

Assistência farmacêutica e o gerenciamento de doenças crônicas

Pharmaceutical assistance and the chronic disease management

João Paulo dos Reis Neto¹

Palavras-chave

Gerenciamento de doenças, doenças crônicas, assistência farmacêutica, qualidade de vida

Keywords

Disease management, chronic diseases, pharmaceutical assistance, quality of life

Resumo

A assistência farmacêutica, especialmente quando associada ao gerenciamento de doenças, está relacionada à melhoria da saúde e da qualidade de vida de pessoas afetadas pelas condições crônicas. Além disso, as evidências sugerem que pode contribuir para redução da utilização dos serviços de saúde e dos custos. Embora de cobertura não obrigatória no mercado privado brasileiro, facilitar o acesso aos medicamentos para o tratamento das doenças crônicas pode ser uma alternativa viável para o plano de saúde enfrentar o aumento constante e acentuado dos custos assistenciais.

Abstract

Pharmaceutical assistance, especially when associated with disease management, is related to improved health and quality of life of people affected by chronic conditions. Moreover, evidence suggests that it may contribute to reducing the use of health services and costs. Although the coverage is non mandatory in the private Brazilian market, facilitate the access to drugs for the treatment of chronic diseases may be a viable alternative for the health plans in the fight against the constant exacerbation of assistance costs.

Introdução

O aumento constante e progressivo ao longo dos últimos anos das condições crônicas, incluindo as doenças não transmissíveis, os distúrbios mentais e algumas doenças transmissíveis, tem exigido iniciativas arrojadas por parte dos gestores da saúde. O gerenciamento dos problemas relacionados à saúde da população decorrentes das condições crônicas tem sido objeto de discussões em âmbito mundial.

Os recursos humanos e tecnológicos disponíveis na atualidade, se bem administrados, são capazes de prevenir e controlar com eficiência o diabetes, as doenças cardiovasculares e o câncer, dentre outras patologias crônicas. Estudos cada vez mais bem delineados têm demonstrado evidências de que o acompanhamento regular da saúde associado aos

incentivos ao autocuidado e ao tratamento eficiente possibilitam melhoras muitas vezes significativas dos pacientes (American College of Physicians, 2001).

Os países membros da Organização Mundial de Saúde são incentivados a promover hoje iniciativas que permitam a sustentabilidade dos sistemas de saúde no futuro. Isso porque as condições crônicas e suas repercussões sobre os custos assistenciais impactam de forma significativa os orçamentos dos países, independente do porte ou nível de desenvolvimento.

No Brasil, em especial no mercado privado de assistência à saúde, os custos vêm aumentando progressivamente, atingindo níveis alarmantes nos últimos anos. Embora as causas sejam multifatoriais, destaca-se a transição demográfica e epidemiológica da população, tendo como consequência um maior número de pessoas acometidas pelas doenças

1. Diretor de Previdência e Assistência da CAPESESP

Nome da instituição onde o estudo foi realizado: CAPESESP - Caixa de Previdência e Assistência dos Servidores da Fundação Nacional de Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Endereço para correspondência: CAPESESP - Diretoria de Previdência e Assistência; Av. Marechal Câmara, 160, 6º e 7º andares, Centro, Rio de Janeiro-RJ, CEP 20020-080; email: joao_paulo@capesp.com.br

crônicas não transmissíveis. Estas são causas importantes de incapacidade física, representam parcela significativa dos gastos com assistência à saúde e, por acometer principalmente os mais idosos, tipicamente requerem a utilização de medicamentos (Lorig *et al*, 1999).

Em função do grande impacto das condições crônicas sobre o estado da saúde e os gastos assistenciais, observamos um interesse crescente das operadoras de planos de saúde pelos programas de gerenciamento de doenças. Porém, ainda constituem exceção as empresas que custeiam programas de assistência farmacêutica para seus beneficiários, sejam de cobertura parcial ou integral.

Dentre as alegações apresentadas pelas empresas para tal fato, prepondera a de que a legislação brasileira atual não prevê a cobertura obrigatória pelos planos de saúde dos medicamentos de uso domiciliar. Embora as operadoras estejam amparadas sob o ponto de vista legal, não podemos desconsiderar a existência de fortes evidências de que os tratamentos adequados dessas doenças de alta prevalência agregam valor ao cuidado integral da saúde.

O gerenciamento de benefícios farmacêuticos como ferramenta de racionalização dos custos tem sido utilizado há alguns anos em resposta ao aumento da demanda por serviços de saúde em alguns países (Taniguchi, 1995; Grabowski *et al*, 1997). Estas empresas, também conhecidas como PBM, sigla de *Pharmacy Benefit Management*, ao interagir com os pagadores (por exemplo, gestores dos planos de saúde), provedores (médicos), consumidores (beneficiários do plano de saúde) e indústria farmacêutica, esforçam-se para ajudar a conter os custos e melhorar a qualidade do atendimento (Sica, 2001).

Relato de uma experiência brasileira

Em 1998, no âmbito da saúde suplementar, quando ainda pouco se falava sobre gerenciamento de doenças e assistência farmacêutica, tivemos oportunidade de conduzir a implantação de um programa, denominado AMUC, inédito no país.

As etapas do programa compreenderam a elaboração e aplicação, entre beneficiários de uma operadora de plano de saúde com cerca de 200 mil integrantes, de uma pesquisa voltada para o conhecimento do perfil epidemiológico, morbidade e mortalidade da população exposta. A partir dos resultados da pesquisa, foi possível identificar os principais agravos à saúde e quantificar os recursos financeiros que seriam necessários para o desafio de proporcionar o tratamento adequado daqueles identificados como portadores das doenças crônicas de maior prevalência.

O objetivo do programa, desde a implantação no início de 1999, foi não somente o acesso aos medicamentos, mas também a aderência ao tratamento. Desse modo, foi adota-

da lista aberta de medicamentos e o sistema de reposição automática e entrega dos produtos no domicílio. Esse tipo de sistema (*mail order*), experimentado em outros países, demonstra elevado nível de satisfação constatado numa pesquisa entre usuários de um plano de saúde que recebem benefícios farmacêuticos (Motheral *et al*, 2004).

Outra preocupação do programa foi garantir de forma integral toda a medicação necessária ao tratamento, com coparticipação financeira do beneficiário somente em casos que ultrapassem um limite de valor pré-estabelecido, o que ocorre em menos de 10% dos casos. Isso porque portadores de doenças crônicas, quando tratados de forma parcial ou incompleta, podem ter a sua condição de saúde agravada, levando a níveis elevados de utilização dos recursos de assistência à saúde (Miller, 1997).

Medidas visando garantir a adequada utilização dos recursos do programa foram e continuam sendo uma constante, incluindo uma política de negociação de descontos nos preços dos medicamentos e incentivos para uso de medicação genérica com substituição autorizada pelo médico-assistente. Estas tarefas e toda a logística de entrega dos produtos no domicílio cabem a uma empresa especializada no gerenciamento de benefícios farmacêuticos. O plano de saúde mantém um acompanhamento gerencial rigoroso dos processos e das informações, utilizando uma ferramenta de *business intelligence*, que permite avaliar com precisão os resultados.

Avaliação dos resultados

De acordo com a *Academy of Managed Care Pharmacy* - AMCP existem três tipos básicos de resultados a serem analisados em programas deste tipo: clínicos, econômicos e humanísticos. Na maioria dos casos, esses programas requerem um enfoque de longo prazo para captar os benefícios de saúde que ocorrem em anos futuros.

A demonstração de resultados de programas de gerenciamento de doenças, associados ou não a benefícios farmacêuticos, constitui uma tarefa complexa, principalmente no que concerne à sua capacidade de reduzir o custo global da saúde. Diversos estudos têm sido conduzidos nesse sentido, obtendo bons resultados, tanto no curto prazo quanto no longo prazo (Lichtenberg, 1996; Balkrishnan, 1998; Lichtenberg, 2001; Lichtenberg, 2002; Christensen, 2009).

Ao longo da última década temos demonstrado em diversos eventos científicos e de gestão da saúde os resultados da nossa experiência nacional. Mais recentemente, elaboramos uma análise retrospectiva da utilização e custos do plano de saúde por 8.324 beneficiários do programa AMUC, no período de 10 anos após ingresso no mesmo. Os indicadores foram comparados com um grupo controle, constituído por 38.903 beneficiários do plano de saúde, cujas características

epidemiológicas foram identificadas como semelhantes em termos de sexo e faixa etária.

Os desfechos relacionados à utilização do plano de saúde foram as taxas brutas de consultas, exames e internações (variáveis dependentes), na perspectiva do plano de saúde. Com relação às medidas econômicas primárias, foi considerado o gasto total com saúde, assim definido pela soma dos custos diretos médico-hospitalares com os procedimentos assinalados e as despesas referentes aos medicamentos consumidos pelos beneficiários. Com relação às variáveis independentes, estas consistiram em características da população (idade, sexo) e classes terapêuticas prescritas.

A base de dados utilizada foi extraída a partir de registros do sistema informatizado do plano de saúde ao longo do período de estudo. As significâncias foram testadas com uso de programa estatístico, com estimativas das taxas definidas com base em intervalos de 95% de confiança (IC 95%), sendo considerado significativo para $p < 0,001$.

Do total de beneficiários do programa avaliados no estudo, 50,1% são do sexo feminino e 49,9% masculino, com média de idade de 63,2 anos (desvio padrão 12,8; IC 95% 62,9 – 63,4). Quanto ao grupo controle, constituído por 38.903 indivíduos (49,3% do sexo feminino e 50,7% masculino), a média etária foi de 61,6 anos (desvio padrão 12,5; IC 95% 61,5 – 61,7). A despesa média mensal por pessoa com aquisição dos medicamentos no último ano avaliado foi de R\$ 89,47, já incluídos os custos administrativos.

As classes terapêuticas mais prescritas no programa foram de drogas utilizadas no tratamento de doenças do sistema cardiovascular e modificadores do metabolismo, sendo as doenças mais prevalentes a hipertensão e o diabetes mellitus. Os medicamentos mais consumidos foram anti-hipertensivos (diversas subclasses terapêuticas), hipoglicemiantes, anticoagulantes e anti-adesivos plaquetários.

Resultados clínicos

De modo geral, os portadores de doenças crônicas, devido às suas condições de saúde, utilizam muito mais recursos assistenciais que indivíduos sãos. Baseado no número de pro-

cedimentos realizados (consultas médicas, exames e internações hospitalares), isso ficou demonstrado de forma clara nos resultados do estudo.

Os Gráficos 1, 2 e 3 demonstram, respectivamente, a variação das taxas médias de consultas, exames ambulatoriais e internações por beneficiário/ano após o início do programa, comparados ao grupo controle.

As intercorrências agudas decorrentes das complicações do processo crônico das doenças, são responsáveis pelo número elevado de procura dos pacientes às unidades hospitalares, tanto para atendimento em pronto-socorro quanto para internação. Evolutivamente, após o ingresso no programa de fornecimento dos medicamentos, foi observada redução de 32% da taxa de internações por beneficiário/ano, enquanto entre os indivíduos não participantes do programa observou-se o oposto, com aumento de 42%. Resultados semelhantes foram observados em estudos de impacto da farmacoterapia sobre as taxas de hospitalização (Balkrishnan *et al*, 1998; Solvd, 1991; Solvd, 1992).

Com relação às consultas, houve também redução do indicador (17%), o que é um ótimo resultado quando comparado ao controle (aumento de 27% na utilização em 10 anos), principalmente se considerarmos que, para manutenção no programa, são exigidas pelo menos duas consultas médicas ao ano por integrante.

Quanto aos exames, houve dificuldade em estabelecer um vínculo entre a indicação do procedimento e a condição crônica do paciente. De qualquer modo, a evolução da curva de uso dos recursos do plano difere bastante entre os beneficiários do programa e o grupo controle (aumento do uso de 6% contra 110%, respectivamente).

A Tabela 1 contém informações sobre a taxa média de procedimentos por beneficiário/ano, após a implantação do programa de assistência farmacêutica (grupo AMUC) e respectivos valores de p em relação ao ano base de ingresso no benefício.

Resultados econômicos

As despesas assistenciais no primeiro e décimo ano da assistência farmacêutica estão demonstrados na Tabela 2. Nesta,

Tabela 1 - Taxa média de procedimentos por beneficiário/ano, após a implantação do programa de assistência farmacêutica (grupo AMUC)

Variação da taxa média de procedimentos ambulatoriais por beneficiário/ano, a partir da linha base (ano 1) de início do programa AMUC										
Ano	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Consultas valor p	6,31	6,17 p = 0,0353	5,77 p < 0,0001	5,72 p < 0,0001	5,69 p < 0,0001	5,51 p < 0,0001	5,90 p < 0,0001	5,63 p < 0,0001	6,29 p = 0,0491	5,24 p < 0,0001
Exames valor p	23,75	23,66 p = 0,7640	23,13 p = 0,0351	23,73 p = 0,9506	24,07 p = 0,3386	23,63 p = 0,7272	25,19 p = 0,0003	24,61 p = 0,0382	28,93 p < 0,0001	25,22 p = 0,0026
Internações valor p	0,269	0,196 p < 0,0001	0,169 p < 0,0001	0,179 p < 0,0001	0,178 p < 0,0001	0,176 p < 0,0001	0,186 p < 0,0001	0,174 p < 0,0001	0,218 p < 0,0001	0,183 p < 0,0001

Tabela 2 - Taxas de utilização de procedimentos, do custo médio e despesa anual *per capita* no primeiro e no décimo ano do programa de assistência farmacêutica

	ANO 1 (início do programa)						ANO 10						Variação % (ANO 10 em relação ao ANO 1)					
	Custo		Amuc		Controle		Custo		Amuc		Controle		Custo		Amuc		Controle	
Procedimento	Médio ¹	Taxa ²	Despesa ³	Taxa ²	Despesa ³		Médio ¹	Taxa ²	Despesa ³	Taxa ²	Despesa ³		Médio ¹	Taxa ²	Despesa ³	Taxa ²	Despesa ³	
Consulta	22,74	6,31	143,49	2,80	63,67		39,37	5,24	206,30	3,56	140,16		73%	-17%	44%	27%	120%	
Exame	17,18	23,75	408,03	7,55	129,71		30,52	25,22	769,71	15,86	484,05		78%	6%	89%	110%	273%	
Internação	1.694,91	0,269	455,93	0,099	167,80		7.195,39	0,183	1.316,76	0,141	1.014,55		325%	-32%	189%	42%	505%	
Medicamento	379,95	2,00	759,90	–	–		536,82	2,00	1.073,64	–	–		41%	–	41%	–	–	
Total			1.767,35		361,18				3.366,41		1.638,75				90%		354%	

¹ Custo médio por procedimento, em Real (R\$). No caso do medicamento, corresponde ao ticket médio do benefício farmácia, inclusive taxa administrativa, por semestre

² Taxa de utilização do procedimento por beneficiário / ano

³ Despesa anual, em Real (R\$), resultante da multiplicação da taxa de utilização pelo valor unitário do procedimento

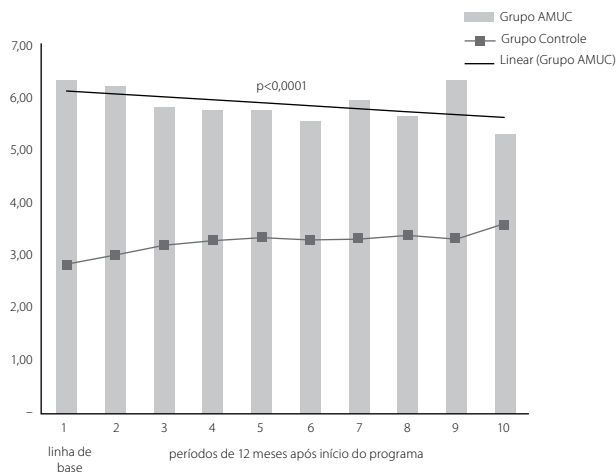


Gráfico 1 - Variação da taxa de consulta por beneficiário/ano, após início do programa – comparativo entre grupo AMUC e grupo Controle

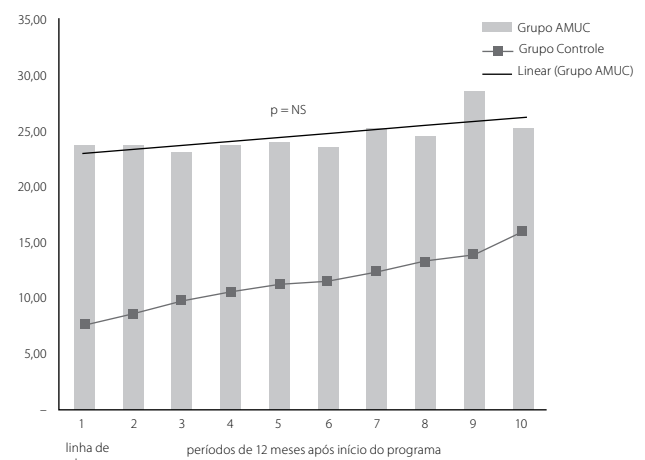


Gráfico 2 - Variação da taxa de exame por beneficiário / ano, após início do programa – comparativo entre grupo AMUC e grupo Controle

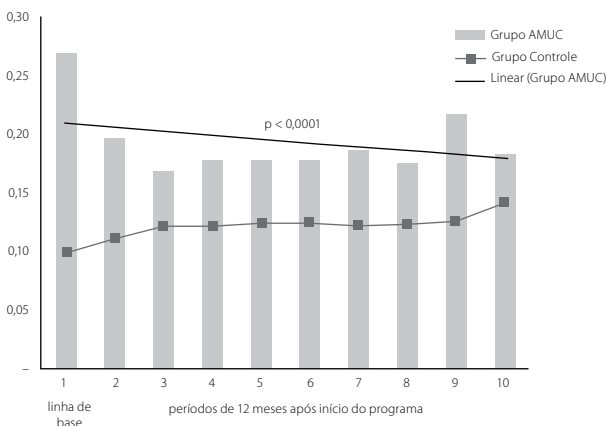


Gráfico 3 - Variação da taxa de internação por beneficiário/ano, após início do programa – comparativo entre grupo AMUC e grupo Controle

pode ser observado que os portadores de doenças crônicas tiveram um custo per capita anual quase cinco vezes maior que do grupo controle no primeiro ano, ou seja, início do estudo. Porém, no décimo ano, em decorrência da redução observada na utilização dos serviços médico-hospitalares pelos beneficiários do programa de medicamentos, esta diferença caiu para cerca de duas vezes.

Embora uma análise formal de custo-benefício não seja possível em um estudo observacional deste tipo, o retorno sobre o investimento (ROI) pode ser estimado pela comparação dos indicadores em intervalos de tempo desde a adesão ao programa. Em nossa estimativa, projetamos o comportamento verificado no grupo controle no período, aplicando o mesmo padrão sobre os integrantes do benefício farmacêutico no último ano avaliado (ano 10), conforme Tabela 3.

Tabela 3 – Estimativa de resultado financeiro em função das taxas de utilização esperada e a observada dos beneficiários do programa de assistência farmacêutica

PROCEDIMENTO	CUSTO ¹	TAXA ²		DESPESA ³		VARIAÇÃO (%)
DESCRIÇÃO	MÉDIO	ESPERADA	OBSERVADA	ESPERADA	OBSERVADA	DESPESA ³
CONSULTA	39,37	8,02	5,24	315,85	206,30	-35%
EXAME	30,52	49,89	25,22	1.522,67	769,71	-49%
INTERNAÇÃO	7.195,39	0,383	0,183	2.756,71	1.316,76	-52%
SUB-TOTAL				4.595,23	2.292,77	-50%
MEDICAMENTOS	536,82		2,00		1.073,64	
TOTAL				4.595,23	3.366,41	-27%

¹ Custo médio por procedimento, em Real (R\$). Medicamentos: ticket médio + taxa administrativa, por semestre

² Taxa de utilização do procedimento por beneficiário / ano. Esperada: taxa do AMUC no ano 1 + variação % do grupo controle no período

³ Despesa anual, em Real (R\$), resultante da multiplicação da taxa de utilização pelo valor unitário do procedimento

Com base nos resultados encontrados sobre as despesas e o quanto seria esperado gastar com esse grupo de pessoas, estimamos uma redução das despesas em torno de 27% ou cerca de R\$ 10 milhões de Reais em um ano para 8.324 participantes do programa, incluídos neste valor os gastos com os medicamentos (despesa total anual esperada de R\$ 38.250.660 - despesa observada de R\$ 28.021.993 = R\$ 10.228.667).

Esse dado torna-se mais relevante se considerarmos que se trata de doentes crônicos, muitos com complicações instaladas sobre mais de um órgão, onde o comum é observar aumento progressivo e constante das despesas acima do padrão esperado para população saudável da mesma faixa de idade.

Resultados humanísticos

Além dos resultados clínicos e financeiros demonstrados, outra avaliação de resultados importante é o quanto esse tipo de programa pode contribuir e influenciar positivamente a vida das pessoas. As doenças, especialmente aquelas crônicas não-transmissíveis, afetam em maior ou menor intensidade o paciente sob vários aspectos (físicos, psíquicos, emocionais, familiares, laborais). Por meio do tratamento adequado tenta-se restabelecer, da melhor forma possível a normalidade, seja de forma total ou parcial.

Com o objetivo de avaliar o quanto as doenças poderiam estar comprometendo a qualidade de vida dos beneficiários do programa, foi realizada uma pesquisa através da aplicação de uma versão brasileira adaptada do questionário 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12), com taxa de retorno de 42,5% (4.149 participantes do AMUC). Além dos aspectos de-

mográficos, os resultados foram associados às características das doenças e às despesas assistenciais.

As dimensões do SF-12 com menores escores foram limitação por aspectos físicos (41,6) e vitalidade (45,5), enquanto aquelas com maiores escores foram os aspectos sociais (65,3) e dor (65,2). O escore médio do domínio físico do SF-12 (PCS-12) foi de 39,9 (IC 39,6–40,2), enquanto o do domínio mental (MCS-12) foi de 45,1 (IC 44,7–45,4).

Os melhores níveis de qualidade de vida foram observados entre os mais jovens e com doença crônica isolada. A doença cerebrovascular e a insuficiência do coração apresentaram piores médias de PCS e MCS, assim como aqueles indivíduos com maior número de morbidades.

Conclusões

Um programa de gerenciamento de doenças para atingir os seus objetivos precisa estar alinhado às expectativas dos participantes. O sucesso depende diretamente dos benefícios cobertos, dos incentivos oferecidos e da participação institucional. Isso porque a atenção à saúde de forma organizada e coletiva parece apresentar resultados mais positivos do que se o indivíduo cuidasse isoladamente da sua condição de saúde.

Temos observado que alguns programas de gerenciamento de doenças falham em seus objetivos exatamente por não serem endereçados às necessidades individuais de cada paciente, ou, por não serem capazes de auxiliar na administração do cuidado daqueles portadores de múltiplas condições crônicas, como por exemplo, a associação entre diabetes e hipertensão.

A não cobertura de medicamentos ou serviços de suporte pode desestimular o autocuidado e a adesão aos programas. A associação do benefício farmacêutico com os programas de gerenciamento de doenças assegura o cumprimento dos planos terapêuticos e uso adequado dos medicamentos prescritos, potencializando os resultados.

O estudo que conduzimos e relatamos neste artigo foi observacional, por isso não é possível tirar conclusões definitivas sobre as relações causais entre a adesão ao programa, utilização e custo. No entanto, dada a natureza crônica das condições de saúde dos participantes e a diferente evolução em relação ao grupo controle, as evidências sugerem que a assistência farmacêutica pode ter contribuído para os resultados clínicos e o gerenciamento adequado dos custos do plano de saúde.

Durante o período de estudo, as mudanças observadas no risco de hospitalização, que constitui um dos principais componentes dos custos médicos, foi o principal motor da economia potencialmente gerada pelo benefício farmacêutico.

Os resultados da pesquisa de qualidade de vida apontaram para a necessidade de ações adicionais do plano de saúde, especialmente o aprimoramento do gerenciamento de doenças associado à assistência farmacêutica, visando à melhoria destes indicadores.

Embora de cobertura não obrigatória no mercado de saúde privada brasileiro, facilitar o acesso aos medicamentos para o tratamento de doenças crônicas pode ser uma alternativa viável para os planos de saúde no combate à escalada constante dos custos assistenciais.

A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), ao publicar a Agenda Regulatória para 2011 e 2012, incluiu, dentre suas atividades prioritárias que visam promover o desenvolvimento saudável e sustentável do setor, a assistência farmacêutica. Foi constituído um Grupo Técnico composto por servidores da ANS e representantes de operadoras, associações de indústria e empresas especializadas. Durante a primeira reunião, ocorrida em setembro de 2011, houve consenso quanto à relevância da discussão, em especial para o tratamento das doenças crônicas. Ainda serão discutidos em

maior profundidade a questão legal da cobertura, formato e financiamento.

Em nosso entendimento, o fato do órgão regulador ter inserido o acesso a medicamentos como um dos eixos temáticos, constitui um passo importante no sentido da integralidade da cobertura assistencial. Isso porque acreditamos que investir em medicamentos para o tratamento dos beneficiários de planos de saúde que sofrem de patologias crônicas não significa somente lutar contra a doença, mas sim pela saúde.

Referências bibliográficas

- American College of Physicians. Ambulatory care formularies and pharmacy benefit management by managed care organisations. Philadelphia, PA: ACP, American Society of Internal Medicine, 2001. http://www.acponline.org/hpp/amb_care.htm (accessed 1 December 2003).
- Balkrishnan R, Norwood GJ, Anderson A. Outcomes and cost benefits associated with the introduction of inhaled corticosteroid therapy in a Medicaid population of asthmatic patients. *Clin Ther*. 1998;20:567–580.
- Christensen, C. Inovação na Gestão em Saúde: soluções disruptivas para reduzir custos e aumentar qualidade. Tradução Vieira A. Bookman, 2009. 422 p.
- Grabowski H, Mullins CD. Pharmacy benefit management, cost-effectiveness analysis and drug formulary decisions. *Soc Sci Med*. 1997;45:535–544.
- Lichtenberg FR. Benefits and Costs of Newer Drugs: An Update. Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research; 2002. Available at: <http://www.nber.org/papers/w8996>.
- Lichtenberg FR. Do (more and better) drugs keep people out of hospitals? *Am Econ Rev*. 1996;86:384–388.
- Lichtenberg FR. The Benefits and Costs of Newer Drugs: Evidence from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research; 2001. Available at: <http://www.nber.org/papers/w8147>.
- Lorig KR et al. Evidence Suggesting that a Chronic Disease Self-Management Program Can Improve Health Status While Reducing Hospitalization: A Randomized Trial. *Medical Care*, January 1999; 37(1):5–14.
- Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med*. 1997;102:43–49.
- Motheral BR; HEINLE SM. Predictors of Satisfaction of Health Plan Members With Prescription Drug Benefits. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2004;61(10).
- Sica JM. Managing prescription drug costs. *Employee Benefits J*. 2001;26:35–40.
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327:685–691.
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left-ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293–302.
- Taniguchi R. Pharmacy benefit management companies. *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52:1915–1917.