

# Pregão: Estratégia para Redução do Custo da Terapia Farmacológica em Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco

*Reverse Auction: A Potential Strategy for Reduction of Pharmacological Therapy Cost*

Sara Michelly Gonçalves Brandão, Victor Sarli Issa, Silvia Moreira Ayub-Ferreira, Samantha Storer, Bianca Gigliotti Gonçalves, Valter Garcia Santos, Nelson Carvas Junior, Guilherme Veiga Guimarães, Edimar Alcides Bocchi  
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A polifarmácia tem um significativo peso econômico.

**Objetivo:** Testar se o uso de pregão em comparação ao de farmácias comerciais (FC) para a compra de medicamentos reduz o custo do tratamento de pacientes ambulatoriais de insuficiência cardíaca (IC) e transplante cardíaco (TC).

**Métodos:** Comparação dos custos do tratamento através de pregão versus FC em pacientes de IC (808) e TC (147) acompanhados de 2009 a 2011, avaliando-se a influência de variáveis clínicas e demográficas no custo.

**Resultados:** Os custos mensais por paciente para medicamentos de IC adquiridos através de pregão e através de FC foram \$10,15 (IQ 3,51-40,22) e \$161,76 (IQ 86,05-340,15), respectivamente. Para TC, aqueles custos foram \$393,08 (IQ 124,74-774,76) e \$1.207,70 (IQ 604,48-2.499,97), respectivamente.

**Conclusões:** O pregão pode reduzir o custo dos medicamentos prescritos para IC e TC, podendo tornar o tratamento de IC mais acessível. As características clínicas podem influenciar o custo e os benefícios do pregão, que pode ser uma nova estratégia de política de saúde para baixar os custos dos medicamentos prescritos para IC e TC, diminuindo o peso econômico do tratamento. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(3):265-275)

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca; Preparações Farmacêuticas / economia; Proposta de Concorrência / economia; Orçamentos; Redução de Custos; Transplante de Coração.

## Abstract

**Background:** Polypharmacy is a significant economic burden.

**Objective:** We tested whether using reverse auction (RA) as compared with commercial pharmacy (CP) to purchase medicine results in lower pharmaceutical costs for heart failure (HF) and heart transplantation (HT) outpatients.

**Methods:** We compared the costs via RA versus CP in 808 HF and 147 HT patients followed from 2009 through 2011, and evaluated the influence of clinical and demographic variables on cost.

**Results:** The monthly cost per patient for HF drugs acquired via RA was \$10.15 (IQ 3.51-40.22) versus \$161.76 (IQ 86.05-340.15) via CP; for HT, those costs were \$393.08 (IQ 124.74-774.76) and \$1,207.70 (IQ 604.48-2,499.97), respectively.

**Conclusions:** RA may reduce the cost of prescription drugs for HF and HT, potentially making HF treatment more accessible. Clinical characteristics can influence the cost and benefits of RA. RA may be a new health policy strategy to reduce costs of prescribed medications for HF and HT patients, reducing the economic burden of treatment. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(3):265-275)

**Keywords:** Heart Failure; Pharmaceutical Preparations / economics; Competitive Bidding / economics; Budgets; Cost Savings; Heart Transplantation.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Sara Michelly Gonçalves Brandão •  
Av. Brigadeiro Luís Antônio, 1195 Ap 22, Bela Vista. CEP 01317001, São Paulo, SP – Brasil.  
E-mail: [saramichelly\\_brandao@yahoo.com.br](mailto:saramichelly_brandao@yahoo.com.br)  
Artigo recebido em 23/01/2015; revisado em 04/03/2015; aceito em 06/04/2015.

DOI: 10.5935/abc.20150076

## Introdução

O número estimado de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) nos Estados Unidos da América (EUA) é de 5,1 milhões<sup>1</sup> e, no Brasil, 6,4 milhões<sup>2</sup>. A IC foi a causa única mais frequente de hospitalização na população idosa no Brasil<sup>2</sup>. A observância das diretrizes de terapia farmacológica para IC reduz a progressão da doença, sua morbimortalidade e hospitalização<sup>3,4</sup>. Os gastos públicos e privados com medicamentos são responsáveis por uma substancial fração do total de despesas com cuidados de saúde nos países desenvolvidos e em desenvolvimento<sup>5</sup>. Nos EUA, estima-se para 2015 um custo de \$32,4 bilhões para a IC, uma doença cardiovascular<sup>6</sup>. Cerca de 3% do custo total com IC deu-se com medicamentos, somando aproximadamente \$1,11 bilhão em 2009<sup>7</sup>. É de surpreender que, a despeito do impacto nos gastos com IC, poucos estudos tenham examinado seus custos farmacológicos e a influência de características demográficas e clínicas<sup>8-12</sup>. Além disso, esse limitado número de estudos não reflete a prática contemporânea. Nenhum estudo prévio examinou a influência de procedimentos adicionais, como o transplante cardíaco (TC).

Os recursos em saúde são escassos, ainda que as necessidades na área sejam ilimitadas. É importante ressaltar que estratégias para a redução do custo do tratamento farmacológico na IC não foram testadas, a despeito do impacto tanto do custo dos medicamentos nos orçamentos do governo quanto da não observância do uso dos medicamentos. Estudos concernentes a tratamentos farmacológicos e seus custos podem fornecer uma base lógica para que políticas governamentais planejem fontes de financiamento, sendo essenciais para a farmacoeconomia em saúde pública. Portanto, este estudo teve por objetivo comparar os custos do tratamento farmacológico para IC e TC através de pregões com aqueles estimados nas farmácias comerciais (FC).

## Métodos

### População do estudo

Foram obtidos retrospectivamente os dados clínicos, demográficos e de tratamento farmacológico de todos os pacientes com diagnóstico de IC ou dos receptores de TC consecutivamente atendidos no Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração no Brasil. Os dados demográficos incluíram etnia descrita em estudo anterior<sup>13</sup>, idade, sexo, comorbidade e causa de IC descritos em estudo anterior<sup>13</sup>, fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), número de consultas ambulatoriais, medicamentos e os estágios de IC mais comuns durante o período estudado. Obteve-se a FEVE usando-se um dos seguintes métodos: ecocardiografia, ventriculografia radioisotópica, ressonância magnética cardíaca ou ventriculografia por cateterização cardíaca. Considerou-se a primeira FEVE de cada paciente no período estudado. Os pacientes foram atendidos por médicos e uma equipe multidisciplinar especializada em IC e TC de janeiro de 2009 a abril de 2011. Incluíram-se os pacientes com mais de 16 anos e em acompanhamento ambulatorial, exceto um de TC com 9 anos. Excluíram-se os pacientes com informação incompleta clínica ou de custo e que tenham recebido a prescrição de qualquer medicamento durante hospitalização.

### Delineamento do estudo

Os dados concernentes às consultas ambulatoriais foram armazenados em registros eletrônicos, de modo a gerar automaticamente uma prescrição médica eletrônica a partir da entrada dos dados. Os medicamentos foram dispensados mensalmente aos pacientes de acordo com a última prescrição médica validada. Obtivemos informação a respeito de todos os medicamentos que cada paciente recebeu, tendo os investigadores revisado tal informação para garantir consistência.

Na nossa instituição, que é pública, os medicamentos são comprados através de pregões. Trata-se de mecanismo através do qual, uma vez consolidada a demanda das entidades participantes e estabelecidas as características técnicas dos produtos a serem comprados, aqueles com o melhor preço são selecionados através de lances eletrônicos pelo menor valor. Isso garante uma competição justa e transparente, e ainda os menores preços de mercado, especialmente nos países da América Latina, como o Brasil. As compras são financiadas por um orçamento anual destinado a cada instituição pública através de fundos públicos de saúde. Nos pregões para aquisição de medicamentos, os fornecedores propõem um contrato bastante detalhado de suprimento, especificando o medicamento, sua quantidade e local e programa de entrega<sup>14</sup>.

O contrato de aquisição especifica detalhadamente o medicamento a ser fornecido, que é uma combinação única de princípio ativo, forma, concentração, número de unidades e embalagem. As instituições públicas são proibidas de adquirir um medicamento de uma marca específica. São obrigadas a adquiri-lo do fornecedor de menor preço, podendo, em princípio, ser genérico ou de marca<sup>14</sup>.

Os medicamentos são dispensados gratuitamente para os pacientes tratados em hospital público conforme a prescrição. Comparamos o tratamento farmacológico da IC e do TC comprado através de pregão com os custos estimados no mercado privado de FC. O preço de FC foi definido usando-se o Guia Farmacêutico Brasileño, um índice federal oficial que regula o mercado de medicamentos no Brasil (custo privado): o governo brasileiro estabelece o preço de varejo máximo praticado pelas farmácias. O custo de cada comprimido foi baseado na última compra institucional em 2011 para evitar diferenças de preço entre períodos de tempo. O valor de custo foi convertido em dólares americanos de acordo com a cotação de 12 de abril de 2013 a uma taxa de câmbio de \$0,50815 para estabelecer os valores em uma moeda estável. Calculou-se o custo mensal por paciente.

Os medicamentos incluídos foram betabloqueadores, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), outros medicamentos cardiovasculares (OMC), hipolipemiantes, antiagregantes plaquetários, antiarrítmicos, nitratos, anticoagulantes (ACG) ou inibidores do receptor adenosina difosfato plaquetário (IPADPR), digitálicos, imunossuppressores e outros medicamentos não cardiovasculares (OMNC). Os medicamentos tipicamente usados para tratamentos curtos, como antibióticos, ou aqueles de uso conforme necessidade para alívio de sintomas, como analgésicos ou nitroglicerina sublingual, também foram incluídos.

Analisamos ainda os custos conforme as variáveis clínicas e demográficas. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto do Coração de São Paulo (registro 22831813.2.0000.0068), tendo-se dispensado o termo de consentimento, pois não houve identificação da informação dos participantes.

### Análise estatística

As medidas foram expressas como média  $\pm$  desvio padrão (DP) para as variáveis com distribuição normal, e como mediana e intervalo interquartil (IQ) para aquelas sem distribuição normal, ou ainda como frequências em porcentagens para todas as variáveis categóricas. Realizou-se análise univariada com o teste do qui-quadrado ou exato de Fisher para comparar as variáveis categóricas. As contínuas com distribuição normal foram comparadas usando-se o teste *t* de Student, e, para avaliar as diferenças entre aquelas sem distribuição normal, usou-se o teste de Kruskal-Wallis. A significância dos resultados do teste de Kruskal-Wallis foi analisada usando-se o teste da diferença mínima significativa (DMS) com múltiplas comparações *post hoc*. Para determinar a correlação entre as variáveis contínuas, aplicou-se o teste de correlação conforme a distribuição de normalidade (*r*). A FEVE foi analisada em coortes estratificadas em  $\leq 40\%$  e  $> 40\%$ .

O custo mensal por paciente foi submetido a transformação logarítmica. Realizou-se análise multivariada com equações de estimação generalizada (GEE), sendo os resultados expressos como coeficientes não padronizados ( $\beta$ ). As GEE foram aplicadas, usando-se as variáveis contínuas (idade, FEVE e consulta ambulatorial) e a variável categórica 'causa de IC' como efeitos fixos. Comorbidades, classe funcional, etnia e sexo foram usados como efeitos randômicos. A vantagem dessa abordagem foi ter utilizado todos os dados disponíveis e resultados baseados em correlações entre desfechos e variáveis preditivas. Usou-se o teste do qui-quadrado de Wald para escolher a melhor estrutura a ser adotada no modelo em questão. Usou-se ainda o teste de quase-verossimilhança para comparar modelos ajustados.

O programa SPSS 17.0 foi utilizado para a análise estatística. Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos, e aqueles  $< 0,10$ , uma tendência.

## Resultados

### Características basais (Tabela 1)

No grupo IC, o tempo médio de seguimento no estudo foi de  $16,7 \pm 8,8$  meses, com uma mediana de oito consultas ambulatoriais por paciente, enquanto no grupo TC o tempo médio de seguimento foi de  $23,1 \pm 5,8$  meses, com uma mediana de 16 consultas ambulatoriais por paciente. O total de prescrições médicas analisadas no grupo IC foi de 8.448, e, no grupo TC, 3.217. Informação completa de custo não pôde ser obtida em 82 (10,1%) pacientes com IC, e em 1 (0,7%) receptor de TC, tendo esses pacientes sido excluídos. As consultas ambulatoriais foram mais frequentes entre pacientes com classe funcional de IC III e IV do que entre aqueles com classe funcional I e II. Os pacientes com

classe funcional III e IV apresentaram as seguintes causas de IC: chagásica, 26,8%; isquêmica, 34,1%; e outras, 39%. Para aqueles com classe funcional I e II, as proporções foram 12,9%, 29,6% e 57,5%, respectivamente ( $p = 0,003$ ).

### Medicamentos prescritos para IC

Os medicamentos mais frequentemente prescritos em ordem decrescente foram betabloqueadores, diuréticos, OMNC, hipolipemiantes, IECA-BRA (Tabela 1). Observou-se uma diferença quanto aos medicamentos prescritos para pacientes com FEVE  $\leq 40\%$  e para aqueles com FEVE  $> 40\%$ . Betabloqueadores, diuréticos, antiagregantes plaquetários, antiarrítmicos e nitratos foram mais frequentemente prescritos para pacientes com IC e FEVE  $\leq 40\%$ , enquanto BCC foram mais frequentemente prescritos para pacientes com IC e FEVE  $> 40\%$  (Tabela 2). Betabloqueadores (75,9%,  $p = 0,009$ ), diuréticos (75,9%,  $p = 0,009$ ), IECA-BRA (76,6%,  $p = 0,034$ ), nitrato (61,9%,  $p = 0,001$ ) e OMC (68,8%,  $p = 0,036$ ) foram mais frequentemente prescritos para pacientes com classe funcional de IC I e II. Pacientes de etnia branca e amarela receberam mais frequentemente OMC (74,1%,  $p = 0,015$ ) e antiagregantes plaquetários (82,2%,  $p = 0,018$ ). Os BCC (60,3%,  $p < 0,001$ ) e hipolipemiantes (47%,  $p < 0,001$ ) foram mais frequentemente prescritos para outras causas, enquanto antiagregantes plaquetários (53,3%,  $p < 0,001$ ) e nitratos (43%,  $p < 0,001$ ) foram mais frequentemente prescritos para pacientes isquêmicos, e antiarrítmicos (41%,  $p < 0,001$ ) para pacientes chagásicos. Os IECA-BRA (33,3%,  $p = 0,001$ ), OMC (42,1%,  $p = 0,013$ ), antiagregantes plaquetários (31,4%,  $p = 0,003$ ) e OMNC (40,2%,  $p = 0,001$ ) foram prescritos com menos frequência para mulheres.

No grupo IC, os homens consumiram doses mais baixas de atenolol, captopril, losartana, espironolactona e isossorbida, e mais altas de carvedilol e hidralazina, mas doses iguais de enalapril, embora as doses dos medicamentos de uso diária não tenham apresentado diferença estatisticamente significativa entre os sexos. Com relação à classe funcional, as medianas das doses de enalapril para as classes funcionais III e IV e ainda para I e II foram 30,28 mg/dia (IQ 14,12-35,79) e 33,85 mg/dia (IQ 22,00-38,67), respectivamente ( $p = 0,014$ ). As medianas das doses de captopril foram 39,58 mg/dia (IQ 13,54-107,29) e 77,52 mg/dia (IQ 43,23-146,42), respectivamente ( $p = 0,059$ ). Com relação à etnia, negros e pardos usaram mais enalapril (35,42 mg/dia, IQ 23,61-39,27) do que brancos e amarelos (32,93 mg/dia, IQ 18,33-37,78) ( $p = 0,039$ ). Com relação à idade, pacientes com IC entre 41 e 65 anos receberam com mais frequência enalapril (34,29 mg/dia, IQ 20,21-38,65,  $p = 0,019$ ) e espironolactona (25,93 mg/dia, IQ 24,24-30,56,  $p = 0,049$ ), e tenderam a maiores doses de carvedilol (48,08 mg/dia, IQ 35,04-62,50,  $p = 0,076$ ) e captopril (93,05 mg/dia, IQ 66,67-145,4,  $p = 0,087$ ). Com relação à causa, menores doses de carvedilol (42,11 mg/dia, IQ 25,00-50,00,  $p < 0,001$ ) e de enalapril (23,33 mg/dia, IQ 14,44-32,22,  $p < 0,001$ ) foram administradas a pacientes chagásicos em comparação a isquêmicos e com

Tabela 1 – Características basais da população do estudo

Características	IC n = 808 n (%)	TC n = 147 n (%)
<b>Idade, anos</b>	56,5 ± 12,2	49,9 ± 16,6
< 20	5 (0,6)	9 (6,1)
20 - 40	80 (9,9)	37 (25,2)
41 - 65	427 (52,8)	57 (11,8)
≥ 66	296 (36,6)	44 (29,9)
<b>Consulta ambulatorial</b>		
< 5	250 (30,9)	16 (10,9)
6 - 10	302 (37,4)	17 (11,6)
11 - 15	127 (15,7)	42 (28,6)
16 - 20	48 (5,9)	28 (19,0)
≥ 21	81 (10,0)	44 (29,9)
<b>Etnia</b>		
Branca e amarela	619 (78,3)	127 (86,4)
Negra e parda	172 (21,7)	20 (13,6)
<b>Causas</b>		
Isquêmica	141 (30,7)	18 (12,9)
Outras	232 (50,5)	73 (52,5)
Chagásica	86 (18,7)	48 (34,5)
<b>Sexo</b>		
Masculino	508 (62,9)	101 (68,7)
Feminino	300 (37,1)	46 (31,3)
<b>Comorbidades</b>		
Hipertensão	157 (19,5)	40 (27,2)
Diabetes	150 (18,6)	30 (20,4)
Acidente vascular cerebral	31 (3,9)	5 (3,4)
Insuficiência renal	56 (7,0)	18 (12,2)
DPOC	13 (1,6)	2 (1,4)
Revascularização miocárdica	20 (2,5)	0 (0,0)
Angioplastia coronariana	9 (1,1)	2 (1,4)
Infarto do miocárdio	56 (7,0)	4 (2,7)
<b>Medicamento cardiovascular prescrito</b>		
Betabloqueador	703 (87,1)	40 (27,2)
Diurético	703 (87,1)	54 (36,7)
BCC	205 (25,4)	114 (77,6)
IECA, BRA	573 (71,0)	54 (36,7)
Hipolipemiante	595 (73,7)	117 (79,6)
Antiagregante plaquetário	354 (43,9)	30 (20,4)
ACG ou IPADPR	212 (26,3)	20 (13,6)
Antiarrítmicos	85 (10,5)	4 (2,7)
Digitálico	309 (38,3)	15 (10,2)
Nitrato	197 (24,4)	11 (7,5)
OMC	330 (40,9)	47 (32,0)
<b>Medicamento não cardiovascular prescrito</b>		
Antibiótico	42 (5,2)	68 (46,3)
Imunossupressor	0 (0)	147 (100)
OMNC	630 (78,1)	147 (100)

IC: Insuficiência cardíaca; TC: Transplante cardíaco; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; ACG: Anticoagulante; IPADPR: Inibidor do receptor ADP plaquetário; OMNC: Outros medicamentos não cardiovasculares; betabloqueador (atenolol, bisoprolol, metoprolol, carvedilol, propranolol, sotalol); diurético (furosemida, hidroclorotiazida, clortalidona, espironolactona); BCC: Bloqueador do canal de cálcio (diltiazem, verapamil, anlodipino, nifedipina, losartana); IECA: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina (captopril, enalapril, lisinopril); BRA: Bloqueador do receptor da angiotensina, hipolipemiante (atorvastatina, ciprofibrato, ezetimiba, rosuvastatina, sinvastatina); antiagregante plaquetário (aspirina); ACG ou IPADPR (enoxaparina, varfarina, clopidogrel); antiarrítmicos (amiodarona, propafenona); digitálico (digoxina); nitrato (isossorbida, propatilnitrato); OMC: Outros medicamentos cardiovasculares (clonidina, doxazosina, hidralazina, metildopa).

Tabela 2 – Perfil do medicamento prescrito de acordo com a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)

Medicamento prescrito	IC			TC		
	FEVE ≤ 40% (n = 321) n (%)	FEVE > 40% (n = 134) n (%)	p	FEVE ≤ 40% (n = 10) n (%)	FEVE > 40% (n = 126) n (%)	p
Betabloqueador	287 (89,4)	109 (81,3)	0,020	5 (50,0)	32 (25,4)	0,13
Diurético	287 (89,4)	109 (81,3)	0,020	4 (40,0)	48 (38,1)	1,00
BCC	67 (20,9)	43 (32,1)	0,011	7 (70,0)	102 (81,0)	0,41
IECA, BRA	221 (68,8)	90 (67,2)	0,72	6 (60,0)	46 (36,5)	0,18
OC	153 (47,7)	55 (41,0)	0,19	5 (50,0)	41 (32,5)	0,30
Hipolipemiante	241 (75,1)	89 (27,0)	0,059	7 (70,0)	106 (84,1)	0,37
Antiagregante plaquetário	154 (48,0)	44 (32,8)	0,003	3 (30,0)	24 (19,0)	0,41
ACG ou IPADPR	93 (29,0)	39 (29,1)	0,97	1 (10,0)	19 (15,1)	1,00
Antiarrítmicos	44 (13,7)	9 (6,7)	0,034	0 (0,0)	3 (100)	NP
Digitálico	127 (39,6)	44 (32,8)	0,17	0 (0,0)	15 (11,9)	NP
Nitrato	104 (32,4)	24 (17,9)	0,002	3 (30,0)	7 (5,6)	0,026
Antibiótico	25 (7,8)	7 (5,2)	0,33	5 (50,0)	62 (49,2)	1,00

HF: Insuficiência cardíaca; HT: Transplante cardíaco; NP: Não possível; ACG: Anticoagulante; IPADPR: Inibidor do receptor adenosina difosfato plaquetário; betabloqueador (atenolol, bisoprolol, metoprolol, carvedilol, propranolol, sotalol); diurético (furosemida, hidroclorotiazida, clortalidona, espironolactona); BCC: Bloqueador do canal de cálcio (diltiazem, verapamil, amlodipino, nifedipina, losartana); IECA: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina (captopril, enalapril, lisinopril); BRA: Bloqueador do receptor da angiotensina; OMC: outros medicamentos cardiovasculares (clonidina, doxazosina, hidralazina, metildopa); hipolipemiante (atorvastatina, ciprofibrato, ezetimiba, rosuvastatina, sinvastatina); antiagregante plaquetário (aspirina); ACG ou IPADPR (enoxaparina, varfarina, clopidogrel); antiarrítmicos (amiodarona, propafenona); digitálico (digoxina); nitrato (isossorbida, propatinitrato).

cardiopatas por outras causas. Menores doses de losartana (85,55 mg/dia, IQ 52,77-100,00,  $p = 0,021$ ) foram administradas a chagásicos e isquêmicos em comparação àqueles com cardiopatia por outras causas. As correlações entre consumo diário de carvedilol e FEVE foram fracas ( $r = 0,125$ ,  $p = 0,017$ ).

No grupo TC, os medicamentos mais frequentemente prescritos foram imunossuppressores, OMNC, hipolipemiantes e BCC (Tabela 1). Além disso, houve diferença quanto ao uso de nitratos entre pacientes com FEVE ≤ 40% e aqueles com FEVE > 40% ( $p = 0,026$ ) (Tabela 2). Pacientes de etnia branca e amarela receberam mais antibióticos (77,9%,  $p = 0,006$ ). No que se refere à causa, os medicamentos usados não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Com relação a sexo, os antibióticos foram mais frequentemente usados por homens do que por mulheres (58,8%,  $p = 0,016$ ). A Figura 1 mostra a magnitude da redução de custo para medicamentos comprados através do pregão.

#### Custo do tratamento farmacológico através de pregão

Em pacientes com IC, o custo total foi de \$534.010,20 ( $n = 726$ ), sendo a mediana do custo mensal por paciente de \$10,15 (IQ 3,51-40,22). As classes mais caras de medicamentos em valores decrescentes usados para IC foram OMNC, hipolipemiantes e OMC (Tabela 3).

Por outro lado, o custo total para receptores de TC foi de \$1.787.462,17 ( $n = 146$ ), sendo a mediana do custo mensal por paciente de \$393,08 (IQ 124,74-774,76). As classes mais caras de medicamentos nesse grupo foram imunossuppressores e OMNC (Tabela 3).

#### Custo do tratamento farmacológico no mercado privado

Em pacientes com IC, o custo total estimado foi de \$3.991.176,38 ( $n = 726$ ), sendo a mediana do custo mensal por paciente de \$161,76 (IQ 86,05-340,15). As classes mais caras de medicamentos em ordem decrescente de valor para IC foram OMNC e betabloqueadores (Tabela 3).

O custo total para receptores de TC foi de \$5.725.965,20 ( $n = 146$ ), sendo a mediana do custo mensal por paciente de \$1.207,70 (IQ 604,48-2.499,97). As classes mais caras de medicamentos para TC foram imunossuppressores e OMNC (Tabela 3).

#### Custo do tratamento farmacológico através de pregão de acordo com análises de subgrupo

A mediana do custo mensal por paciente com IC foi \$9,74 (IQ 3,48-33,65,  $n = 453$ ) para homens e \$12,24 (IQ 3,57-44,01,  $n = 273$ ) para mulheres ( $p = 0,127$ ). Observou-se um incremento na mediana do custo mensal para IC com hipertensão ( $p < 0,001$ ) e diabetes ( $p < 0,001$ ). Hipertensão foi responsável por aumento de custo de \$8,02 (48% maior) ( $p < 0,001$ ) e diabetes, por aumento de custo de \$24,35 (76% maior) ( $p < 0,001$ ). O custo para miocardiopatia isquêmica (\$16,84, IQ 6,32-16,84) foi significativamente maior do que aquele para doença de Chagas (\$8,53, IQ 2,98-26,52,  $p < 0,001$ ) e outras causas (\$6,79, IQ 3,21-18,58,  $p < 0,001$ ). É possível que o custo mais baixo para doença de Chagas deva-se ao fato de que pacientes chagásicos podem não tolerar doses completas e de que os médicos não são encorajados a usar doses altas devido à ausência de ensaio clínico em doença de Chagas.



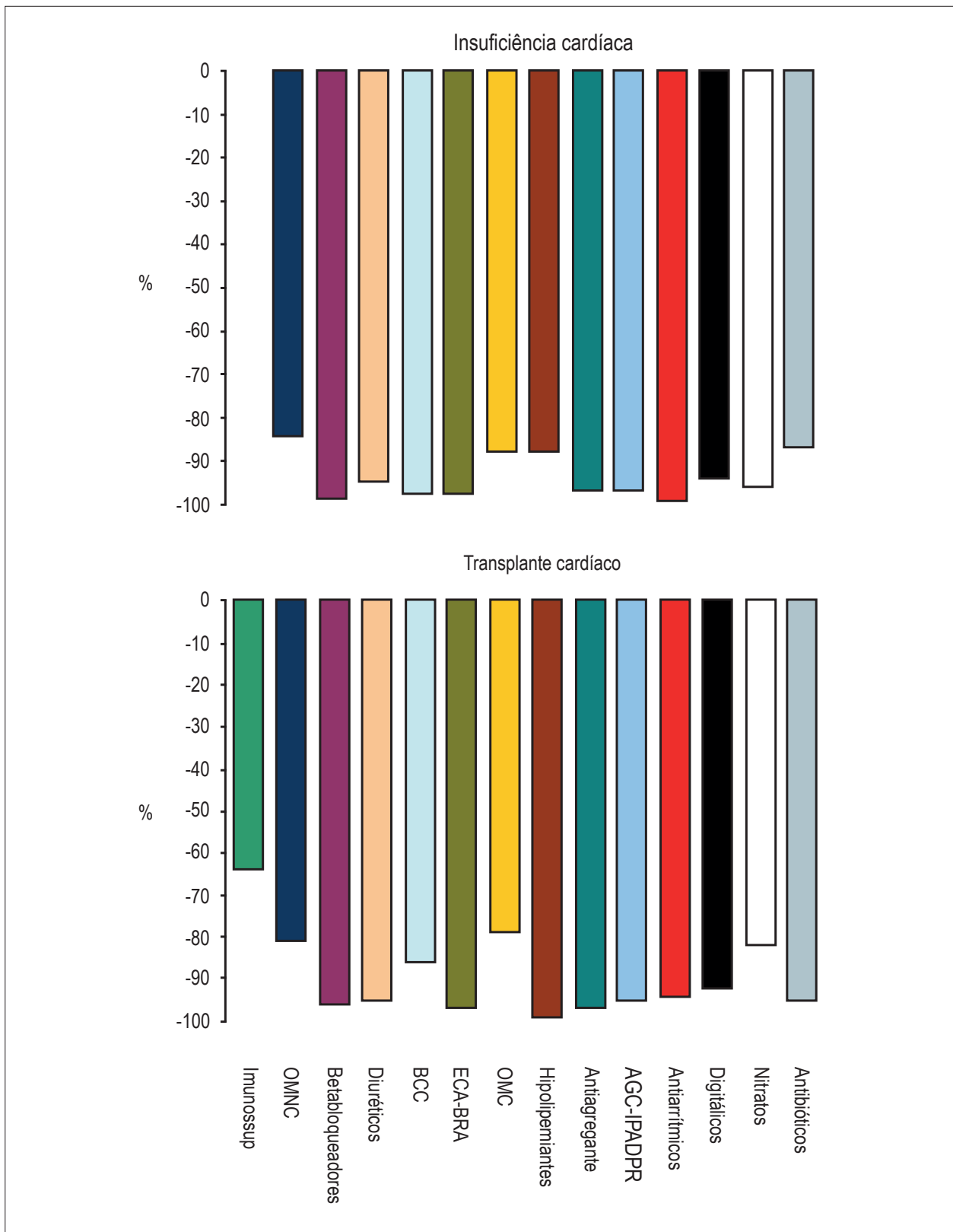


Figura 1 – Redução do custo (porcentagem) dos medicamentos prescritos e dispensados, comprados por pregão em comparação aos custos no mercado privado de acordo com cada grupo de medicamento para insuficiência cardíaca (superior) e transplante cardíaco (inferior). Imunossup: imunossupressores; OMNC: Outros medicamentos não cardiovasculares; BCC: Bloqueadores do canal de cálcio; IECA: Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: Bloqueadores do receptor da angiotensina; OMC: Outros medicamentos cardiovasculares; antiagregantes plaquetários; ACG: Anticoagulantes; IPADPR: Inibidores do receptor ADP plaquetário.

Tabela 3 – Custo total em dólares dos medicamentos prescritos para populações de estudo sobre insuficiência cardíaca e transplante cardíaco

Medicamento prescrito	IC				TC			
	Pregão		Privado		Pregão		Privado	
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
Betabloqueador	5.587,37	1,05	594.268,42	14,89	600,39	0,03	13.832,19	0,24
Diurético	7.656,28	1,43	146.626,03	3,67	368,85	0,02	8.441,09	0,15
BCC	1.212,11	0,23	58.448,57	1,46	6.847,05	0,38	51.373,17	0,90
IECA, BRA	16.905,47	3,16	209.315,46	5,24	2.102,12	0,12	15.675,55	0,27
OCB	24.174,38	4,52	162.075,63	4,06	4.846,76	0,27	15.933,67	0,28
Hipolipemiante	79.108,02	14,80	196.806,89	4,93	6.267,88	0,35	66.905,15	1,17
Antiagregante plaquetário	566,45	0,11	19.825,63	0,50	67,07	0,00	2.347,49	0,04
ACG ou IPADPR	7.911,35	0,15	58.458,19	1,46	662,50	0,04	9.667,25	0,17
Antiarrítmicos	1.993,28	0,37	17.018,91	0,43	40,55	0,00	729,86	0,01
Digitálico	672,34	0,13	15.980,01	0,40	18,70	0,00	336,58	0,01
Nitrato	5.300,55	0,99	37.563,87	0,94	559,03	0,03	1.799,95	0,03
Antibiótico	217,40	0,04	5.880,07	0,15	6.647,44	0,37	199.964,37	3,49
Imunossupressor	-	-	-	-	1.540.724,53	86,20	4.159.017,41	72,63
ONCD	390.244,35	73,02	2.468.908,68	61,86	217.709,30	12,18	1.179.687,44	20,60
TOTAL	534.428,49	100	3.991.176,38	100	1.787.462,17	100	5.725.965,20	100

HF: Insuficiência cardíaca; HT: Transplante cardíaco; ACG: Anticoagulante; IPADPR: Inibidor do receptor adenosina difosfato plaquetário; OMNC: Outro medicamento não cardiovascular; betabloqueador (atenolol, bisoprolol, metoprolol, carvedilol, propranolol, sotalol); diurético (furosemida, hidroclorotiazida, clortalidona, espironolactona); BCC: Bloqueador do canal de cálcio (diltiazem, verapamil, anlodipino, nifedipina, losartana); IECA: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina (captopril, enalapril, lisinopril); BRA: Bloqueador do receptor da angiotensina; hipolipemiante (atorvastatina, ciprofibrato, ezetimiba, rosuvastatina, simvastatina); antiagregante plaquetário (aspirina); ACG ou IPADPR (enoxaparina, varfarina, clopidogrel); antiarrítmicos (amiodarona, propafenona); digitálico (digoxina); nitrato (isosorbida, propilnitrito). OMC: Outros medicamentos cardiovasculares (clonidina, doxazosina, hidralazina, metildopa)

Na análise multivariada, indivíduos mais idosos com IC tiveram custos significativamente mais altos ( $\beta = 0,021$ ,  $p < 0,001$ ), tendo pacientes sem hipertensão e sem diabetes custos significativamente menores ( $\beta = -0,517$ ,  $p < 0,001$ ;  $\beta = -0,979$ ,  $p < 0,001$ ). A magnitude da redução de custo por pregão foi maior em diabetes e hipertensão (Figura 2).

No grupo TC, a mediana do custo mensal por paciente foi \$365,17 (IQ 100,83-683,59,  $n = 101$ ) para homens e \$435,58 (IQ 248,40-920,86,  $n = 45$ ) para mulheres ( $p = 0,268$ ). Nenhuma comorbidade causou aumento de custo. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os custos de pacientes com história prévia de miocardiopatia chagásica (\$271,71, IQ 66,49-568,54) e de outras causas (\$472,40, IQ 182,05-888,53,  $p = 0,009$ ). A Tabela 4 apresenta outras comparações entre as variáveis clínicas e a mediana de custo para os dois grupos. Na análise multivariada, pacientes de TC sem hipertensão apresentaram menor custo ( $\beta = -0,324$ ,  $p < 0,001$ ). Nesse modelo, outras variáveis não apresentaram significado estatístico para prever custo. A magnitude da redução de custo através pregão foi maior na presença de diabetes e de hipertensão (Figura 2).

#### Custo do tratamento farmacológico na farmácia comercial de acordo com análises de subgrupo

No grupo IC, a mediana de custo mensal para homens foi \$155,34 (IQ 91,30-314,85) e para mulheres foi \$175,21 (IQ 80,68-415,44) ( $p = 0,412$ ). Com relação a comorbidades, houve um aumento na mediana de custo mensal associado

a hipertensão ( $p < 0,001$ ) e diabetes ( $p < 0,001$ ). Hipertensão foi responsável por incremento de custo de \$60,35 (28% maior) ( $p = 0,005$ ), e diabetes, por incremento de custo de \$130,19 (48% maior) ( $p < 0,001$ ). O custo da miocardiopatia isquêmica (\$200,96, IQ 113,73-447,87) foi significativamente maior do que o da miocardiopatia chagásica (\$138,85, IQ 19,03-303,53,  $p = 0,003$ ) e de outras causas (\$139,82, IQ 84,39-274,33,  $p = 0,004$ ). Na análise multivariada, observou-se uma significativa interação entre custo e idade para pacientes com IC, tendo indivíduos mais idosos apresentado custos significativamente maiores ( $\beta = 0,018$ ,  $p < 0,001$ ). Homens ( $\beta = -0,165$ ,  $p < 0,001$ ) e indivíduos não diabéticos apresentaram custos significativamente menores ( $\beta = 0,568$ ,  $p = 0,003$ ).

No grupo TC, a mediana de custo mensal dos medicamentos prescritos apresentou tendência a ser menor para homens (\$1.056,83, IQ 532,31-2.325,00) do que para mulheres (\$1.313,48, IQ 907,33-3.011,20) ( $p = 0,069$ ). No entanto, diabetes foi a única comorbidade responsável por aumento de custo (\$795,99, 40% maior) ( $p = 0,045$ ). Não houve diferença de custo entre as causas. A Tabela 4 apresenta comparações adicionais entre as variáveis clínicas e a mediana do custo mensal para os dois grupos. No grupo TC, a análise multivariada mostrou significativa interação entre custo e ausência de hipertensão ( $\beta = -0,218$ ,  $p < 0,001$ ). A ausência de hipertensão resultou em menores custos no sistema privado. Nesse modelo, não houve diferenças estatisticamente significativas para outras variáveis.

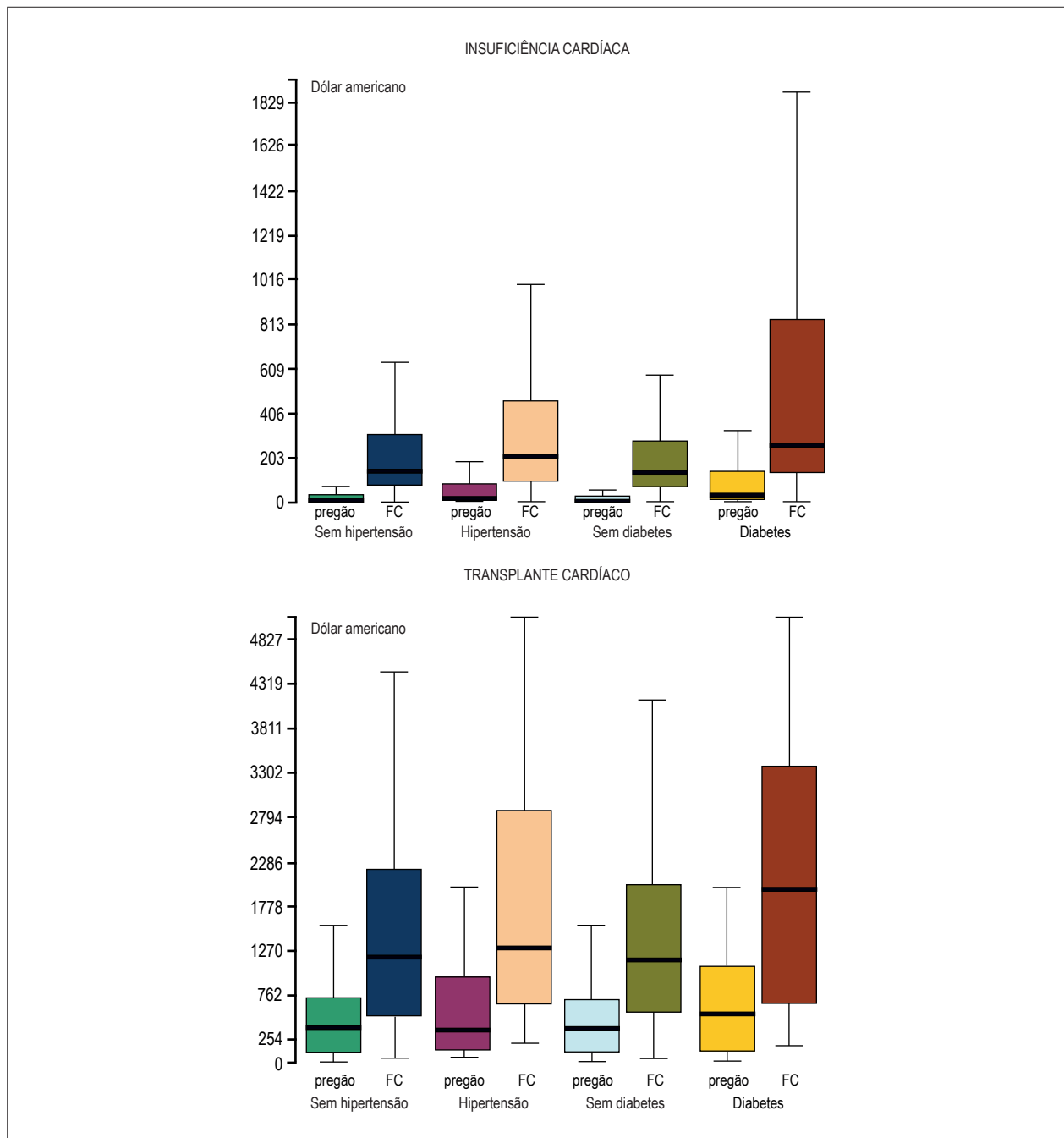


Figura 2 – Custo dos medicamentos prescritos dispensados comprados por pregão em comparação aos de farmácia comercial (FC) de acordo com o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus em insuficiência cardíaca e transplante cardíaco.

## Discussão

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a demonstrar que o custo da dispensação de medicamentos prescritos para pacientes com IC e TC, comprados através de pregão, é substancialmente inferior ao estimado no mercado privado para a prática clínica. Nessa comparação, a compra através de pregão para IC seguida por dispensação aos pacientes chega a ser uma barganha. A idade mais avançada

associou-se a custos mais altos, e a ausência de diabetes, a custos mais baixos em pacientes com IC nos dois sistemas de compra. A magnitude da redução de custo através do pregão foi maior na presença de diabetes e de hipertensão (Figura 2).

Nosso custo para o tratamento farmacológico da IC foi significativamente menor quando comparado ao relatado previamente, variando de \$261 a \$438 por mês por paciente<sup>9,10</sup>. O custo dos medicamentos comprados no



**Tabela 4 – Custo mensal por pregão ou mercado privado de medicamentos prescritos para populações de estudo em insuficiência cardíaca e transplante cardíaco de acordo com variáveis clínicas e demográficas**

Características	IC				TC			
	n	Mediana do custo	IQ 25%-75%	p	n	Mediana do custo	IQ 25%-75%	p
<b>Custo do pregão em \$</b>								
<b>Idade, anos</b>				< 0,001				0,19
≤ 19	5	3,16	2,87-24,39		9	732,48	493,62-1.026,12	
20 - 40	68	4,35	2,07-15,63		37	410,07	239,07-844,68	
41 - 65	380	9,8	3,20-45,88		57	365,19	97,16-619,52	
≥ 65	273	13,46	4,80-52,75		43	245,93	90,60-1.021,26	
<b>Causas</b>				< 0,001				0,036
Isquêmica	132	16,84	6,32-16,84		18	402,49	77,07-932,54	
Chagásica	76	8,53	2,98-26,52		48	271,71	66,49-568,54	
Outras	217	6,79	3,21-18,58		73	472,40	182,05-888,53	
<b>Consulta ambulatorial (número)</b>				0,005				0,016
< 5	192	10,84	2,88-39,19		16	576,34	292,84-1.396,98	
6 - 10	286	8,09	3,07-30,27		16	512,22	149,78-1.062,56	
11 - 15	124	15,13	5,23-70,22		42	227,05	73,86-607,01	
16 - 20	46	6,55	2,91-54,35		28	273,05	61,67-654,69	
≥ 21	78	12,89	5,06-41,86		44	493,46	223,14-847,01	
<b>Classe funcional</b>				< 0,001				
I e II	326	7,04	2,82-32,86					
III e IV	101	16,47	5,43-67,55					
<b>Etnia</b>				0,96				0,34
Branca e amarela	564	10,07	3,59-10,07		126	390,47	118,43-737,32	
Negra e parada	148	10,92	3,52-40,47		20	40,47	225,65-1.074,95	
<b>FEVE</b>				0,43				0,97
≤ 40%	296	11,82	3,47-47,80		10	358,93	86,11-957,32	
> 40%	119	9,46	3,72-27,61		126	390,47	124,75-740,92	
<b>Custo privado em \$</b>								
<b>Idade, anos</b>				< 0,001				0,52
≤ 19	5	105,45	52,69-520,48		09	1.851,58	1.284,76-2.755,11	
20 - 40	68	114,52	62,57-188,12		37	1.234,25	839,74-2.455,04	
41 - 65	380	148,90	79,68-331,97		57	1.155,17	556,26-2.491,22	
≥ 65	273	193,19	113,57-420,72		43	1.004,99	572,62-2.734,57	
<b>Causas</b>				0,004				0,14
Isquêmica	132	200,96	113,73-447,87		18	1.581,77	554,10-3.141,53	
Chagásica	76	138,85	19,03-303,53		48	1.024,00	355,21-1.553,49	
Outras	217	139,82	84,39-274,33		73	1.378,35	784,73-2.485,21	
<b>Consulta ambulatorial (número)</b>				0,002				0,009
< 5	192	168,48	67,85-321,16		16	1.507,97	984,70-3.821,39	
6 - 10	286	147,90	79,49-308,74		16	1.530,34	713,99-2.890,81	
11 - 15	124	190,69	111,44-510,07		42	800,50	446,29-2.232,58	
16 - 20	46	151,78	89,09-339,14		28	905,63	309,77-1.756,99	
≥ 21	78	189,04	116,25-363,56		44	1.445,44	955,98-2.737,73	
<b>Classe funcional</b>				0,010				
I e II	326	134,27	72,15-278,23					
III e IV	101	213,35	110,97-637,56					
<b>Etnia</b>				0,57				0,15
Branca e amarela	564	169,05	85,18-339,40		126	1.161,89	573,85-2.432,95	
Negra e parda	148	157,10	86,02-391,50		20	1.709,93	800,58-3.134,78	
<b>FEVE</b>				0,92				0,32
≤ 40%	310	149,32	75,75-331,42		10	1.133,99	712,47-2.548,44	
> 40%	129	136,30	72,65-286,64		126	1.203,64	583,40-2.487,27	

Medidas apresentadas como mediana e intervalo interquartil. FEVE: Fração de ejeção ventricular esquerda; IC: Insuficiência cardíaca; TC: Transplante cardíaco.

pregão no nosso estudo variou de 2,28% a 3,8% daqueles publicados nos EUA, enquanto o estimado no mercado privado variou de 37% a 62%. O sistema de saúde dos EUA, conhecido como um dos mais dispendiosos no mundo e com maiores preços para os medicamentos<sup>15</sup>, pode ter contribuído para tais diferenças. Entretanto, a enorme diferença de custo corroborou nossos achados da eficiência do pregão em reduzir custos do tratamento de IC.

Com relação ao TC, a comparação com os dados de apenas um estudo publicado analisando o custo de imunossuppressores até dois anos após transplante de órgãos sólidos mostrou que o pregão pode ser proporcionalmente menos eficiente em reduzir custos após TC. Naquele estudo, os custos variaram de \$448 a \$1.321 por paciente por mês<sup>16</sup>. Entretanto, o custo dos outros medicamentos não foi considerado, o que poderia subestimar o custo total do tratamento farmacológico.

Para explicar nossos resultados, especulamos que a compra por pregão possa criar um ambiente competitivo para muitas indústrias envolvidas na produção de medicamentos para IC. A concorrência, ao invés de ser uma desvantagem para a indústria, serviria para impulsionar os fabricantes de medicamentos a melhorar seus processos de negócio para manter o lucro ao mesmo tempo em que beneficiaria a sociedade. Ao contrário, o pequeno número de indústrias envolvidas na produção dos imunossuppressores e o restrito mercado podem impedir o desenvolvimento de um ambiente competitivo e limitar a eficiência do pregão para TC. Como resultado, a terapia farmacológica no transplante tem alto custo se comparada àquela da IC<sup>16</sup>.

Como esperado e confirmando dados publicados, as comorbidades associaram-se com maior custo<sup>8,9</sup>. O maior custo para pacientes mais idosos poderia ser explicado pelo fato de que o envelhecimento leva a um maior número de comorbidades. Em geral, as comorbidades requerem tratamento com polifarmácia; entretanto, é importante ressaltar que diabetes se associou a maior aumento de custos na IC, provavelmente como consequência do papel da diabetes no desenvolvimento de muitas comorbidades<sup>9</sup>. O pregão, no entanto, foi mais eficiente na diabetes (Figura 2).

### Implicações clínicas e no sistema de saúde

Nossos achados sugerem que o pregão seja uma alternativa positiva de apoio financeiro ao sistema de saúde e poderia ser introduzido em sistema de saúde de outros países para reduzir o custo do tratamento farmacológico da IC e após TC. Os envolvidos em suprimento de medicamentos para IC deveriam considerar a possibilidade de compra por pregão e dispensação para os pacientes. O custo dos medicamentos para pacientes não hospitalizados pode influenciar sua adesão ao tratamento farmacológico recomendado<sup>10</sup>. O menor custo poderia resultar em maior acesso a esse tratamento com maior adesão aos medicamentos prescritos, melhor sobrevida e menos hospitalização. O uso do pregão

em mundo afora para políticas de saúde poderia beneficiar muitos indivíduos em países desenvolvidos e principalmente não desenvolvidos, reduzindo o custo da IC.

### Limitações

Nosso estudo tem limitações. Avaliamos apenas medicamentos prescritos e dispensados; conseqüentemente, não pudemos verificar a adesão do paciente ao tratamento. No entanto, é suficiente para demonstrar quanto de terapia farmacológica ocorre na prática clínica. Os regimes administrados foram baseados naqueles prescritos por cardiologistas especializados em um centro terciário, podendo não representar assistência primária em IC. Nosso estudo unicêntrico não incluiu pacientes de múltiplas práticas nem de diferentes regiões geográficas brasileiras; entretanto, em geral, nessas condições o tratamento farmacológico não é orientado por diretrizes. Por fim, nosso estudo foi uma revisão retrospectiva de registros médicos, uma vez que um estudo prospectivo demandaria mais tempo e recursos econômicos.

### Conclusão

O presente estudo sobre prática contemporânea demonstrou que o pregão pode ser importante para reduzir o custo da terapia farmacológica em IC para pacientes ambulatoriais ou após TC. Além disso, comorbidades e idade avançada associaram-se a maior custo, o que deve ser considerado quando do planejamento de estratégias de saúde para IC. Da mesma forma, o principal achado é que o pregão possa tornar-se estratégia governamental para expandir o acesso dos menos privilegiados à terapia medicamentosa e no melhor uso dos recursos públicos.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Brandão SMG, Bocchi EA. Obtenção de dados: Brandão SMG, Storer S, Gonçalves BG, Santos VG. Análise e interpretação dos dados: Brandão SMG. Análise estatística: Brandão SMG, Carvas Junior N. Redação do manuscrito: Brandão SMG, Bocchi EA. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Brandão SMG, Issa VS, Ayub-Ferreira SM, Guimarães GV, Bocchi EA.

### Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-245. Erratum in: *Circulation*. 2013;127(23):e841.
2. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P; Interamerican Society of Cardiology. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):949-58.
3. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 supl 1):1-71.
4. Chase SL, Pickworth KK. Clinical and economic implications of new strategies for heart failure managed care setting. *Pharmacotherapy*. 2007;27(4 Pt 2):29S-32S.
5. World Health Organization (WHO). WHO. Global comparative pharmaceutical expenditures with related reference information: health economics and drugs series. No. 003. [Accessed 2014 Jan 4]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18569en/s18569>
6. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis; Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiopulmonary; Critical Care; Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933-44.
7. Stålhammar J, Stern L, Linder R, Sherman S, Parikh R, Ariely R, et al. Resource utilization and cost of heart failure associated with reduced ejection fraction in Swedish patients. *J Med Econ*. 2012;15:938-46.
8. Xuan J, Duong PT, Russo PA, Lacey MJ, Wong B. The economic burden of congestive heart failure in a managed care population. *Am J Manag Care*. 2000;6(6):693-700.
9. Masoudi FA, Baillie CA, Wang Y, Bradford WD, Steiner JF, Havranek EP, et al. The complexity and cost of drug regimens of older patients hospitalized with heart failure in the United States, 1998-2001. *Arch Intern Med*. 2005;165(18):2069-76.
10. Hussey LC, Hardin S, Blanchette C. Outpatient costs of medications for patients with chronic heart failure. *Am J Crit Care*. 2002;11(5):474-8.
11. Bocchi EA, Guimarães G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart*. 2009;95(3):181-9.
12. Ayub-Ferreira SM, Mangini S, Issa VS, Cruz FD, Bacal F, Guimarães GV, et al. Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies. a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(4):e2176.
13. Bocchi EA, Cruz F, Guimarães G, Pinho-Moreira LF, Issa VS, Ayub-Ferreira SM, et al. A Long-term prospective randomized controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure outpatients: the REMADHE trial. *Circ Heart Fail*. 2008;1(2):115-24.
14. Arvate PR, Barbosa KS, Gambardella D. Generic-branded drug competition and the price for pharmaceuticals in procurement auctions. [Accessed in 2014 Jan 28]. Available from: <http://bibliotecadigital.fgv.br/dspace/handle/10438/11322>.
15. Squires DA. The U.S. health system in perspective: a comparison of twelve industrialized nations. *Issue Brief (Commonw Fund)*. 2011;16:1-14.
16. Levy AR, Sobolev B, James D, Barrable W, Clarke-Richardson P, Sullivan SD, et al. The costs of change: direct medical costs of solid organ transplantation in British Columbia, Canada, 1995-2003. *Value Health*. 2009;12(2):282-92.