Joana Messias Sousa Melo

Contrafação de Medicamentos: Uma Ameaça Global

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Eugénia Pina e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015

· U C ·

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Joana Messias Sousa Melo

Contrafação de Medicamentos: Uma Ameaça Global

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Eugénia Pina e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015

· U C ·

Universidade de Coimbra

Eu, Joana Messias Sousa Melo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº. 2011115703, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de Setembro de 2015.

_____

(Joana Messias Sousa Melo)

Agradecimentos

No final desta etapa tão importante da minha vida, não posso deixar de agradecer a todos aqueles que a tornaram possível e tão enriquecedora.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os meus professores, que sempre me acompanharam e por todos os conhecimentos transmitidos.

À Professora Doutora Maria Eugénia Pina, expresso o meu agradecimento por ter aceitado e conduzido esta orientação, pela disponibilidade, pela amizade e confiança sempre demonstradas.

Aos meus pais, pelo amor, pelo apoio incondicional e pela força para suportar todas as adversidades.

Aos meus amigos, por todo o apoio e carinho e por todos os momentos partilhados ao longo destes anos.

Índice

Resumo 6

Abstract 7

1. Introdução 8

2. Medicamentos contrafeitos: uma ameaça global? 10

3. Definição de medicamento contrafeito: evolução 11

4. Tipos de contrafação 12

4.1. Condições que favorecem a contrafação à escala mundial 13

4.1.1. Motivação comercial 15

4.1.2. *Parallel trade* na Europa 15

4.1.3. Relutância na divulgação 16

4.1.4. Problemática da contrafação: Países em desenvolvimento vs. Países desenvolvidos 17

4.1.4.1. Portugal 18

4.1.5. Enquadramento legal e regulamentar 20

5. Medidas de segurança do medicamento 20

6. Colaboração Internacional: combate à contrafação e manutenção da saúde pública 22

6.1. Operações PANGEA 23

6.2. *Fight the Fakes* 24

6.3. Compra *online* de medicamentos: perigos de contrafação 24

6.3.1. Campanhas contra contrafação de medicamentos *online* 25

Conclusão 26

Bibliografia 28

Siglas e Abreviaturas

API	Active Pharmaceutical Ingredient
CCP	Container Control Programme
CIMI	Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde
COE	Council of Europe
CPP	Certificate of Pharmaceutical Product
EAASM	European Alliance for Access to Safe Medicines
EC	European Commission
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA	European Medicines Agency's
EMVO	European Medicines Verification Organisation
EPF	European Patients' Forum
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration
FI	Folheto Informativo
FIP	International Pharmaceutical Federation
GDP	Good Distribuition Practices
GIRP	European Association of Pharmaceutical Full-line Wholesalers
GMP	Good Manufacturing Practices
GPP	Good Pharmacy Practices
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufactures & Associations
IFPW	International Federation of Pharmaceutical Wholesalers
IMPACT	International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
INTERPOL	International Criminal Police Organization
IPN	International Policy Network
IPSF	International Pharmaceutical Students' Federation
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
NIRS	Near-infrared spectroscopy
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development
PFIPC	Permanent Forum on International Pharmaceutical Crime

PGEU	Pharmaceutical Group of the European Union
PHRMA	Pharmaceutical Research and Manufactures of America
PSI	The Pharmaceutical Security Institute
SSFFC	Substandard/Spurious/Falsely-labelled/Falsified/Counterfeits
TRIPS	Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime
WCO	World Customs Organization
WHO	World Health Organization

Resumo

A contrafação de medicamentos é um tema em destaque a nível internacional. O aumento deste facto no mercado farmacêutico envolve grupos criminosos altamente organizados, que invadem as linhas de produção e a distribuição farmacêutica de forma intrínseca e silenciosa. A principal consequência é a ameaça da saúde pública a nível global. A falta de consenso na definição de medicamento contrafeito, o impacto económico e a complexidade do mercado farmacêutico, são os principais motivos para a extensão desta situação; contudo, as repercussões mais preocupantes, da presença de medicamentos contrafeitos, são a ameaça e deterioração da saúde pública. As medidas de proteção, quer do medicamento quer do consumidor criam espaço para debate, entre profissionais de saúde, autoridades governamentais e consumidores, em busca de consenso e cooperação internacional contra o fenómeno da contrafação de medicamentos.

Através da revisão de artigos, o objetivo da presente monografia é analisar a incidência da contrafação no mercado farmacêutico, a nível global; os motivos subjacentes à evolução deste fenómeno, os pontos vulneráveis do ciclo do medicamento e os resultados promissores dos principais métodos e campanhas co-operacionais implementadas, com vista a uma melhor compreensão e sensibilização para esta temática.

Palavras Chave: medicamentos contrafeitos; distribuição farmacêutica; autoridades regulamentares; saúde pública; segurança do medicamento.

Abstract

Pharmaceutical counterfeiting is becoming a serious worldwide issue. The growth of pharmaceutical counterfeiting is involving networks of manufacture and distribution that are part of organizing crime. This is leading into a proportional devastating of global public health. The difficulty in agreeing on a definition of counterfeit, the huge profits made by the counterfeiters and the complexity of the market are the main reasons for the extent of the phenomenon. Additionally, the effects of counterfeit products on consumers, health care providers, drugs, manufacturers and governments are an ongoing discussion. Thus, an international cooperation is needed to thwart the spread of counterfeiting.

The aim of this monograph is, therefore, to point out the complexity of medicine counterfeiting, so, that a better understanding can provide solutions to fight more efficiently against this phenomenon. The method was to assess counterfeit reports and papers involving the legitimate supply chain, relevant anti-counterfeit measures, recent outcomes and examples from this global challenge.

Key words: counterfeit drugs; fake medicines; wholesaler drug suppliers; policy makers; public health; medicines safety.

1. Introdução

O objetivo primordial desta monografia é fazer uma análise da problemática da contrafação de medicamentos e avaliar o respetivo impacto nos estádios de desenvolvimento do medicamento e na saúde pública. De acordo com o Art.° 77 do Decreto-Lei n°288/2001, de 10 de Novembro de 2001 – Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, integram no conteúdo do ato farmacêutico as seguintes alíneas: c) Controlo de qualidade dos medicamentos e dos dispositivos médicos em laboratório de controlo de qualidade de medicamentos e dispositivos médicos; d) Armazenamento, conservação e distribuição por grosso dos medicamentos de uso humano e veterinário e dos dispositivos médicos; e i) Acompanhamento, vigilância e controlo da distribuição, dispensa e utilização de medicamentos de uso humano e veterinário e de dispositivos médicos. O cumprimento destes princípios, garante a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos e dos produtos de saúde, prevenindo os riscos decorrentes da sua utilização, confirmando os mais elevados padrões de saúde pública e a defesa dos interesses do consumidor.

A contrafação de medicamentos representa um problema de escala global, sendo o farmacêutico um dos intervenientes ativos no desenvolvimento de estratégias de deteção e combate, entre os agentes envolvidos a nível nacional e internacional.

Nos últimos anos tem-se assistido ao aumento de possibilidade de comercialização de medicamentos, pois além da normal via direta entre fabricante, armazenista, farmácia e consumidor, existem a distribuição paralela, a venda de medicamentos através da Internet ou as cooperações internacionais para ajuda de países desfavorecidos ou que sofreram catástrofes.

A implementação do tratado de Roma, na *European Union* (EU), veio legitimar a livre circulação de pessoas e bens entre os países aderentes, num mercado comum generalizado. Este facto aumentou o desafio do controlo do circuito dos bens comercializados, em particular numa das áreas mais suscetível de ameaça da saúde pública, a dos medicamentos; como consequência tornou-se imperativo a cooperação entre as Autoridades Reguladoras dos vários países com o objetivo de alcançar uma harmonização para o controlo eficiente entre todos os países pertencentes à EU. Assim, o mercado único proporcionou uma "globalização" capitalista, arrastando o medicamento para um mercado global.

A possibilidade de circulação de contrafação em redes ilegais tornando-se um mercado ilícito global é assustadora. Além das diferenças regulamentares, razão que contribui para que existam países mais afetados por esta problemática do que outros, o impacto que a criação de circuito ilícito gera na promoção da saúde pública é aterradora.

Mas qual será a melhor forma para controlar e combater a contrafação de medicamentos? Será que existe um modelo capaz de combater o circuito de contrafação? É discutível e remete para uma observação e comparação de dados, de forma a compreender se esta temática se entrelaçou na grandeza da globalização sendo um verdadeiro risco para todos os seres humanos, consumidores de medicamentos.

Em suma analisar o panorama atual e os modelos de intervenção, sejam eles entre as autoridades reguladoras ou campanhas de promoção para a saúde pública através da sensibilização para a contrafação de medicamentos, terá toda a relevância num contexto interventivo do farmacêutico na cooperação e enriquecimento do grupo de trabalho entre vários profissionais de saúde, entidades políticas e doentes.

2. Medicamentos contrafeitos: uma ameaça global?

Segundo a *Food and Drug Administration* (FDA), 10% dos medicamentos presentes no mercado global são contrafeitos. *The International Policy Network* (IPN), estima que em 2009 sete milhões de pessoas morreram devido à administração de antimaláricos e antituberculosos contrafeitos. De acordo com a *World Health Organization* (WHO) o lucro deste negócio pode exceder 32 biliões de dólares a nível global (1).

De acordo com *The Pharmaceutical Security Institute* (PSI), os incidentes com medicamentos contrafeitos têm aumentado, dramaticamente e os números comprovam a relevância desta problemática; em 2001 foram reportados 196 incidentes ao invés de 2012 com 2018 incidentes reportados (2) e são apontadas as condições de produção e armazenamento dos medicamentos contrafeitos, como fatores que ameaçam a saúde pública (3). Um dos exemplos é a presença de *Active Pharmaceutical Ingredient* (API) em baixa concentração, que contribui para a resistência viral e ausência de resposta num futura administração; se o API, original é substituído os efeitos adversos podem ser graves (3).

Como justificação é apontada a revisão legislativa nos países onde estes casos são reportados; contudo o panorama global ainda será mais assustador, tendo em conta a falta de autoridades fiscalizadoras em alguns países, a inacessibilidade de publicação de dados pelas companhias farmacêuticas e autoridades reguladoras do medicamento (4).

As consequências da existência de medicamentos contrafeitos no ciclo do medicamento são diversas; a WHO aponta o retrocedimento da confiança do doente nos sistemas e profissionais de saúde, espaços autenticados para venda de medicamentos, indústria farmacêutica e nas autoridades regulamentares (5).

As questões descritas corroboram a necessidade de reconhecer o impacto dos medicamentos contrafeitos a nível global, e o esforço mútuo, entre profissionais de saúde e autoridades de regulamentação para a responsabilização e produção de medidas efetivas à respetiva erradicação (5).

Considerar que o impacto dos medicamentos contrafeitos se concentra apenas em países em desenvolvimento, é um equívoco para as autoridades, profissionais de saúde e doentes (6). Conclusões da *European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare* (EDQM) descrevem os medicamentos contrafeitos como um crime farmacêutico global, considerando a sua presença como um fenómeno em rápida evolução. O crescimento exponencial de medicamentos contrafeitos afeta diretamente a saúde pública, sendo necessária uma abordagem multidisciplinar e multissetorial a nível global, independentemente do grau de desenvolvimento de cada país (7).

3. Definição de medicamento contrafeito: evolução

A nível legal, contrafação refere-se à violação da propriedade intelectual (IP) detida pelos donos do *copyright* e patentes. Tal é punível por lei, permitindo proteção legal das companhias farmacêuticas que não sejam produtoras de medicamentos genéricos. Recentemente, foi definida, pela *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* (TRIPS) que a contrafação de uma *trademark* inclui *"any goods, including packaging, bearing without authorization a trademark which is identical to the trademark validly registered in respect of such goods, or which cannot be distinguished in its essential aspects from such a trademark, and which thereby infringes the rights of the owner of the trademark in questions under the law of the country of importation"*(3).

Com o objetivo de compreender e combater os problemas inerentes a medicamentos contrafeitos nos sistemas de distribuição farmacêutica é necessária a existência de uma definição universal de *counterfeit medicine*.

Contudo a definição de medicamento contrafeito tem-se mostrado dinâmica; em 1992, a WHO definiu medicamento contrafeito como "*a medicine which is deliberately and fraudulently mislabelled with respect to identity and/or source*" (4). Atualmente, a definição segundo a WHO é: "*medicines manufactured bellow established standards of quality and therefore dangerous to patients' health and ineffective for the treatment of diseases*" (8).

A contrafação pode ser aplicada em medicamentos de marca ou genéricos podendo conter o *Active Pharmaceutical Ingredient* (API) correto, API incorreto, ausência de API, insuficiente API ou embalagem primária e secundaria incorretas, iludindo quanto à origem e autenticidade do conteúdo (4). A dose incorreta ou presença de substâncias tóxicas podem tornar o medicamento ineficaz ou perigoso para o consumidor (9). São também considerados contrafeitos os medicamentos com prazo de validade expirado, medicamentos adulterados cujo conteúdo está em falsas embalagens primárias ou secundárias (10).

É imperioso distinguir um medicamento contrafeito do original e as Farmacopeias são a ferramenta essencial para averiguar a qualidade do medicamento, comparado com o *standard*. Contudo ainda existem medicamentos genuínos cuja qualidade não está dentro dos limites estabelecidos, designados por *substandard medicines*. Em 2011, a WHO, estabeleceu a coesão de medicamentos contrafeitos com os *substandard medicines* num termo único, *spurious/ falsesely/labeled/ falsified/ counterfeit medicines* (SSFFC) (2). Este termo poderá ter maior significado a nível de saúde pública e alertar para o risco de vida associado à toma destes medicamentos SFFC (3).

A nível Europeu, a Diretiva 2011/62/EU (atualização da Diretiva 2011/83/EC), define medicamento falsificado como qualquer produto farmacêutico, cuja identidade, embalagem,

rotulação, alteração da composição, quer no API ou excipientes seja alterada. Esta Diretiva indica que a fonte pode ser o produtor ou país produtor e detentor da autorização de comercialização. Contudo a definição não inclui defeitos de qualidade não intencionais de forma a não prejudicar os direitos de propriedade intelectual do medicamento (11).

A inexistência de uma definição *standard* de medicamento contrafeito com legislações variáveis entre países, não acompanha a complexidade global do mercado de contrafação de medicamento, potencia o seu crescimento, dificulta o intercâmbio de informação entre países e atrasa o desenvolvimento de estratégias universais para o combate deste problema; no entanto, a principal dificuldade reside na falta de organização legal a nível internacional. Embora existindo acordo entre vários países que a contrafação de medicamentos à escala comercial é um ataque criminoso cujo processo deverá sucumbir em penalizações, pela proposta *Anti-Counterfeiting and Trade Agreement,* não existe legislação universal (3).

4. Tipos de contrafação

Em comparação com os de referência, os medicamentos contrafeitos diferem em qualidade, principalmente quanto ao país de destino.

Com base na Tabela 1, as cópias podem conter APIs iguais ao medicamento original e até na mesma proporção; outros contêm o API errado, normalmente, com estrutura química similar à genuína, ou ausência total deste; como consequência foram observados eventos adversos e encobrimento dos sinais clínicos, sugerindo uma falsa cura; é exemplo a redução da febre com a administração de supostos anti maláricos, que contudo falham no tratamento da doença.

Outras alterações nos medicamentos contrafeitos, podem ser a redução dos excipientes, ou preenchimento com componentes cópia tóxicos; adicionalmente, o embalamento e o folheto informativo (FI), também podem ser alvo de contrafação (3).

É também detetada a venda de medicamentos com prazo de validade expirado ou não aprovados pela agência de medicamentos ocidentais, *European Medicines Agency's* (EMA) ou pela *Food and Drug Administration* (FDA). Em suma, verificam-se várias etapas do ciclo do medicamento suscetíveis à contrafação; desde o fabrico de medicamentos sem cumprirem os padrões de segurança, a condições de armazenamento não conforme, ausência ou má etiquetagem e embalagem de envio incorreta (12).

Tabela 1 - Tipos de contrafação encontrados no mercado. Adaptado de *European Alliance for Access to Safe Medicines* (EAASM), 2007.

Contrafação	Tipos de Contrafação	Características
Medicamento	Ausência de API API errado API correto, dose errada Cópia muito semelhante	Medicamentos de marca em áreas industrializadas Medicamentos genéricos em países em desenvolvimento
APIs	Medicamentos genuínos com prazo de validade expirado Contrafação híbrida API não autorizado API produzido por processo não creditado API produzido por empresas não registadas ou cadeias fraudulentas	Medicamentos vendidos na Internet Suplementos em países desenvolvidos Re-embalamento em embalagem falsificada Medicamentos com composição comprometida
Dispositivo médico	Redução da qualidade do material utilizado Reaproveitamento de dispositivos antigos	
Embalagem	Cópias da embalagem genuína	Ausência de documentação atualizada da produção do medicamento
Documentação	Falsificação dos documentos (certificados de qualidade, estado de importação, etc.)	

4.1 Condições que favorecem a contrafação à escala mundial

A *International Federation of Pharmaceutical & Associations* (IFPMA) e a FDA estimam que 7% e 10% de todos os medicamentos vendidos à escala global são contrafeitos (13) ou falsificados, respetivamente (14).

Segundo dados do PSI, demonstrados na Figura 1, o número de casos reportados de medicamentos contrafeitos tem aumentado (3), o que, pode refletir o acesso à informação e consequente aumento do conhecimento por parte da população em geral e das autoridades legais, desta problemática.

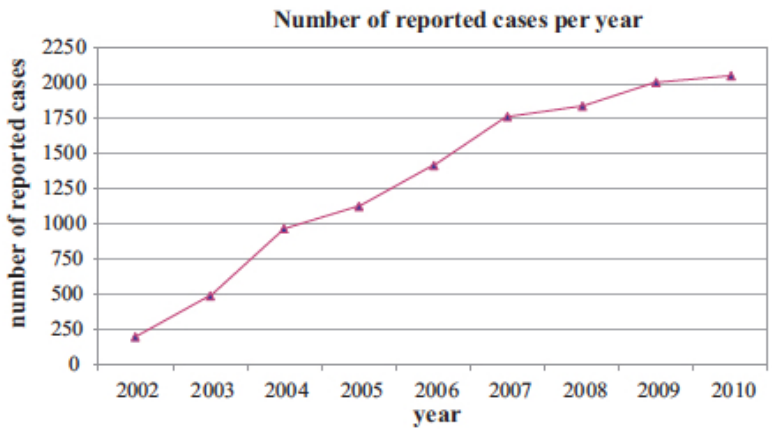

Figura 1 - Aumento dos casos reportados de medicamentos contrafeitos a nível global entre 2002 e ~~a~~ 2010. Adaptado de (PSI), 2014.

Contudo o PSI aponta que este crescimento não é proporcional à escala que o negócio ilegal alcançou, realçando que é alarmante e de escala mundial. A *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD), avaliou casos que corroboram a presença global de medicamentos contrafeitos, da produção até à dispensa e concluiu que o objetivo desta rede é complicar o mercado para que o tráfico não seja detetado. A Figura 2, permite analisar os principais locais de produção de medicamentos contrafeitos e a complexa rede de distribuição a nível global, com base na informação de 5-15% dos relatórios dos estados membros da WHO.

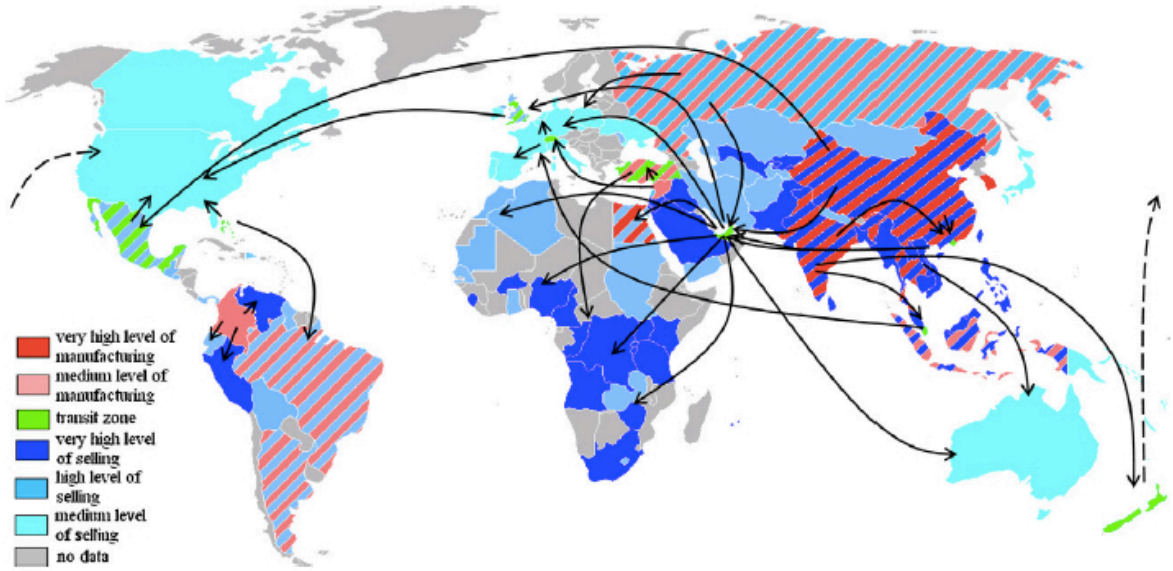

Figura 2 - Distribuição global dos medicamentos contrafeitos e circuito geral da produção (setas pretas). Adaptado da *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD). 2014.

Aparentemente, a produção centra-se na Ásia (Índia e China) e na América Latina; por outro lado, a venda é massiva em África, Ásia e América Latina. A situação é agravada por serem detetadas contrafações na produção, mercado grossista, distribuidores ou locais de dispensa; adicionalmente, a informação disponível depende do local onde os medicamentos foram descobertos, podendo nunca ser detetada a verdadeira origem (3).

4.1.1 Motivação comercial

Além das repercussões na saúde pública e economia os medicamentos contrafeitos, ameaçam tanto a indústria farmacêutica como a sociedade; o descrédito daquela, a redução de lucros, ou a credibilidade do sistema de saúde, são afetados (15).

Ao contrário do tráfico de droga, a contrafação é menos provável de ser detetada. Os medicamentos sendo hipervalorizados pela sociedade e com valor de mercado considerável, fazem com que sejam um alvo importante de contrafação. A redução dos custos de produção associados à investigação e desenvolvimento ou licenciamento são convertidos em bonificação, mesmo que sejam utilizados os mesmos APIs, os níveis de qualidade são sempre muito inferiores. A globalização do mercado financeiro facilitou a exportação ilegal pelo mercado de livre circulação com custos inferiores (3).

São apontados vários motivos para o crescimento deste negócio ilegal, como a falta de legislação específica e deficiente resposta legislativa às medidas já apontadas; a ausência de um quadro internacional legal e elementos colaborantes de determinados governos com este negócio (3).

4.1.2 *Parallel trade* na Europa

Os medicamentos contrafeitos podem ser vendidos a preços baixos em algumas zonas da Europa, sendo posteriormente revendidos a custos mais elevados, existindo vários intermediários que beneficiam com o negócio. Este fenómeno é conhecido como "*pharmaceutical parallel trade*" (16).

A distribuição de medicamentos na Europa é complexa e difícil de seguir, mesmo ignorando a origem das matérias-primas; os medicamentos podem ser manipulados por vinte a trinta intermediários antes de chegar ao consumidor final. A peça fundamental deste sistema é o facto de os medicamentos serem reembalados, com FI escrito na língua do país de destino; é reportado que entram na EU mais de 140 milhões de caixas de medicamentos por ano, sendo o Reino Unido detentor da maior fatia de "*parallel trade*", (70%) (3).

4.1.3 Relutância na divulgação

A multiplicidade de fontes (autoridades nacionais, agências reguladoras, companhias farmacêuticas, entre outras), onde são notificados potenciais casos de medicamentos contrafeitos, dificulta o conhecimento desta problemática (5).

Dados publicados em 2012, pela PSI (Figura 4), apontam os crimes farmacêuticos reportados por cada Continente (17). Observando os números registados, conclui-se que grande parte dos medicamentos contrafeitos em circulação permanece oculta no circuito do medicamento; é exemplo o número extremamente baixo de casos reportados em África; dado, que este é um dos continentes com maior número de vítimas da contrafação de medicamentos, nomeadamente de antimaláricos. O baixo estatuto socioeconómico, a fragilidade da regulamentação e ausência de autoridades capazes são apontadas como as potenciais causas desta tendência (18).

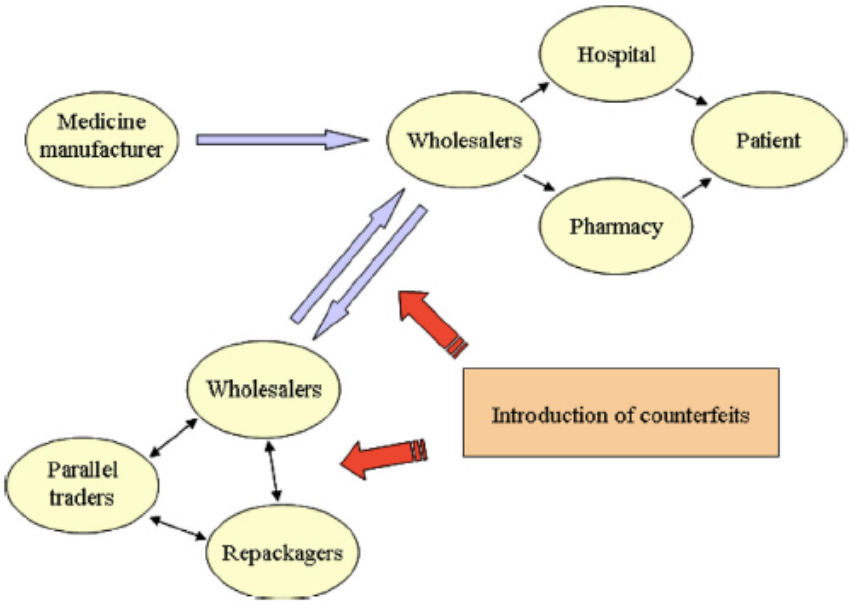

Figura 3 - Complexidade do *parallel pharmaceutical trade* no sistema legal Europeu. Adaptado de EAASM, 2007.

Os governos e a maioria das indústrias farmacêuticas são relutantes quanto à divulgação pública desta realidade (5), que é motivada pelas quebras da credibilidade e confiança por parte dos doentes, ameaçando o valor económico da marca; os medicamentos contrafeitos são mantidos sob o domínio das companhias farmacêuticas ou das agências governamentais (17).

Um estudo realizado em 2013 corrobora esta realidade; setenta companhias farmacêuticas no Reino Unido, questionadas sobre a atitude que um doente deveria tomar quando um dos seus produtos fosse encontrado como contrafeito, apenas 6 das 70

companhias responderam, entre as quais a *Merck Sharp and Dohme,* que recusou a partilha de informação e as restantes afirmaram que se deveria notificar a autoridade local de regulamentação do medicamento.

Esta tendência de secretismo culmina numa falta de comunicação interventiva à sociedade alertando para a escala deste problema. A relutância das indústrias farmacêuticas, armazenistas e distribuidores, em reportar casos de medicamentos contrafeitos, impede as autoridades nacionais de tomar medidas (17). Contudo, algumas companhias farmacêuticas têm alertado profissionais de saúde e agências governamentais. É o caso da *Johnson and Johsnson* que em 1982, preveniu a contrafação do paracetamol, cooperando na investigação criminal independentemente dos custos financeiros ou da quebra de reputação associada; esta tendência manteve-se e, em 2002, a mesma empresa reportou a falsificação de Procrit® (14).

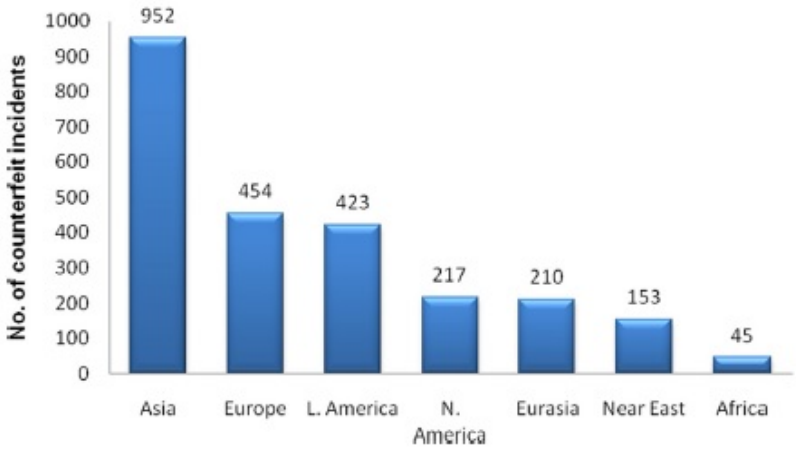

Figura 4 - Número de crimes farmacêuticos por Continente. Adaptado de PSI, 2012.

Este comportamento levantou a questão entre os doentes de que presumivelmente as companhias farmacêuticas não protegiam os seus consumidores. Perante a descoberta de medicamentos falsificados no Reino Unido são apontadas alegações contra companhias por terem cooperado na morte de vários doentes (14).

4.1.4 Problemática da contrafação: Países em desenvolvimento vs. Países desenvolvidos

Nos países em desenvolvimento estima-se que 25% dos medicamentos consumidos são contrafeitos. É verificada maior contrafação entre os antimaláricos, antituberculosos e fármacos utilizados no tratamento de imunodeficiências (3).

Em 2009, foi reportada a morte de 84 crianças na Nigéria devido à administração de analgésicos com dietilenoglicol; em 2001 perto de 3000 Quenianos foram afetados por medicação contrafeita contra o vírus da imunodeficiência humana (1).

Com base numa revisão sistemática de 2013, a partir dos dados divulgados quanto à contrafação de medicamentos, conclui-se que o problema é mais significativo em África e na Ásia. Nestes continentes, apesar da falta de estudos e evidência disponível, a maior percentagem de medicamentos contrafeitos pertence à classe dos antimicrobianos; em 93% dos estudos foi verificada a sob dosagem de API e em 47% a inexistência de API; como consequência é verificado o aumento da resistência microbiana a potenciais fármacos (4).

Por outro lado, não há países desenvolvidos imunes; os medicamentos contrafeitos têm aumentado rapidamente na Europa, entrando intrinsecamente no mercado farmacêutico. Em países desenvolvidos o comércio eletrónico e a globalização abriram caminhos para a fácil circulação e acesso de atividades ilegais; predomina a presença de medicamentos relacionados com "estilo de vida" e estima-se que mais de 50% dos medicamentos à venda através da Internet em *sites,* que ocultam a sua verdadeira localização geográfica, são contrafeitos (12). Em países desenvolvidos são sobretudo alvo de falsificação, os narcóticos, fármacos para a disfunção erétil, perda de peso ou queda de cabelo (3).

O maior risco de exposição a este tipo de medicamentos aumenta quando a compra é *online*. A WHO estima que em 2008 metade dos medicamentos vendidos na internet eram contrafeitos (3). Dados da *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) indicam que em 2013, no Reino Unido, 100000 comprimidos falsificados foram identificadas em 13000 *web-sites* deste país e na cadeia de distribuição farmacêutica. Como justificação apontam a especificidade e detalhe do *design* do medicamento contrafeito, que apenas laboratórios de análises conseguiriam confirmar a sua ilegitimidade (9).

4.1.4.1. Portugal

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. - Infarmed, entre as várias áreas de atividade é responsável pelo licenciamento e inspeção da atividade farmacêutica, supervisão do mercado e promoção do uso racional do medicamento (12).

As atividades no combate à contrafação de medicamentos centram-se na regulamentação, legislação, investigação, criminalização e informação ao público. Quanto à regulamentação e legislação o Infarmed assegura o cumprimento das *Good Manufacturing Practices* (GMP's), as *Good Distribuition Practices* (GDP's) e as *Good Pharmacy Practices* (GPP's) nos produtores, armazenistas e espaços de dispensa (19).

O Infarmed aponta como principais áreas terapêuticas, passíveis de contrafação em Portugal, a impotência sexual, emagrecimento, oncologia, cardiologia e neurologia (12).

Relativamente à investigação desenvolvida, esta é principalmente focada em encomendas realizadas em sítios da Internet não autorizados; é realizada uma análise laboratorial de identificação e doseamento do(s) respetivo API(s) e determinação das impurezas, seguindo-se a comparação cromatográfica com os valores de referência. É também feita uma avaliação de parâmetros relativos à embalagem primária e secundária, e forma farmacêutica.

Dados de uma investigação realizada em julho de 2008, a 85 amostras de medicamentos oriundos da Índia e da China, provenientes de encomendas postais, 79 mostraram-se contrafeitas. É de notar que as embalagens detinham uma aparência credível; contudo o API não correspondia, na maioria dos casos, à composição anunciada na embalagem.

O Infarmed aponta para a não imunidade de Portugal à contrafação e do risco para a saúde pública e indica estratégias de colaboração entre todos os agentes envolvidos a nível nacional e internacional e o reforço da comunicação social alertando que a compra de medicamentos no circuito ilegal representa um risco elevado (19).

Alertas de contrafação em Portugal

De 9 de fevereiro a 20 de agosto de 2015, acompanhei a informação disponibilizada pelo Infarmed, aos profissionais de saúde e cidadãos interessados, nas Circulares Informativas e Alertas de qualidade, relativamente às notificações de medicamentos falsificados. Durante este período foram enviados, pela entidade referida 17 alertas de suspeita ou presença de medicamentos falsificados no ciclo do medicamento nacional.

Entre as circulares publicadas destaco a grande incidência de contrafação em medicamentos utilizados apenas em meio hospitalar (exemplo do Viread®, 245 mg, comprimido revestido por película; Herceptin®, pó para concentrado para solução para perfusão, 150mg;) fornecidos por distribuidores não autorizados, devendo por isso ser considerados como contrafeitos.

Face às Circulares Informativas do Infarmed, as entidades que estejam na posse de quaisquer dos lotes dos medicamentos referidos não devem proceder à sua venda, dispensa ou administração; devendo comunicar de imediato ao Infarmed, através do contacto do Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI), para se proceder à sua recolha (37).

4.1.5. Enquadramento legal e regulamentar

Em 2011 a EU teve a primeira convenção para aferir uma ação internacional que limitasse a presença de medicamentos contrafeitos, que foi desencadeada pelo interesse de alguns membros quanto a esta problemática, assinando no *Council of Europe's* a convenção *Medicrime*. As conclusões apontadas remetem para a proteção da saúde pública ao invés da propriedade intelectual do medicamento, mencionando que esta já se encontra protegida pela legislação existente. Contudo foram apontados como pontos a considerar como ato criminal de manufatura, distribuição, dispensa ou tráfego de medicamentos contrafeitos: falsificação de documentos, produção ou distribuição de medicamentos sem autorização e venda destes sem cumprirem todos os *standards*. A posição da *European Patients' Forum* (EPF), focou a necessidade de medidas protetoras quanto à segurança e efetividade dos medicamentos disponíveis, face ao aumento de medicamentos contrafeitos na EU. Para tal, apontou o papel preponderante das organizações na educação dos doentes e vigilância das atividades. Doze estados membros comprometeram-se a adotar estas medidas, entre eles, Portugal, estando inerente uma cooperação internacional (20).

Um procedimento legislativo internacional é ainda uma utopia; verifica-se a tendência para cooperações e criação de grupos de trabalho com o objetivo de colmatar a ineficácia governamental e a divergência de interesses. Tal afirmação é corroborada pela tríada co-operacional da *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC) -WHO-INTERPOL, que entre várias áreas de foco, tem o desenvolvimento regulamentar, legal e político no combate de medicamentos contrafeitos. Nesta área o principal objetivo é o de criar e implementar *Guidelines* harmonizadas nas contrapartidas da ilegalidade dos medicamentos contrafeitos; e atividades harmonizadas de farmacovigilância a nível nacional, potenciando o combate global do crime e reduzindo o perigo associado (21).

5. Medidas de segurança do medicamento

A depreciação da qualidade dos medicamentos contrafeitos, além de abrir espaço à discussão quanto ao impacto na segurança para o consumidor e manutenção da propriedade intelectual das companhias farmacêuticas; origina um debate sobre quais as medidas concretas e plausíveis a implementar para a proteção do medicamento, principalmente porque ainda não existem *guidelines* internacionais para os critérios a investigar (22).

Várias metodologias de deteção de medicamentos contrafeitos têm sido reportadas. A verificação primária foca-se na comparação entre o medicamento autêntico e o medicamento dúbio; são analisadas diferenças, em detalhe, na embalagem secundária e

primária, FI, presença de hologramas de segurança, padrões de impressão na embalagem, tamanho, cor e ilustrações específicas (23). Técnicas analíticas, como a espectroscopia Raman, *Near-infrared spectroscopy* (NIRS) e cromatográficas, são referenciadas como preferíveis para deteção de medicamentos contrafeitos pois são rápidas, com necessidade de pouca amostra e permitem identificar diferenças na composição dos medicamentos (24).

Em 2012, sob a suspeita do crescimento da contrafação do Viagra®, a Pfizer Inc., analisou 22 *websites* nos Estados Unidos da América, líderes de venda deste medicamento; 83% das amostras adquiridas eram contrafeitas, concluindo-se que 36 milhões de consumidores poderão ter estado potencialmente expostos (25). As medidas de proteção da autenticidade do Viagra®, são um exemplo pertinente para a deteção de contrafação; alta tecnologia no processo de *coating*, gera padrões distintos quando analisados por *Video Spectral Comparator* (VSC) (23); uma relação na composição química do API e excipientes como a homogeneidade, inerente ao processo de produção, passível de análise por NIRS e por FTIR, complementam o processo (26).

As novas tecnologias no processo de embalamento do medicamento têm-se mostrado cruciais na manutenção da segurança do medicamento, reduzindo potenciais contrafações. *Smart packing* é um conceito em evolução que além do *design* específico, das propriedades de barreira dos materiais utilizados à humidade, radiação UV e dióxido de carbono, poderão impedir o consumo de medicamentos contrafeitos através da comparação dos dados do fornecedor com os dados determinados pelo consumidor. O objetivo do *Smart Packing* é manter as informações vitais do medicamento, ou seja, garantir a qualidade e autenticidade durante todo o percurso do medicamento, reduzindo o comércio ilegal e manutenção da saúde pública (33).

Com o objetivo de uniformizar as medidas operativas de segurança dos medicamentos, a *European Commission* (EC) publicou o *Delegated Act*.; este documento define os requisitos para o sistema de verificação da autenticidade dos medicamentos, a aplicar nos países da EU até 2018. Os pontos-chave do *Delegated Act* são: existência de um identificador único, com todas as informações relativas a este, em todas as embalagens produzidas na EU na forma de código de barras 2D; uma verificação *end-to-end* através do identificador único em toda a cadeia do medicamento; uma verificação operada pelos *stakeholders* (*European Medicines Verification Organisation* (EMVO), *European Federation of Pharmaceutical Industries* (EFPIA), *European Association of Pharmaceutical Full-line Wholesalers* (GIRP) e *Pharmaceutical Group of the European Union* (PGEU) e supervisionada pelas autoridades nacionais; flexibilidade para verificação da autenticidade por instituições de saúde, por exemplo farmácias hospitalares, previamente autorizadas (34).

6. Colaboração Internacional: combate à contrafação e manutenção da saúde pública

O debate da temática de medicamentos contrafeitos apenas foi iniciado em 1985 pela conferência da WHO em Nairobi (22). Em 2006 foi criada a *International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce* (IMPACT), uma força de 193 estados membros e organizações, como a Interpol, de forma a assegurar os direitos dos proprietários lesados (3). A nível internacional são inúmeros os esforços de colaboração, exemplificados pela *International Federation of Pharmaceutical Manufactures & Associations* (IFPMA), que reitera o papel ativo das indústrias farmacêuticas sobre esta temática e pela PSI, estabelecida em 2002 pelas catorze maiores companhias farmacêuticas; atualmente a PSI detém vinte e dois membros, unindo esforços com a IFPMA (15).

Em 2005 a WHO, considerando a necessidade de desenvolver um sistema que permita aos estados membro e organizações parceiras, o combate de medicamentos contrafeitos, elaborou o *Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products.* Este documento visa assegurar a qualidade dos medicamentos importados, através de medidas administrativas padronizadas, que averiguam o estado regulamentar do produto do país para onde este está a ser exportado, com posterior emissão do *Certificate for a Pharmaceutical Product* (CPP) (15). O CPP tem como objetivo certificar a licença para produção e distribuição de produtos farmacêuticos pela entidade exportadora (27).

Na EU o *Council of Europe* (COE), foi responsável pela formação da convenção direcionada para o combate de medicamentos e produtos farmacêuticos contrafeitos, *Medicrime*; esta, rege-se pela *European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare* (EDQM), cujos projetos visam detetar os medicamentos contrafeitos, através da formação de agências reguladoras do medicamento, num trabalho colaborativo com a polícia e utilizadores (28).

A EMA detêm um grupo especializado em medicamentos contrafeitos, parte do *Comitte of Experts on Pharmaceutical Questions* que, em 2004 desenvolveu um formulário como ferramenta para partilhar e transmitir informação pertinente sobre medicamentos contrafeitos entre as entidades relevantes (15).

São várias as divergências de interesses entre *task forces*, relativamente à proteção do medicamento e proteção do consumidor; é exemplo da IMPACT que tem como linha de trabalho assegurar os direitos dos proprietários lesados e a WHO com missão de manutenção e promoção da saúde pública (22). O *Permanent Forum on International Pharmaceutical Crime* (PFIPC), foi criado com o objetivo de proteger a saúde pública contra o crime farmacêutico, através da troca de informação e ideias, de forma a desenvolver

cooperação entre vários países, o que tem permitido normalizar as medidas das agências nacionais na legislação e regulamentação do medicamento e simultaneamente, proteger os cidadãos (28).

Em alguns países foram criadas instituições nacionais responsáveis pelo combate da contrafação, como a *German Pharma Health Fund* que teve a iniciativa de aliar companhias farmacêuticas alemãs e Faculdades de Farmácia, no desenvolvimento de métodos químicos e físicos para identificar medicamentos contrafeitos ou *substandard medicines* (15). Outro exemplo é a *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* no Reino Unido, instituição com autoridade legal para intensificar a vigilância e combate aos medicamentos contrafeitos e com o objetivo de alertar os cidadãos para a existência desta problemática (3).

6.1. Operações PANGEA

A operação PANGEA surgiu devido à necessidade de proteger o cidadão contra os perigos inerentes ao tráfego de medicamentos; esta operação, organizada pela Interpol, teve a edição PANGEA I em 2008 com a cooperação da PFIPC, envolvendo 10 países, entre eles o Reino Unido, Alemanha, Austrália e EUA e permitindo a identificação de mais de mil redes de contrafação de medicamentos (29).

A nível internacional a operação coordenada pela Interpol e pela *World Customs Organization* (WCO), no combate ao mercado de medicamentos contrafeitos *online*, PANGEA V, detetou 18 000 sites ilegais de venda de medicamentos em 100 países, num valor de 8 milhões de euros. Para além destes números, foi também detetada a presença de informação incompleta ou alterada dos efeitos adversos que lograva os consumidores quanto à decisão de toma (30).

A mais recente operação internacional foi a PANGEA VIII entre 9 e 16 de junho de 2015 que envolveu 115 países; esta operação dedicou-se ao combate e alerta dos perigos associados à compra de medicamentos contrafeitos *online*. Foram apreendidos em todo o mundo 20709886 unidades de medicamentos contrafeitos, potencialmente letais, num valor estimado de 71.949.800 euros que motivaram 429 investigações, a suspensão de mais de 365 anúncios de produtos farmacêuticos ilícitos e o encerramento de 2412 *websites* (9).

Em Portugal o Infarmed e a Guarda Nacional Republicana (GNR), em operação conjunta controlaram 9140 encomendas, das quais 1051 foram apreendidas. Como resultados da operação PANGEA VIII em Portugal é de salientar a apreensão de 18381 unidades de medicamentos contrafeitos num valor de 40.135 euros, impedidos de entrar no circuito nacional do medicamento (32).

6.2. *Fight the Fakes*

A *International Pharmaceutical Federation* (FIP), sendo a organização representativa dos farmacêuticos a nível global, tem um papel ativo no desenvolvimento de várias atividades para aumentar o conhecimento entre os farmacêuticos quanto à contrafação de medicamentos. É de destacar a constante cooperação com a WHO, *Word Health Professions Alliance* (WHPA), IFPMA e Interpol, no lançamento da campanha *Fight the Fakes* (31).

A campanha *Fight the Fakes* evoluiu, com a adesão de várias organizações não-governamentais; entre elas a *International Federation of Pharmaceutical Wholesalers* (IFPW) e *International Pharmaceutical Students' Federation* (IPSF), cujo principal objetivo é criar uma plataforma global de forma a proteger os cidadãos da contrafação de medicamentos através de ações partilhadas com a população (9); esta campanha tem permitido a promoção ao acesso e uso responsável do medicamento, e legitima as ações de mudança comportamental do consumidor ao demonstrar os perigos inerentes à compra de medicamentos *online* ou em locais de potencial venda ilícita (32).

6.3. Compra *online* de medicamentos: perigos de contrafação

O mercado dos medicamentos contrafeitos *online* é particularmente complexo devido aos pequenos detalhes que dificultam a deteção da ilegalidade. O perigo é deveras elevado, face às vantagens que os consumidores procuram como o fácil e rápido acesso, confidencialidade e baixos preços (33).

Em 2011, a FDA registou que 24% dos consumidores que pesquisam na internet, sobre a segurança e eficácia dos medicamentos modificam a decisão de adesão à terapêutica com base nas reações adversas apresentadas; contudo, quando comparado com a pesquisa das mesmas informações em *sites* de venda *online* de medicamentos, a decisão de compra e administração não é tão afetada. De forma a reduzir o perigo de compra de potenciais medicamentos contrafeitos *online*, a FDA criou o *Voluntary Reporting Form*, formulário direcionado para profissionais de saúde e consumidores, permitindo averiguar se os efeitos adversos reportados nos *sites* estão de acordo com a informação de segurança de determinado medicamento (30).

Relativamente à distribuição de medicamentos contrafeitos *online*, é definido como um labirinto ilícito, que persuade o consumidor para a legitimidade dos produtos apresentados.

A *National Association of Boards of Pharmacy*, dos EUA, em 2012, reportou que 97% das 10065 farmácias *online* não detinham base legal; acrescenta também no seu relatório que é difícil encontrar a origem ou o ponto da cadeia em que o medicamento contrafeito foi

introduzido; esta dificuldade tem por base a transcendência das barreiras geográficas e jurídicas no comércio *online* (17).

A WHO, EMA e FDA apontam que a venda de medicamentos não adequados à condição clinica do utente; a não proteção de dados pessoais e a falta de qualidade dos produtos vendidos são os principais perigos da compra de medicamentos através da Internet (12).

6.3.1. Campanhas contra contrafação de medicamentos *online*

A FDA, em 2012, lançou a campanha BeSafeRx, com o objetivo de educar os consumidores para a existência de falsas farmácias *online* com dúbia qualidade e veracidade dos medicamentos aí vendidos. O cerne da campanha remete para o conhecimento dos riscos inerentes à compra, o conhecimento dos sinais (como descontos ou preços demasiado baixos) e da autenticidade da farmácia *online* (17).

Em Portugal têm sido avançadas várias campanhas, que promovem a compra de medicamentos nas farmácias, em detrimento da compra *online*. O projeto europeu *Fakeshare* é um dos exemplos de cooperação do Infarmed no debate para o desenvolvimento de atividades no âmbito de proteção da saúde dos cidadãos contra os riscos associados à comercialização ilegal de medicamentos na internet. O mais recente debate ocorreu em maio do corrente ano com as autoridades nacionais italianas e espanholas. Este, centrou-se na informação direcionada aos consumidores através da implementação de questionários com o objetivo de analisar como os fatores psicológicos afetam a compra de medicamento *online* (35). Este estudo permitiu verificar que em Portugal 84% dos inquiridos estão conscientes da possibilidade de compra de medicamentos *online*, contudo apenas 25% reconhece a existência de riscos desta compra. É ainda relevante apontar que o conhecimento sobre iniciativas de prevenção e informação da contrafação de medicamentos é baixa (cerca de 20-25%) em todos os países envolvidos no projeto (36).

Conclusão

A globalização abriu caminhos à fácil circulação e acesso de produtos farmacêuticos, mas também permitiu a expansão das atividades ilegais relacionadas. O comércio internacional de princípios ativos, livre circulação de produtos, re-embalagem e re-etiquetagem de medicamentos entrando na cadeia de distribuição, venda de medicamentos através da Internet, são apenas alguns exemplos das condições que favorecem o fenómeno da contrafação de medicamentos. Assim, a venda de medicamentos demonstra ser um negócio rentável e suscetível a falsificações. Quando há uma crescente deterioração das condições económicas e estado de saúde da população, o espaço para atividades ilícitas representa uma oportunidade, para a contrafação com obtenção de lucro fácil.

A dimensão das repercussões do problema da contrafação de medicamentos está em constante revisão; o mesmo é observado para os fatores que facilitam o fenómeno ou os mecanismos de controlo institucional e legal desenvolvidos, mas a resposta eficaz para este problema continua incerta.

Durante a presente monografia foi feita a referência ao trabalho de cooperação entre as entidades relevantes como a chave para a resolução deste problema complexo; contudo, mais que alcançar um ponto de cooperação internacional será impreterível que este trabalho seja focado na manutenção da saúde pública. Existe uma dualidade na vertente economicista entre as medidas de deteção de contrafação à escala de produção e distribuição, com a quebra de confiança não só do produto mas da empresa ou mesmo dos profissionais de saúde. O medicamento tem implícito um forte elo de confiança com o consumidor, o prescritor, o dispersor e o produtor. A contrafação de medicamentos, ao colocar em causa este vínculo ameaça a engrenagem economicista mas também a saúde pública. A questão é: para combater a presença global de medicamentos contrafeitos onde nos devemos focar?

Além de autoridades que monitorizem a implementação da legislação, padrões de qualidade e as GMP's, GDP's em todos os Estados Membros, é necessário estabelecer os requisitos gerais para a implementação, minimizando pontas soltas para a entrada de contrafações no ciclo do medicamento. Deste modo, para que as redes de contrafação não tirem vantagem dos países onde a regulamentação é escassa ou ineficaz, considero que a cooperação internacional com vista a implementar medidas legislativas universais possa limitar a sua entrada no circuito do medicamento. Por outro lado, a informação direcionada aos profissionais de saúde, doentes e consumidores ainda não é a suficiente, pois, cai na ambiguidade, começando agora a observar-se o desenvolvimento de campanhas de esclarecimento de responsabilidades e de divulgação da contrafação de medicamentos como um crime.

Ministérios da saúde, entidades regulamentadores do medicamento, associações de profissionais de saúde e organizações não-governamentais têm-se destacado como intervenientes ativos nos últimos anos. O principal foco é a manutenção da saúde pública, existindo campanhas de consciencialização para a compra segura de medicamentos através da Internet.

A presença de medicamentos contrafeitos no circuito do medicamento demonstra ser transversal a todos os países e tem de ser reconhecida como uma ameaça global e complexa. A informação e a prudência são atualmente as melhores armas para evitar a deterioração da saúde pública e os elementos chave para a resolução deste crime são o trabalho colaborativo entre as partes relevantes – entidades políticas, profissionais de saúde e doentes, a partir das associações que os representam.

Bibliografia

1. Fight the Fakes. 114(6):114. [Acedido a 21 de Abril de 2015] Disponível na Internet: www.fightthefakes.org

2. BATE R, JENSEN P, HESS K, MOONEY L, MILLIGAN J. - **Substandard and falsified anti-tuberculosis drugs: A preliminary field analysis**. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(3):308–11.

3. DÉGARDIN K, ROGGO Y, MARGOT P. - **Understanding and fighting the medicine counterfeit market**. J Pharm Biomed Anal. Elsevier B.V.; 2014;87:167–75.

4. ALMUZAINI T, CHOONARA I, SAMMONS H. - **Substandard and counterfeit medicines: a systematic review of the literature**. BMJ. 2013;3(8):e002923.

5. LANCET T. - **Counterfeit drugs: A growing global threat**. Lancet. Elsevier Ltd; 2012;379(9817):685.

6. NEWTON PN, GREEN MD, FERNÁNDEZ FM, DAY NP, WHITE NJ. - **Counterfeit anti-infective drugs**. Lancet Infect Dis. 2006;6(9):602–13.

7. EDQM. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare - **Committee of experts on minimising public health risks posed by counterfeiting of medical products and related crimes**. 2008.

8. MACKEY TK, LIANG B A., YORK P, KUBIC T. - **Counterfeit Drug Penetration into Global Legitimate Medicine Supply Chains: A Global Assessment**. Am J Trop Med Hyg. 2015.

9. Fake medicines : a global threat. 2015;21(8):2015.

10. HELLSTROM WJG. - **The Growing Concerns Regarding Counterfeit Medications**. J Sex Med. 2011;8(1):1–3.

11. HALL S, GADDIS CA. BUCKMAN - Federal Preemption of State Fraud-on-the-FDA Statutes. 2014.

12. VIRELLA D. - **Falsificação de medicamentos: Uma realidade à qual é preciso dar atenção**. Ácta Periatr. 2008;39(1):46–50.

13. DEISINGH AK. - **Pharmaceutical counterfeiting. Analyst**. 2005;130(3):271–9.

14. FORUM P. - **The Global Threat of Counterfeit Drugs: Why Industry and Governments Must Communicate the Dangers**. PLoS Med. 2005;2(4):100–6.

15. WERTHEIMER AI, NORRIS J. - **Safeguarding against substandard/counterfeit drugs: Mitigating a macroeconomic pandemic**. Res Soc Adm Pharm. Elsevier Inc; 2009;5(1):4–16.

16. European Union - **Active pharmaceutical ingredients into the European Union**, 2013.

17. CHAUDHRY PE, STUMPF S A. - **The challenge of curbing counterfeit prescription drug growth: Preventing the perfect storm**. Bus Horiz. "Kelley School of Business, Indiana University"; 2013;56(2):189–97.

18. KARUNAMOORTHI K. - **The counterfeit anti-malarial is a crime against humanity : a systematic review of the scientific evidence**. 2014;13(1):1–13.

19. PORTUGAL. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. - Contrafacção de Medicamentos, 2015.

20. WATSON R. - **Governments pledge to clamp down on counterfeit drugs**. Bmj. 2011; 343.

21. MACKEY TK, LIANG B A. - **Pharmaceutical digital marketing and governance: illicit actors and challenges to global patient safety and public health**. Global Health. Globalization and Health; 2013; 9(1):45.

22. SEEAR M. - **The need for coordinated action against falsified and substandard medicines**. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(3):286.

23. JUNG CR, ORTIZ RS, LIMBERGER R, MAYORGA P. - **A new methodology for detection of counterfeit Viagra I and Cialis I tablets by image processing and statistical analysis**. 2012; 216:92–6.

24. DECONINCK E, SACRÉ P, COURSELLE P, BEER J DE. - **Chromatography in the detection and characterisation of illegal pharmaceutical preparations**. 2013;(10):1–61.

25. CAMPBELL N, CLARK JP, STECHER VJ, GOLDSTEIN I. - **Internet-Ordered Viagra (Sildenafil Citrate) Is Rarely Genuine**. J Sex Med. 2012;9(11):2943–51.

26. SACRÉ PY, DECONINCK E, DE BEER T, COURSELLE P, VANCAUWENBERGHE R, CHIAP P. - **Comparison and combination of spectroscopic techniques for the detection of counterfeit medicines**. J Pharm Biomed Anal. 2010;53(3):445–53.

27. SERIES TR, QUALITY M, PROGRAMME A. - **WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products moving in International commerce: Questions and answers**. 2010;48(953):47–8.

28. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - **Falsified Medical Products Strategy 2012-2015** Medicines. Med Healthc Prod Regul Agency. 2015;1–41.

29. SIVA N. - **Tackling the booming trade in counterfeit drugs**. Lancet. Elsevier Ltd; 2010;376(9754):1725–6.

30. MASONI M, GUELFI MR, CONTI A, GENSINI GF. - **Pharmacovigilance and use of online health information**. Trends Pharmacol Sci. Elsevier Ltd; 2013;34(7):357–8.

31. BOX PO. - **FIP and IFPMA, The Threat of False Friends**. 2012.

32. FIP. - FIP statement of policy on counterfeit medicines. 2003;4.

33. LIANG B A., MACKEY TK, LOVETT KM. - **Illegal "no prescription" internet access to narrow therapeutic index drugs**. Clin Ther. Elsevier Inc.; 2013;35(5):694–700.

34. European Commission - Notification Detail, **Falsified Medicines Directive Delegated Act.** [Acedido a 17 de Agosto de 2015] Disponível na Internet: http://goo.gl/lUmtRA

35. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. - Infarmed Notícias Número 54, **Compra ilegal de meciamentos pela internet,** Maio 2015 (7).

36. Prevention of and Fight against Crime Programme of the European Union - **Fakeshare Project.** [Acedido a 17 de Agosto de 2015] Disponível na Internet: http://www.fakeshare.eu/pt/docs/399

37. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. - **Alertas de Qualidade,** Medicamentos Falsificados. [Acedido a 20 de Agosto de 2015] Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS