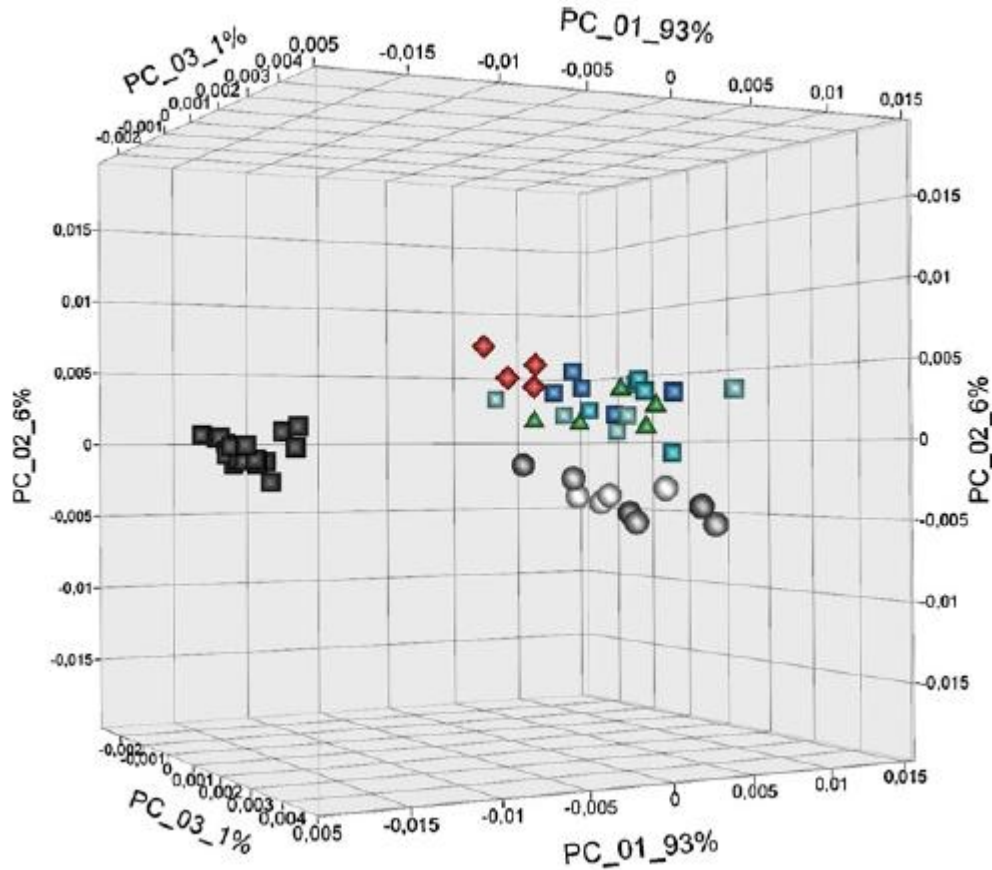


Figura 6- Resultados de uma análise de diversos medicamentos por espectroscopia de infra-vermelho próximo, PCA (principal component analysis). Genéricos produzidos em 2008 (quadrados pretos); medicamentos genuínos produzidos em 2005 (círculos cinzentos); medicamentos genuínos produzidos em 2008 (quadrados azuis); medicamentos genuínos produzidos em 2006 (triângulos verdes); medicamentos contrafeitos (quadrados vermelhos).

A figura 7 ilustra uma análise de diversos medicamentos produzidos por uma empresa farmacêutica (Merk®) por espectroscopia de infra-vermelho próximo acoplado a imagem química, através do método PCA (principal component analysis) (Puchert *et al*, 2010).

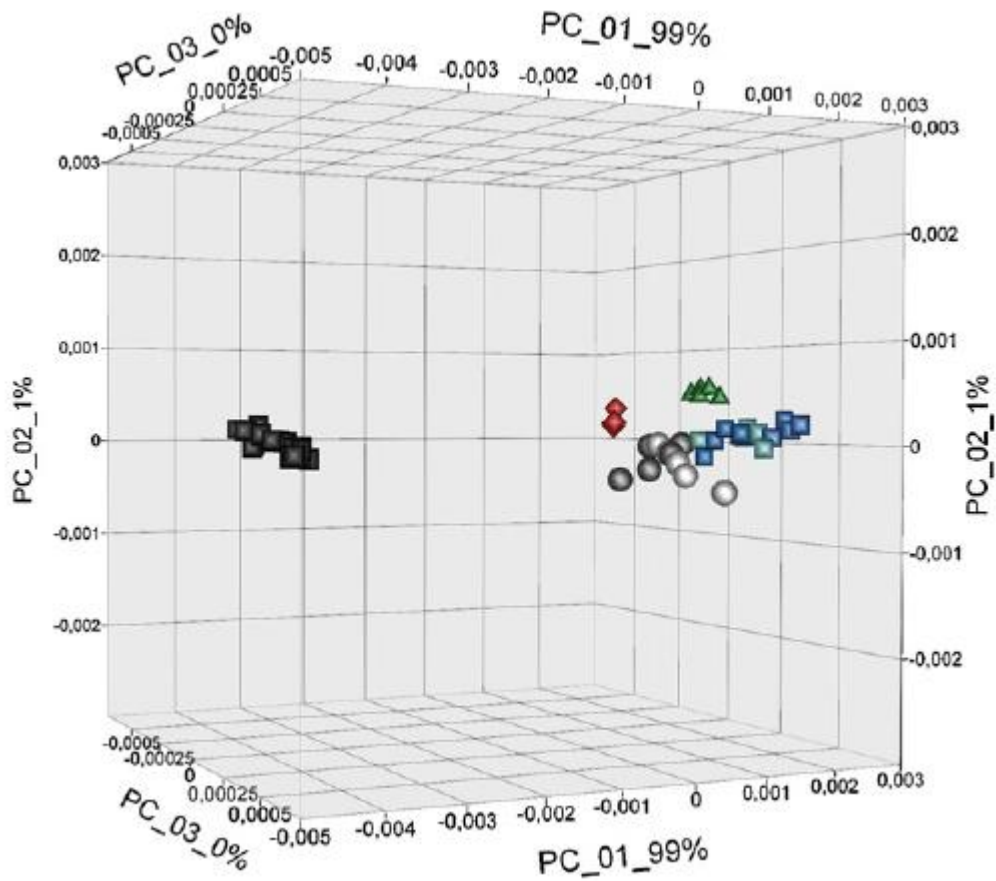


Figura 7- Resultados de uma análise de diversos medicamentos por espectroscopia de infra-vermelho próximo acoplado a imagem química, PCA (principal component analysis). Genéricos produzidos em 2008 (quadrados pretos); medicamentos genuínos produzidos em 2005 (círculos cinzentos); medicamentos genuínos produzidos em 2008 (quadrados azuis); medicamentos genuínos produzidos em 2006 (triângulos verdes); medicamentos contrafeitos (quadrados vermelhos).

6.7-Espectroscopia de Raman

O espectro de Raman é obtido por irradiação de uma amostra com uma fonte a laser de radiação visível ou radiação infra-vermelho monocromático. Durante o processo de irradiação, o espectro é obtido num ângulo residual de 90°, através de um espectrofotómetro (Deisingh, 2005).

É um método não invasivo que consegue obter informações dos princípios activos (API) e outros constituintes, através das embalagens ou dos blistères, onde são inseridos os comprimidos. Esta técnica pode ser utilizada na detecção de medicamentos contrafeitos, embora também apresente algumas limitações. Assim, devido à coloração dos medicamentos ou das cores das embalagens e blistères, podem ocorrer interferências espectrais por fluorescência na espectroscopia de Raman. Para ultrapassar este problema foi desenvolvida uma nova forma de espectroscopia de Raman, a “Spatially Offset” espectroscopia de Raman, para minimizar as interferências. É um método potencialmente promissor visto que, a obtenção dos espectros não necessita de preparação das amostras, o tempo de análise é muito curto (menos de um minuto), pode ser usado no terreno, é de fácil utilização e não recorre a reagentes tóxicos e químicos (Eliasson e Mantosek, 2007).

VII. Conclusão

A globalização e o comércio electrónico (*Internet*) abriram um caminho para a fácil circulação de bens e serviços e consequentemente actividades ilícitas e criminosas, como é o caso da transacção de medicamentos contrafeitos.

A batalha contra a contrafacção de medicamentos ainda agora começou e será necessário um grande esforço para minimizar, e se possível acabar com este negócio ilícito e prejudicial à saúde humana. Como resposta a este problema emergente a OMS, criou em 2006 uma comissão independente, IMPACT que trabalha com todas as entidades reguladoras de medicamentos de países pertencentes à Organização Mundial de Saúde, de modo a poder responder com sucesso a este problema. Existem várias estratégias que estão em prática incluindo a cooperação entre organizações governamentais, profissionais de saúde, indústria farmacêutica e a sociedade civil. Contudo, os produtos farmacêuticos contrafeitos ou de má qualidade estão a tornar-se mais sofisticados e é mais difícil a sua detecção, o que constitui um desafio ainda maior para as autoridades competentes, para os detectar e retirar dos mercados, sobretudo em países em desenvolvimento. Hoje em dia existem técnicas analíticas, mais sofisticadas, menos dispendiosas e de fácil utilização como: a espectroscopia de infra-vermelho próximo, espectroscopia de raman, técnicas de colorimetria, caracterização isotópica; que provaram ser métodos úteis numa rápida identificação de medicamentos contrafeitos. Um dos grandes problemas da existência de medicamentos contrafeitos ou de má qualidade é que apresentam uma larga dimensão com um considerável efeito negativo, directa ou indirectamente, na saúde pública a nível global. O uso deste tipo de medicamentos pode resultar em diversos efeitos clínicos

Os medicamentos contrafeitos podem ter implicações tanto nos profissionais de saúde, como nos pacientes, pode ocorrer a perda de confiança nos profissionais de saúde e na real eficácia dos medicamentos. É necessário que todos os profissionais de saúde que contactam diariamente com as populações, em especial farmacêuticos, médicos e enfermeiros, estejam cientes deste problema, de modo a poderem informar a população em geral dos reais perigos da utilização destes medicamentos, bem como informar as autoridades competentes da suspeita de qualquer tipo de medicamento contrafeito.

VIII. Referências bibliográficas

Ali, j., Pramod, K. e Ansari, SH. (2010). Near-infrared Spectroscopy for nondestructive Evaluation of Tablets. *Sys Rev Pharm*, 1, pp. 17-23.

Bate, R. (2009). Fighting Fake Drugs, solving Africa's counterfeiting problem. *The New Atlantis*, 1, pp. 107-112.

Berman, B. (2008). Strategies to detect and reduce counterfeiting activity. *Business Horizons*, 51, pp. 191-199.

Burns, M. (2006). WHO launches taskforce to fight counterfeit drugs. *Bulletin of the World Health Organisation*, 84(9), pp. 689-690.

Cockburn, R. (2005). The Global Threat of Counterfeit Drugs: Why Industry and Governments Must Communicate the Dangers. *Plos Medicine*, 100(2), pp. 302-308.

Deisingh, A. (2005). Pharmaceutical counterfeiting. *The Royal Society of Chemistry*, 130, pp. 271-279.

Dondorp, A.M., e *et al.* (2004). Fake antimalarials in Southeast Asia area a major impediment to malaria control: multinational cross-sectional survey on the prevalence of fake antimalarials. *Tropical Medicine and International Health*, 9, pp. 1241-1246.

Elliasson, C., e Mantonek, P. (2007). Noninvasive Authentication of Pharmaceutical Products Through Packing Using Spatially Offset Raman Spectroscopy. *Analytical Chemistry*, 79(4), pp. 1696-1701.

Falagas, M. E., *et al.* (2007). Counterfeit or substandard antimicrobial drugs: a review of the scientific evidence. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 60, pp. 214-236.

Fernandez, M., *et al.* (2006). Characterization of Solid Counterfeit Drug Samples by Desorption Electrospray Ionization and Direct-analysis-real-time coupled to Time-of-flight Mass spectrometry. *CHEMMEDCHEM*, 1, pp. 702-705.

Fernandez, F.M., Green, M. P., e Newton, P. N. (2008). Prevalence and Detection of Counterfeit Pharmaceuticals: A Mini Review. *American Chemical Society*, 47, pp. 585-590.

Gaudio, M. C., *et al.* (2010). “For export only” medicines come back to Europe: A RP-LC method for the screening of six glucocorticoids in illegal counterfeit anti-inflammatory creams. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 53, pp. 158-164.

Green, M. D., *et al.* (2007). Use of refractometry and colorimetry as field methods to rapidly assess antimicrobial drug quality. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43, pp. 105-110.

Kelesidis, T., *et al.* (2007). Counterfeit or substandard antimicrobial drugs: a review of scientific evidence. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60, pp. 214-236.

Marini, R. D., *et al.* (2010). Reliable low-cost capillary electrophoresis device for drug quality control and counterfeit medicines. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 53, pp. 1278-1287.

Newton, P. N., *et al.* (200). Counterfeit anti-infective drugs. *The Lancet*, 6, pp. 602-613.

Newton, P., Green, D. M., e Fernández, M. F. (2009). Impact of poor-quality medicines in the developing world. *Trends in Pharmacological Sciences*, 31, pp. 99-101.

Olsen, B., *et al.* (2002). Screening for counterfeit drugs using Near-Infrared Spectroscopy. *Technology Pharmaceutical*, 58, pp. 62-71.

Paris, S., *et al.* (2010). Challenging Near Infrared Spectroscopy Discriminating Ability for Counterfeit Pharmaceuticals Detection. *Analytica Chimica Acta*, 658, pp. 163-174.

Puchert, T., *et al.* (2010). Near-infrared Chemical imaging (NIR-CI) for counterfeit drug identification- A four-stage concept with a novel approach of data processing (Linear Image Signature). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51, pp. 138-145.

Rodionova, D., *et al.* (2005). NIR Spectrometry for counterfeit drug detection: A Feasibility Study. *Analytica Chimica Acta*, 549, pp. 151-158.

Rodomonte, A. L., *et al.* (2010). Counterfeit drugs detection by measurement of tablets and secondary packing colour. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 53, pp. 215-220.

Sacré, P., *et al.* (2010). Comparisson and Combination of Spectroscopic Tecniques for the Detection of counterfeit medicines. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 55, pp.445-453.

Senior, K. (2008). Global health-care implications of substandard drugs. *The Lancet*, 8, P.666.

Senior, K. (2008). Combating counterfeit drugs. *The Lancet*, 37, P.1551.

Site oficial do INFARMED. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/IMPrensa/DOSSIER_IMPrensa/DOS_SIERS_Tematicos/Dossier_Imprensa_Investigacao_Medicamentos_Contrafeitos.pdf>. [Consultado em 15/7/2011].

Site oficial da OMS. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/impact/en/>>. [Consultado em 25/6/2011].

Site oficial da OMS. [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/impact/working_groups/en/>. [Consultado em 04/7/2011].

Site oficial da OMS. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/impact/activities/en/>>. [Consultado em 04/7/2011].

Virella, D. (2008). Falsificação de medicamentos. Uma realidade à qual é preciso dar atenção. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 39, pp. 46-50.

World Health Organization. (1999). Counterfeit Drugs- Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs. *Department of Essential Drugs and Other Medicines World Health Organization*, PP. 1-62.