

Não há almoços grátis:

ou as relações entre os médicos e a indústria farmacêutica

Introdução

Sobretudo a partir da segunda metade do século XX a medicina evoluiu de um modo extraordinário, muito mais do que tinha evoluído durante toda a história anterior da humanidade. Essa evolução fez-se em grande parte através do desenvolvimento de fármacos verdadeiramente eficazes no tratamento de várias doenças. A maioria desses fármacos resultou da investigação e desenvolvimento produzidos pelas companhias farmacêuticas. Portanto, muitos dos avanços da medicina se devem à indústria farmacêutica. No entanto, esta história não tem só um lado positivo, porque ao lado de alguns produtos inovadores que constituíram avanços importantes, há outros que são apenas pequenas modificações de fármacos já comercializados, mas cujos preços têm contribuído para o aumento rápido dos custos com a saúde. Outros, fármacos *me-too*, são fármacos de classes já existentes que demonstram muito pouca ou nenhuma diferença em eficácia e segurança relativamente aos já existentes, para os quais as companhias farmacêuticas tentam criar um espaço no mercado com um *marketing* competitivo [1]. Há ainda outros, que embora inovadores, não produzem um efeito que justifique o seu preço, por vezes exorbitante, como no caso de fármacos antineoplásicos [2].

Os médicos são os elementos que servem de ligação entre a indústria e os doentes. As suas decisões quanto aos fármacos a prescrever devem ser racionais e defender os interesses dos doentes, nomeadamente a nível dos custos. Neste aspecto as decisões afectam, além dos doentes, a sociedade em geral. Os produtos farmacêuticos não são como qualquer outro tipo de produtos em que o comprador tem escolha. Os doentes, em geral, não têm capacidade de julgar se as prescrições são apropriadas e se têm uma boa relação preço eficácia. De facto, os doentes têm de confiar, e geralmente confiam, no médico que lhes prescreve os medicamentos.

Tradicionalmente, tem havido relações estreitas entre a indústria farmacêutica e os médicos. Essas relações traduzem-se na entrega de material informativo, sobre os fármacos que cada empresa produz e/ou vende, que vai desde brochuras a artigos científicos. Há ainda pequenos objectos com o nome de um medicamento, como esferográficas, blocos de notas, etc. O fornecimento de amostras de medicamentos, que em tempos era prática corrente, está actualmente em desuso, pelo menos em Portugal. As empresas organizam sessões promocionais, em que um palestrante é convidado para apresentar ou promover um produto, a que se segue muitas vezes um jantar para todos os participantes. Há ainda o financiamento de viagens, estadias e inscrições em congressos em Portugal e no estrangeiro. O contacto da indústria farmacêutica não se limita aos médicos, inclui também os estudantes de medicina, embora em Portugal essa prática seja aparentemente limitada.

A indústria farmacêutica relaciona-se ainda com os médicos financiando largamente a investigação em medicina. O relacionamento com os médicos não é apenas a nível individual. Relaciona-se também com as organizações a que os médicos pertencem e com aquelas para quem trabalham [3]. Financia congressos e outros eventos e patrocina reuniões de organizações médicas. Nos EUA, 59% dos autores de directrizes clínicas apoiadas por muitas organizações profissionais têm relações financeiras com empresas cujos fármacos podem ser afectados por essas directrizes [3].

A indústria farmacêutica expende quantias avultadas nas actividades de promoção dos seus produtos através dos meios descritos. Nos Estados Unidos, em 2015, a indústria farmacêutica gastou cerca de 20,4 mil milhões de dólares em *marketing* directo, isto é, com o contacto dos representantes da indústria com os médicos [1]. Outro aspecto, é o pagamento a *leaders* de opinião, para fazerem palestras em que um fármaco é promovido, que se traduz num gasto de 15 a 25% do orçamento para *marketing* das grandes farmacêuticas [1]. Um ponto a reflectir será também sobre as razões que levam a indústria farmacêutica a despende tais quantias.

O problema que se põe nas relações que se descrevem acima e que são, aliás, bem conhecidas, é o de saber se envolvem problemas éticos por provocarem, eventualmente, enviesamento na prescrição e, desse modo, prejudicarem os doentes, em termos da sua saúde ou financeiramente, e a sociedade em geral por aumentarem as despesas com os medicamentos.

Há um conflito de interesses quando o interesse primário do médico, a nível ético e profissional, colide com os de tirar vantagens, de vária ordem, da relação com a indústria farmacêutica, como viagens para congressos, por exemplo. Nestas circunstâncias, as prescrições poderiam não ser independentes, mas enviesadas, tendendo os médicos a prescrever os fármacos da empresa que os promove, ainda que possa não ser a melhor opção, em termos das suas indicações e/ou do seu preço. O interesse principal de uma companhia farmacêutica é maximizar as vendas dos seus produtos [4], não devendo os médicos partilhar esse objectivo. No entanto, os médicos são o principal veículo para as vendas.

Os interesses da indústria farmacêutica

As companhias farmacêuticas transnacionais estabelecem programas de investigação de novos fármacos que custavam, segundo uma publicação de 2002, cerca de 800 milhões de dólares por cada fármaco que entra no mercado [5]. Num estudo mais recente [6], a mediana do investimento em investigação e desenvolvimento realizado para levar um novo fármaco ao mercado, entre 2009 e 2018, foi de 985 milhões de dólares e a média foi de 1336 milhões de dólares; os resultados incluíam os custos dos fármacos falhados. As estimativas diferiram com as áreas terapêuticas, com os custos do desenvolvimento de fármacos para o cancro os mais altos [6]. Outro estudo estimou um custo muito maior de 2870 milhões de dólares [7]. Estes números representam um enorme aumento dos custos que em 1975 era de 318 milhões de dólares.

A taxa de sucessos é baixa e os programas demoram a completar-se cerca de 10 a 12 anos [5,8]. Embora em alguns casos esse tempo seja mais curto. Uma parte substancial do custo é constituída

pelo lucro perdido que poderia ter sido obtido se as companhias investissem os seus proventos em vez de produzirem novos fármacos [5]. Daquele montante, menos de 25% é gasto na produção dos fármacos [8]. Mais de 30% dos proventos da indústria farmacêutica são gastos em *marketing* [3].

Portanto, apenas uma pequena parte do preço de um fármaco resulta dos custos de produção. O valor atribuído à propriedade intelectual é grande e controverso [5]. Nos países desenvolvidos um novo fármaco é geralmente vendido a um preço 30 vezes, ou mais, superior ao custo de produção [9]. Efectivamente, os custos dos fármacos tornaram-se um dos elementos mais importantes nas despesas dos sistemas públicos de saúde. O preço é justificado pelos custos da investigação, mas com os dados atrás apresentados pode concluir-se que os custos de publicidade e de promoção excedem em muito os custos de investigação [9]. Além disso, a investigação da indústria geralmente beneficia de apoio público quer com redução de impostos quer em subsídios públicos directos [9].

Muita da evolução a nível farmacológico teve lugar antes de 1975 [10], embora depois disso se tenham dado também avanços importantes. De facto, a indústria promove muitas vezes fármacos que são apresentados como novidades, mas que são semelhantes a outros já existentes ou que têm vantagens em situações muito específicas [11]. Estes novos fármacos são, geralmente, mais caros do que os já existentes. Entre 1989 e 2000 a Food and Drug Administration aprovou 1035 novas aplicações de fármacos, das quais 361 (35%) eram novas moléculas e 674 (65%) continham substâncias activas existentes noutros produtos já comercializados [10]. Acontece também que com o tempo, são as novas aplicações de produtos já existentes que mais têm aumentado, enquanto a percentagem de produtos inovadores tem diminuído. O aumento do custo dos fármacos deve-se principalmente a estas alterações a fármacos já conhecidos [10]. Quando os fármacos se aproximam do fim do período de protecção fornecido pelas patentes, as empresas podem modificá-los e assim obter um novo período de exclusividade para a nova forma. Este processo é muito mais barato e menos arriscado do que desenvolver uma molécula nova. Estas novas formas podem até ter

vantagens em termos de dosagem, de via de administração ou outras, mas o seu preço pode ser um problema.

Portanto, o objectivo principal da indústria farmacêutica, como o da indústria em geral, é o lucro. E este é sem dúvida um objectivo legítimo. Este facto não deve ser esquecido, pelo que esperarmos da indústria farmacêutica o que ela não é de facto é um erro com consequências difíceis de quantificar, para a saúde, para a economia das famílias e para o erário público. Não significa isto que a indústria farmacêutica não tenha um efeito benéfico, a meu ver indiscutível, a nível do desenvolvimento de fármacos úteis e da criação de riqueza através da sua actividade industrial e comercial. Mas isso tem um preço.

A indústria farmacêutica como fonte de informação

Durante a fase de desenvolvimento de um novo fármaco só uma pequena parte da informação gerada é tornada pública e quando o é, muitas vezes é difícil ligá-la ao fármaco porque este é designado por um número de código e não pelo nome que virá a ter. Na fase de lançamento do fármaco, é importante para a sua promoção que apareçam artigos em revistas científicas de prestígio que mostrem as suas vantagens.

Na fase de lançamento dos novos medicamentos a única informação disponível, para a maioria dos médicos, é a fornecida pela indústria, oralmente através dos contactos dos seus representantes e pelo fornecimento de informação escrita. Esta informação visa promover os interesses da indústria pelo que é geralmente enviesada. Depois o nome do medicamento nas esferográficas, blocos, calendários, etc., encarrega-se de constantemente os lembrar aos médicos. De facto, a informação geralmente não aparece na altura do lançamento dos novos fármacos nas revistas médicas de grande divulgação, aparecendo em revistas muito especializadas e, portanto, de acesso muito restrito [11].

Num estudo epidemiológico de ensaios clínicos randomizados, farmacológicos e não-farmacológicos, publicados no British Journal of Medicine entre Janeiro de 1997 e Junho de 2001, num total de 159 ensaios em 12 especialidades médicas, verificou-se que as conclusões dos autores foram mais positivas relativamente às intervenções experimentais nos ensaios financiados por organizações com fins lucrativos em relação aos outros ensaios. Concluiu-se que os resultados dos ensaios clínicos são influenciados por conflitos de interesses financeiros [12]

Numa revisão sistemática verificou-se que cerca de um quarto dos investigadores académicos recebiam fundos da indústria pela investigação, 43% recebiam ofertas relacionadas com a investigação, cerca de um terço dos investigadores tinham ligações financeiras com a indústria e cerca de um terço tinha interesses financeiros importantes na sua investigação, como patentes, posições de direcção, etc. [13]. O problema destas relações é ter-se concluído que os autores com relações financeiras com a indústria farmacêutica têm uma probabilidade significativamente maior de chegar a conclusões que suportem os produtos em estudo do que os que as não têm [13]. Além disso, os investigadores com relações com a indústria têm maior probabilidade de ter em conta considerações comerciais quando escolhem os seus tópicos de investigação do que os investigadores sem essas relações [13].

Verifica-se também que os ensaios clínicos e as meta-análises patrocinados pelas companhias farmacêuticas favorecem, em geral, os produtos do patrocinador [13,14]. Este facto, verificou-se numa grande variedade de doenças e de fármacos [14]. Por exemplo, numa dessas meta-análises sobre contraceptivos orais de terceira geração, o risco de tromboembolismo venoso na investigação não patrocinada pela indústria foi maior do que o patrocinado pela indústria [14]. Também os estudos fármaco-económicos patrocinados pela indústria têm uma probabilidade maior de apresentar resultados favoráveis aos seus produtos do que os estudos com outras fontes de financiamento [14].

Os estudos patrocinados pela indústria farmacêutica têm uma probabilidade maior de usar grupos de controlo usando substâncias inactivas do que os que têm outros patrocínios. Esta prática aumenta a probabilidade de obter um resultado positivo. Noutros casos, como em estudos de anti-inflamatórios não esteróides e de fluconazol as doses dos fármacos de controlo eram inferiores ou eram mal absorvidos [13].

A investigação financiada pelas empresas farmacêuticas tem menor probabilidade de ser publicada e maior probabilidade de aparecer em simpósios do que a que tem outras fontes de financiamento, onde a investigação não é revista pelos pares [14]. Além disso, os estudos cujos resultados não são favoráveis têm a sua publicação atrasada relativamente aos outros [8]. Tem havido até acções legais para impedir investigadores independentes de publicar estudos negativos. E, quando os investigadores comunicam resultados negativos, são confrontados com intimidação, tentativas de desacreditação profissional e acções legais para recuperar os valores das vendas perdidas [8]. Verifica-se ainda que em muitos casos exigem aos investigadores que mantenham a informação confidencial durante um certo período, tipicamente mais de seis meses. Em alguns casos a informação dos investigadores sobre os resultados tem sido negada [13]. Revisões sistemáticas mostraram que os estudos patrocinados pela indústria farmacêutica tinham mais probabilidade de terem resultados favoráveis aos seus produtos do que os não patrocinados [1]. Na fase de publicação dos resultados pode haver modificações subtis para produzir resultados favoráveis aos produtos e minimizar os efeitos adversos. Um artigo concluiu que as falhas na investigação financiada pela indústria podem ser graves e difíceis de detectar.

Um artigo sobre a promoção da gabapentina, em que era feita uma análise de documentos internos da indústria verificou-se que, entre outras coisas, a investigação era usada para o “marketing” encorajando os utilizadores chave a participar na investigação, usando um grande estudo para avançar com temas promocionais e construir quota de mercado pagando a empresas de

comunicação médica para desenvolver e publicar artigos acerca da gabapentina para a literatura médica e planeando suprimir resultados de estudos desfavoráveis [15].

Outra estratégia é a escrita fantasma, que consiste na prática de investigar e de escrever artigos para revistas médicas por uma companhia farmacêutica e publicá-los com o nome de académicos que tiveram um pequeno, ou nenhum, papel no processo de investigação e escrita do artigo para o tornar mais credível [1].

A investigação sugere que os médicos confiam muito nos delegados de informação médica para informação sobre os produtos farmacêuticos [16]. Mas muita da informação que chega aos médicos, veiculada pelas empresas farmacêuticas, é material promocional e não material científico. Há muitos dados que mostram que a informação fornecida na literatura escrita, pelos delegados e nos simpósios patrocinados pelas empresas não é educativa e é muitas vezes incorrecta e tem a intenção clara de promover e não de educar [17]. Os médicos não devem usar esse material como fonte única de informação para a sua actividade porque esse material apenas se refere ao produto em causa, tendendo a focar os aspectos positivos, não informando, geralmente, sobre o seu interesse em comparação a outros produtos ou a outro tipo de tratamentos. Confiar nessa informação leva à prescrição de medicamentos novos mesmo que não tenham provado ser melhores do que os outros, à menor prescrição de genéricos e ao conseqüente aumento dos custos das prescrições e a prescrição irracional e imprudente [16].

Embora os médicos geralmente o neguem, há uma evidência considerável de que a propaganda afecta o comportamento de decisão clínica e que o contacto com os delegados das empresas leva à prescrição dos seus fármacos [18]. Os médicos expostos à propaganda têm mais probabilidade de aceitar a informação comercial do que a científica e alguns mostram uma incapacidade para identificar informações erradas e a fazer prescrições irracionais [18].

As ofertas

A pergunta: que objectivo têm os enormes gastos da indústria farmacêutica com a sua representação junto dos médicos? Parece ter uma resposta óbvia. O objectivo é promover os seus produtos, criando uma relação de interdependência com os médicos. Procura-se criar uma certa dependência, ainda que muitas vezes inconsciente. Se não fosse assim, que objectivo teriam as empresas em gastar essas quantias fabulosas? O facto de a indústria continuar a gastar essas somas enormes de dinheiro na tentativa de influenciar as decisões dos médicos mostra que o esforço é compensador [19]. A indústria farmacêutica visa o lucro. Efectivamente, é uma indústria florescente como poucas. Nos anos 90 do século XX os seus proventos aumentaram cerca de 10% ao ano.

Há uma associação independente entre encontros com representantes das empresas farmacêuticas e pedidos de inclusão em formulários do fármaco da empresa quer em relação a médicos que não tiveram encontros com os representantes quer em relação a fármacos de outras companhias [20]. A maioria dos fármacos pedidos tinham poucas ou nenhuma vantagens sobre os já existentes [20]. De facto, há estudos que mostram que os médicos que tem encontros com os representantes da indústria farmacêutica têm uma probabilidade cerca de 13 vezes maior de requerer a inclusão de produtos da empresa no formulário do hospital, os que aceitam dinheiro para falar em simpósios têm uma probabilidade de cerca de 24 vezes maior de o fazer e os que aceitavam dinheiro para investigação uma probabilidade de cerca de 9 vezes [18].

A interacção com os representantes da indústria também tem impacto na prática de prescrição dos médicos, em termos dos custos das prescrições, prescrição não racional, conhecimento, preferência e rapidez de prescrição de novos fármacos e diminuição da prescrição de genéricos [20].

Como foi dito atrás, o tipo de oferta varia muito. Vai desde as esferográficas, blocos e calendários a viagens e estadia em congressos e outros eventos. As associações profissionais, incluindo a Ordem dos Médicos, têm-se pronunciado sobre este assunto e geralmente diferenciam as ofertas pequenas

das grandes e das educacionais. Assim, as ofertas pequenas não seriam problemáticas em termos éticos, enquanto que as outras já o seriam. Este facto é por si só um pouco problemático porque é difícil estabelecer uma fronteira.

Em Portugal, no Código Deontológico dos Médicos afirma-se no artigo 130º, nº 1 que “Os médicos podem aceitar ofertas, por parte da indústria farmacêutica ou de outros fornecedores de dispositivos médicos ou material clínico, que tenham valor intrínseco insignificante” [21]. Nos números seguintes prevê também a participação em actividades formativas financiadas pela indústria farmacêutica.

Os médicos também tendem a ver as pequenas ofertas como não problemáticas [22], incluindo eu próprio antes de estudar esta questão. A ideia é a de que essas ofertas não levam os médicos a enviesar as suas prescrições. No entanto, parece que não é assim, como mostra a investigação em ciências sociais [23]. As pequenas ofertas parecem exercer uma influência de que, em geral, os médicos não têm consciência e, por isso, não podem corrigir ou evitar essa atitude, ainda que o quisessem fazer [23]. Por isso, as políticas de restringir o valor das ofertas só teria sentido se o enviesamento fosse deliberado, mas sendo o enviesamento não intencional e inconsciente, provavelmente não serão eficazes.

A posição dos médicos

A relação dos médicos com a indústria farmacêutica só tem interesse na medida em que pode acarretar consequências para os doentes, os médicos e a sociedade em geral [3]. Os médicos tendem a ver estas relações de um modo positivo, com valor educativo para eles. Provavelmente referirão que se não fosse a indústria farmacêutica patrocinar as inscrições e viagens para congressos, a maioria não poderia participar. Poderão dizer também que o material fornecido pelos delegados de informação médica tem valor educativo e que daqui resulta um benefício para os doentes.

Os médicos também tendem a crer que não são influenciados pelo *marketing* e que mantêm uma atitude independente na prescrição dos medicamentos. Num estudo de residentes americanos, 61% dos médicos acreditavam que não eram influenciados pelo *marketing*, embora só 16% tivessem a mesma confiança nos seus colegas [22]. De facto, os médicos tendem a pensar que as suas decisões não são influenciadas pelas companhias farmacêuticas, embora haja evidência do contrário. Por exemplo, médicos que assistiram a uma conferência proferida por um membro de uma empresa farmacêutica tinham mais probabilidade de usar mais o fármaco dessa empresa do que os médicos que não assistiram, embora muitos já não se recordassem de qual a empresa patrocinou a conferência [22]. No entanto, quanto mais ofertas um médico recebe mais provável é pensar que não é influenciado por elas [16].

Em Portugal, a Inspeção-Geral da Saúde fez uma inspeção com o objectivo de avaliar a existência de uma relação entre as acções de formação de médicos pagos pela indústria farmacêutica e a prescrição de medicamentos, tendo concluído que "não se vislumbra qualquer ligação anómala entre o seu perfil de prescrição e a presença em acções de formação para os quais tenham recebido patrocínios financeiros dos laboratórios" [24]. Esta conclusão parece contrariar o que foi dito atrás e o resultado de estudos efectuados noutros países. No entanto, parece improvável que isso seja assim porque não se trata, pelo menos em muitos casos, de uma questão de carácter ou de desvio intencional da prática mais correcta como foi referido atrás. Por outro lado, é improvável que os médicos portugueses difiram significativamente dos médicos de outros países.

Um outro aspecto a ter em conta, é o significado das ofertas, sejam elas grandes ou pequenas. As ofertas criam um sentimento de se ficar em dívida para com quem faz a oferta e uma certa obrigação de pagar o favor. É por isso que temos relutância em receber um presente de alguém para quem não queremos ficar em dívida ou quando não sabemos o que se espera em troca [25]. A expressão portuguesa de agradecimento, "obrigado" ou "obrigada", revela bem a natureza das relações criadas por uma oferta. Relativamente às ofertas da indústria farmacêutica passa-se o mesmo, isto é, os

médicos ficam em dívida. E mesmo os que pensam que não são influenciados pelas ofertas porque as aceitam? Pensarão que estão a explorar as companhias farmacêuticas? Não é provável que a maioria fique a ganhar. Mas mesmo que alguns fiquem, isto é, recebam ofertas sem serem influenciados nas suas decisões e prescrições, será isto eticamente aceitável? Explorar pessoas e organizações não é certamente um comportamento eticamente aceitável para um médico [25]. Será que os médicos poderão ver as ofertas como um privilégio ou um direito seu? Penso que não é legítimo encarar as ofertas deste modo.

Daqui resulta que quer se considere que os médicos são influenciados pelas ofertas da indústria farmacêutica quer se considere que não, ou que nem todos, se colocam problemas éticos relativamente a estas relações.

Como solucionar o problema

Em 2002 a Comissão de Ética e Direitos Humanos do American College of Physicians/ American Society of Internal Medicine afirmava que “a aceitação de ofertas individuais, hospitalidade, viagens e subsídios de todos os tipos, por um médico é fortemente desencorajada” [26]. Para esta comissão, os médicos deviam pensar o que os seus doentes e o público em geral pensariam da aceitação dessas ofertas e o que sentiriam eles próprios se essas ofertas fossem reveladas publicamente.

A única solução seria não ter contactos nem aceitar ofertas, seja qual for o seu valor, da indústria farmacêutica. Porém, esta solução é irrealista, pelo menos nos tempos mais próximos.

Se o financiamento das idas aos congressos fosse proibida e as autoridades de saúde patrocinassem a formação dos médicos e mesmo as viagens a congressos de quem fosse apresentar trabalhos, poder-se-ia evitar muita da interacção dos médicos com as empresas farmacêuticas, a meu ver indesejável, e certamente se pouparia muito dinheiro evitando prescrições indevidas mesmo que inconscientes. Também as organizações profissionais deveriam promover e aconselhar os médicos a

atualizarem-se através de dados científicos e não dos fornecidos pela indústria farmacêutica e a absterem-se de aceitar ofertas grandes ou pequenas.

Num editorial, Josep Alpert sugeriu que talvez a única maneira de controlar as relações entre a indústria e os médicos seria a de publicitar através da Internet as transacções superiores a um certo valor, com base na presunção de que o que os médicos não se importassem de ver num registo público sobre si próprios não seria em princípio problemático [19]. Esta abordagem pode ser efectiva porque, de facto, não creio que um médico gostasse de ter num registo público os montantes recebidos para as viagens a congressos, nem a frequência com que isso acontece. No entanto, esta sugestão não evita a questão das ofertas de pequeno valor que são também problemáticas.

Seria também desejável que a investigação passasse em grande parte para o domínio público e não fosse apenas uma tarefa da indústria. Certamente, se obteriam os fármacos realmente úteis e a preços que não incluiriam os custos da promoção destinada a aliciar os médicos.

Conclusão

A indústria farmacêutica contribui decisivamente para o progresso da medicina. Como qualquer indústria visa o lucro, sendo este objectivo legítimo. Para a venda dos seus produtos necessita da intervenção dos médicos. As relações que se estabelecem entre os médicos e as companhias podem revestir contornos problemáticos em termos da prescrição dos medicamentos. Estas podem ser enviesadas por essas relações de modo não necessariamente doloso, mas envolvendo mecanismos psicológicos muitas vezes inconscientes. Este facto dificulta o reconhecimento dos médicos da influência dessas relações. A informação fornecida pelos agentes das empresas deve ser encarada essencialmente como material promocional, não devendo servir de base para a formação dos médicos.

A resolução deste problema é certamente difícil, mas envolverá a participação das entidades públicas quer na investigação quer na educação contínua dos médicos. Estes, por sua vez, devem pensar se

se importariam que essas relações fossem divulgadas publicamente e quais seriam as reacções do público em geral, dos seus doentes e dos outros profissionais de saúde.

Referências

1. Jacob NT. Drug promotion practices: a review. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1659–1667.
2. Vokinger KN, Hwang TJ, Grischott T, Reichert S, Tibau A, Rosemann T, Kesselheim AS. Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost–benefit analysis. *Lancet Oncol* 2020; 21: 664–670.
3. Blumenthal D. Doctors and drug companies. *N Engl J Med* 2004;351:1885-1890.
4. Studdert DM, Mello MM, Brennan TA. Financial conflicts of interest in physicians' relationships with the pharmaceutical industry – self-regulation in the shadow of federal prosecution. *N Engl J Med* 2004;351:1891-1900.
5. Henry D, Lexchin J. The pharmaceutical industry as a medicines provider. *Lancet* 2002;360:1590-1595.
6. Wouters OJ, McKee M, Luyten J. Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009-2018. *JAMA*. 2020;323:844-853.
7. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J Health Econ*. 2016;47:20-33.
8. Collier J, Iheanacho I. The pharmaceutical industry as an informant. *Lancet* 2002;360:1405-1409.
9. Dukes MNG. Accountability of the pharmaceutical industry. *Lancet* 2002;360:1682-1684.
10. The National Institute for Health Care Management. Changing patterns of pharmaceutical innovation. May 2002. <http://www.nihcm.org/innovations.pdf> (acedido em 26/02/2007).
11. Brett AS. Cheap trinkets, effective “marketing”: small gifts from drug companies to physicians. *Am J Bioethics* 2003;3:52-54.
12. Kjaergard LL, Als-Nielsen. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomized clinical trials published in the BMJ. *BMJ* 2002;325:249-252.

-
13. Bekelman JE, MPhil YL, Gross CP. Simpact of financial conflicts of interest in biomedical research. *JAMA* 2003;289:454-465.
 14. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 326:1167-1176.
 15. Steinman MA, Bero LA, Chren MM, Landefeld CS. Narrative review: the promotion of gabapentina: an analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med* 2006;145:284-293.
 16. Katz D, Caplan AL, Merz JF. All gifts large and small. *Am J Bioethics* 2003;3:39-46.
 17. Chren MM. Interactions between physicians and drug company representatives. *Am J Med* 1999;107:182-183.
 18. Komesaroff PA, Kerridge IH. Ethical issues concerning the relationships between medical practitioners and the pharmaceutical industry. *MJA* 2002;176:118-121.
 19. Alpert JS. Doctors and the drug industry: how can we handle potential conflicts of interest? *Am J Med* 2005;118:99-100.
 20. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000;283:373-380.
 21. Regulamento de Deontologia Médica. Regulamento n.º 707/2016. Diário da República, 2.ª série — N.º 139 — 21 de Julho de 2016.
 22. Steinman MA, Shlipak MG, McPhee SJ. Of principles and pens: attitudes and practices of medicine housestaff toward pharmaceutical industry promotions. *Am J Med* 2001;110:551-557.
 23. Dana J, Loewenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from industry. *JAMA* 2003;290:252-255.
 24. http://dn.sapo.pt/2007/01/19/sociedade/inspeccao_identifica_medicos_numero_.html. (acedido em 29/01/2008).
 25. Rogers WA, Mansfield PR, Braunack-Mayer AJ, Jureidini JN. The ethics of pharmaceutical industry relationships with medical students. *MJA* 2004;180:411-414.

26. Coyle SL. Physicians – Industry relations. Part 1: individual physicians. *Ann Intern Med* 2002;136:396-402.