

Eficácia da Atorvastatina sem Administração Diária

Efficacy of Atorvastatin when not Administered Daily

Antonio Edmond Ghattas e João Pimenta

Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: As estatinas têm larga utilização por reduzirem eventos cardíacos. Indicadas para uso diário, no entanto alguns a utilizam em dias alternados, principalmente visando diminuição de custos.

Objetivo: Avaliar a eficácia da atorvastatina sem administração diária sobre os níveis de LDL-colesterol (LDL-C) e a redução dos custos.

Métodos: Foram avaliados 100 pacientes (P) hipercolesterolêmicos em prevenção primária (PP) e secundária (PS). Após período de dieta de 12 semanas iniciou-se atorvastatina 10 mg por dia. Após seis semanas foi dosado o LDL-C, e se níveis <80 ou <104 mg/dl conforme PS e PP, respectivamente, foi feita subtração de duas tomadas de atorvastatina da semana. Caso LDL-C continuasse <80 ou <104 mg/dl permitiria novo ajuste para três vezes na semana, sendo feita última dosagem após seis semanas. A variação percentual de custos foi a forma de apreciar a economia.

Resultados: Em 47 P, dos 52 desse grupo, observou-se redução de LDL-C de 32%, permanecendo com atorvastatina diária. Quarenta e um ficaram até o final do estudo e tiveram redução da posologia semanal. Em 25 P, a medicação foi administrada três vezes por semana e, em 16, cinco vezes por semana, exibindo redução de LDL-C de 42,4% e 46,1%, respectivamente. Sobre custos, um dos grupos teve despesa mensal de R\$ 106,65 reduzido para R\$ 74,65, e outro grupo, o gasto de R\$ 106,65 foi reduzido a R\$ 53,33.

Conclusão: Os resultados sugerem que é possível administrar a atorvastatina de forma não-diária e observou-se redução dos custos entre 30% e 50%. (Arq Bras Cardiol 2007; 89(5):325-332)

Palavras-chave: Hipercolesterolemia, atorvastatina, estatinas, colesterol.

Summary

Background: Statins are widely used because they reduce cardiac events. Although they are indicated for daily use, some doctors give prescriptions for every other day, mainly with the purpose of reducing costs.

Objective: To evaluate the efficacy of atorvastatin, when not administered everyday, on LDL-cholesterol (LDL-C) levels, and also to evaluate cost reduction.

Methods: A total of 100 patients with hypercholesterolemia in primary (PP) and secondary prevention (SP) were assessed. After a 12-week diet period, atorvastatin was initiated at a dose of 10 mg per day. After six weeks, LDL-C was determined, and if the levels were <80 or <104 mg/dL for SP and PP, respectively, two atorvastatin doses were subtracted per week. If LDL-C remained <80 or <104 mg/dL, a further reduction to three times a week was allowed, and the last determination was performed after six more weeks. The percentage variation in costs was the parameter to evaluate the saving.

Results: In 47 out of the 52 patients of this group, a reduction by 32% in LDL-C was observed, and daily atorvastatin was maintained. Forty one patients remained throughout the study and had their weekly dosage reduced. In 25 patients the medication was administered three times a week, and in 16, five times a week, with reductions of 42.4% and 46.1% in LDL-C, respectively. As regards costs, one of the groups had their monthly expense reduced from R\$ 106.65 to R\$ 74.65, and the other group from R\$ 106.65 to R\$ 53.33.

Conclusion: The results suggest that atorvastatin may be administered on a non-daily basis. A cost reduction between 30% and 50% was also observed. (Arq Bras Cardiol 2007; 89(5):294-300)

Key words: Hypercholesterolemia; atorvastatin; statins; cholesterol.

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

Correspondência: Antonio Edmond Ghattas •

Rua Adolfo Casais Monteiro, 345 - Jardim Los Angeles - 04648-040, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: tghattas@cardiol.br

Artigo recebido em 09/05/07; revisado recebido em 13/07/07; aceito em 13/07/07.

Introdução

A doença cardiovascular é a principal causa de morbidade e mortalidade no Brasil¹ e no mundo² entre homens e mulheres, sendo a aterosclerose um dos mais importantes fatores de risco³⁻⁴. Está bem demonstrado que os níveis de colesterol total e suas frações de lipoproteínas (as de baixa densidade - LDL-C - e de alta densidade - HDL-C) exibem estreita correlação com incidência de eventos cardiovasculares⁵⁻⁸.

O primeiro inibidor de 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzima A (HMG-CoA) redutase, lovastatina, introduzido em 1987, permitiu o desenvolvimento de compostos similares, e assim a estatina tornou-se uma das classes terapêuticas mais utilizadas atualmente⁹. É eficaz em reduzir o colesterol e os eventos cardíacos¹⁰, comprovada em diversos estudos¹¹⁻¹⁶ e metanálise¹⁷.

Nos últimos dez anos, apenas cinco estudos tentaram avaliar a eficácia da estatina quando utilizada em dias alternados¹⁸⁻²², havendo apenas uma publicação avaliando a atorvastatina²³. A variação de metodologia e as diferentes estatinas utilizadas nesses estudos dificultaram um consenso sobre o assunto, muito bem avaliado em recente revisão²⁴. Entretanto, os custos desse tratamento contínuo, crônico foram pouco considerados.

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da atorvastatina

não-administrada de forma diária sobre os níveis de colesterol em indivíduos hipercolesterolêmicos, utilizando-se de uma metodologia mais adequada, bem como o impacto que a diminuição de custos pode trazer em longo prazo.

Métodos

Delineamento do estudo - Tratou-se de estudo prospectivo aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Instituição. Foram estudados inicialmente 100 pacientes de ambos os sexos, ≥ 20 anos de idade, que possuíam níveis de LDL-C ≥ 160 mg/dl em caso de prevenção primária (PP), ou ≥ 130 mg/dl nos pacientes de prevenção secundária (PS) (fig. 1). Não foram incluídos no estudo aqueles que estivessem utilizando qualquer medicamento antilipêmico na época dos exames, mulheres gestantes e em casos de triglicérides ≥ 400 mg/dl. Excluíram-se os pacientes com alterações das dosagens de creatinoquinase e aminotransferases prévias ou detectadas durante o estudo e os portadores de hepatite crônica. A intolerância prévia a uma estatina, assim como portadores de neoplasias e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes melito ou hipotireoidismo descompensados, baseados nos valores de glicemia de jejum ≥ 140 mg/dl ou de TSH $\geq 4,2$ microUI/ml, e quadros instáveis de cardiopatia prévia tais como insuficiência cardíaca ou isquemia miocárdica também

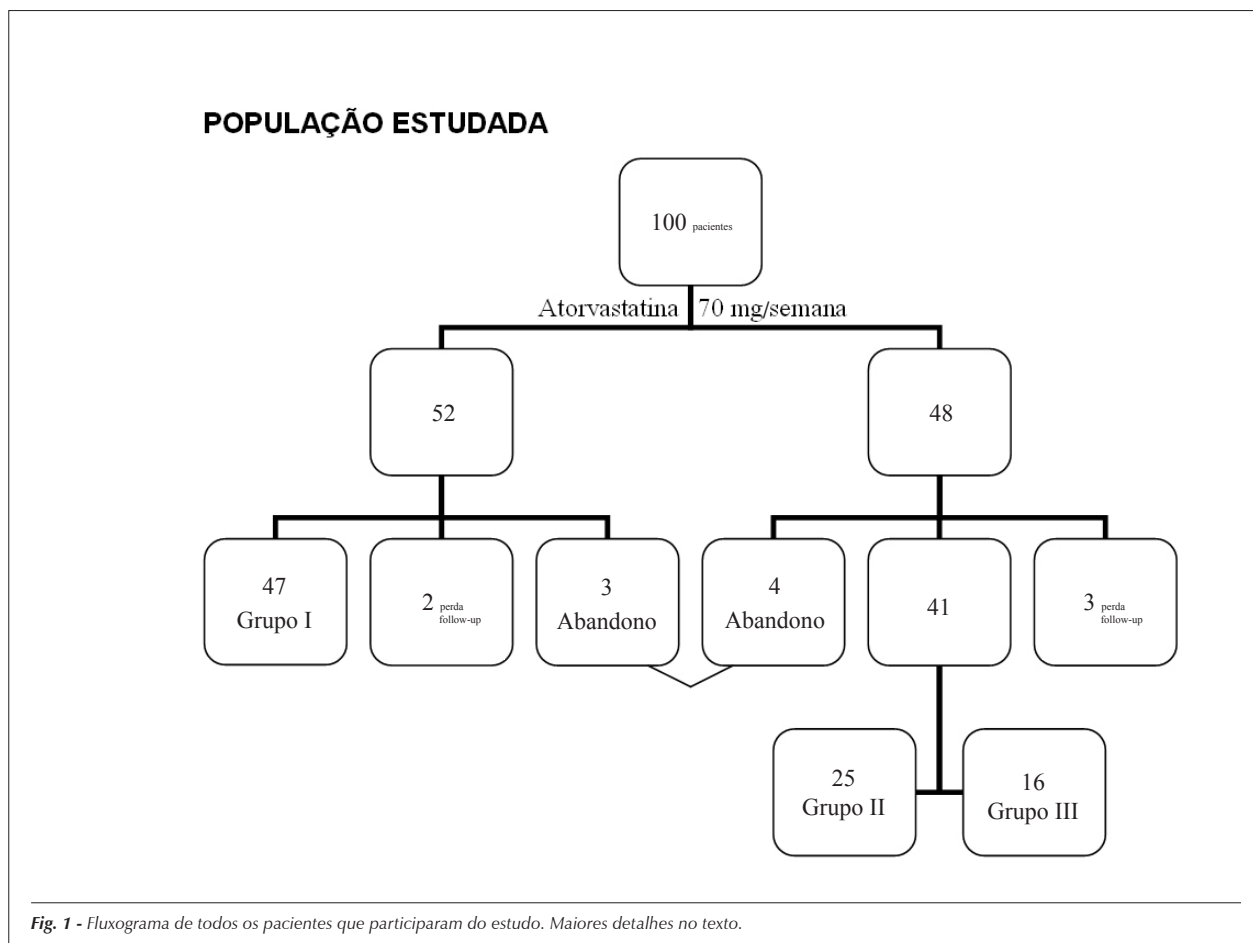


Fig. 1 - Fluxograma de todos os pacientes que participaram do estudo. Maiores detalhes no texto.

foram fatores de exclusão do estudo. Antes de iniciar a atorvastatina os pacientes foram submetidos à dieta da American Heart Association²⁵. Sua manutenção foi indicada por todo o período do estudo e a resposta a um questionário a cada consulta confirmava a execução da mesma. Foi adaptado um cardápio com a dieta prescrita e que correspondia às seguintes proporções: teor lipídico <30%, poliinsaturados >10%, saturados < 7%, monoinsaturados >10% e colesterol <200 mg/dia.

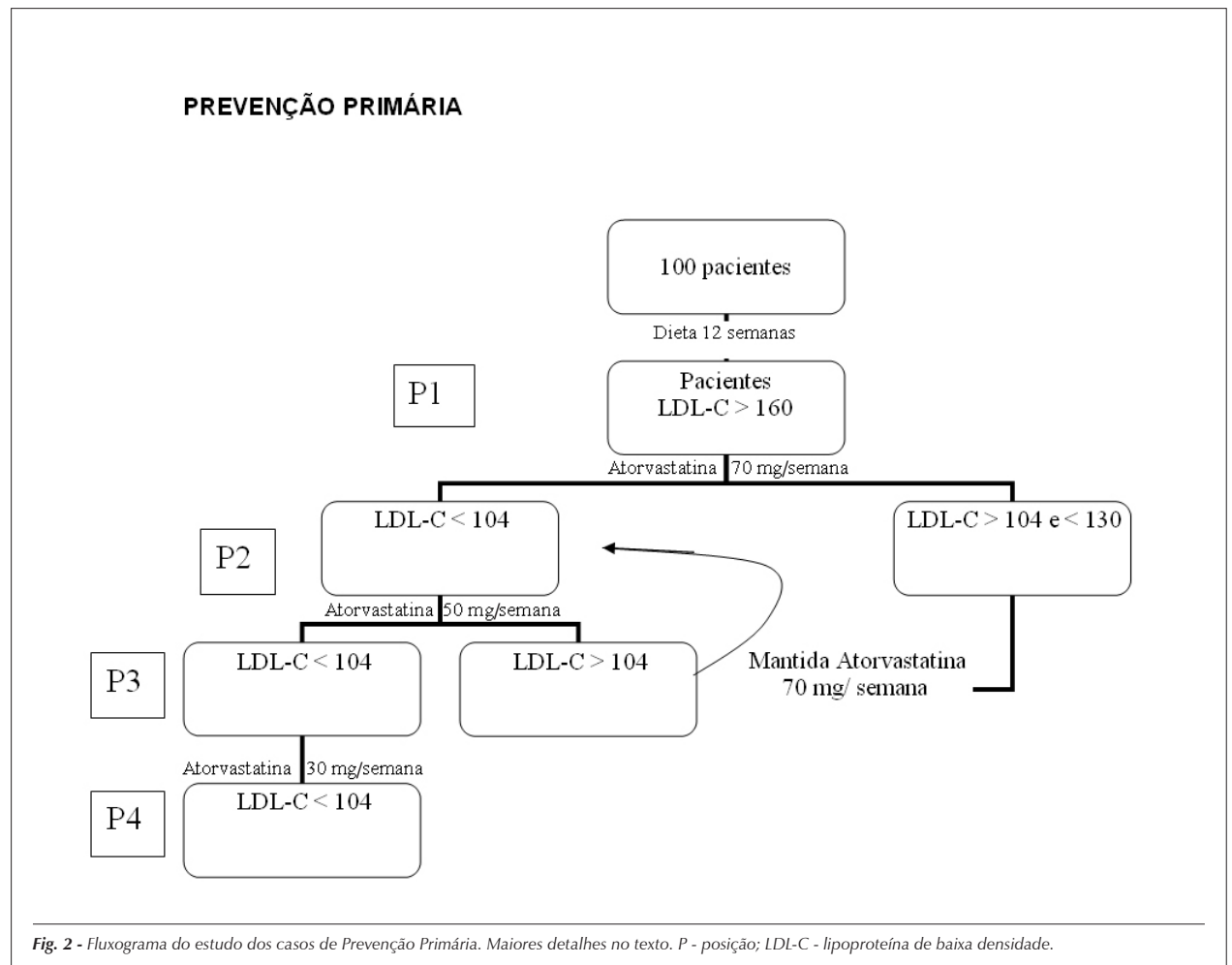
Desenvolvimento do estudo - As metas de LDL-C eram diferentes em cada indivíduo, objetivando-se níveis ≤130 mg/dl para aqueles considerados de baixo risco, que incluem PP, e ≤100 mg/dl para aqueles de alto risco, PS ou equivalentes, como os portadores de diabetes²⁶.

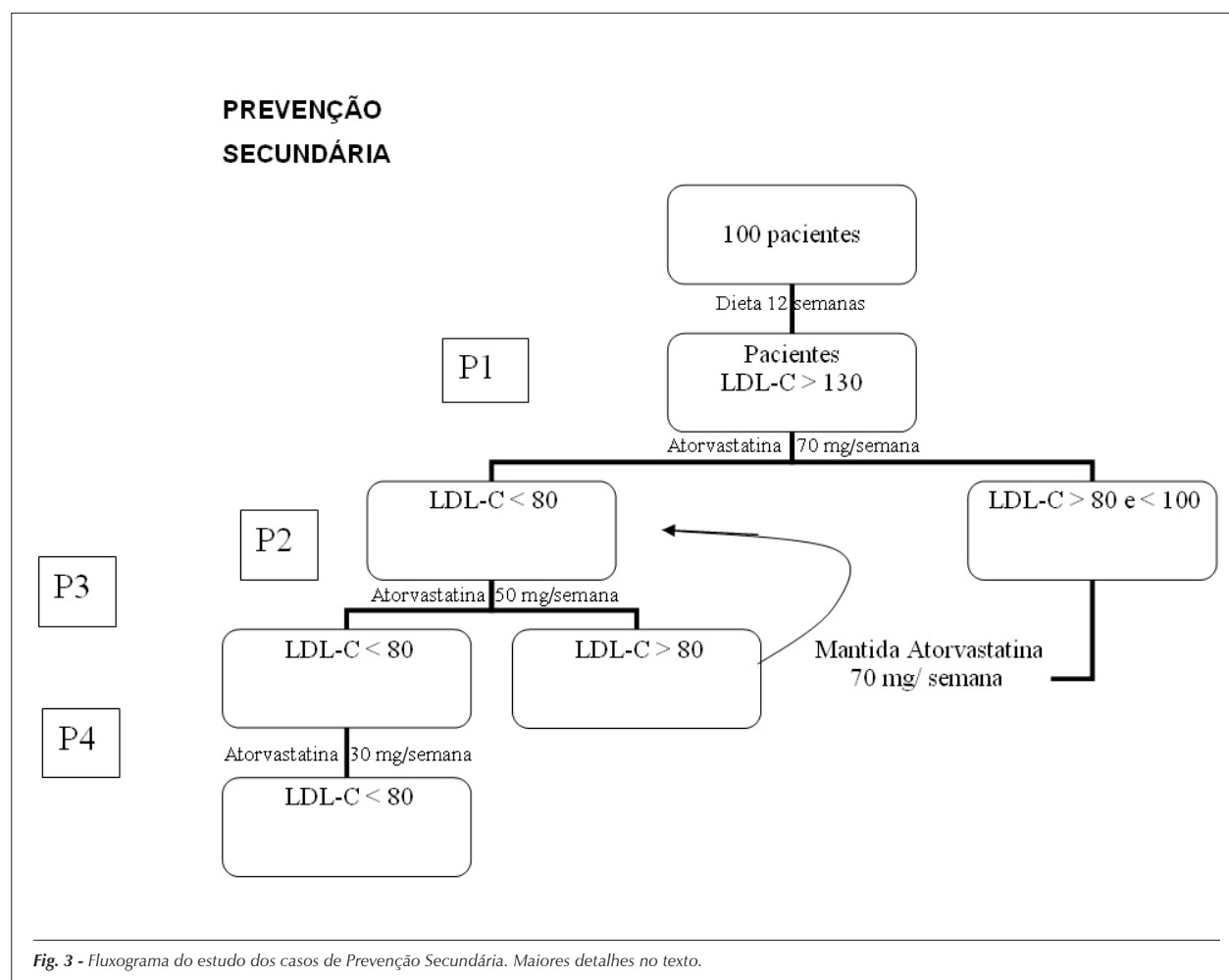
Após período de doze semanas exclusivamente sob dieta, foi feita a primeira coleta de sangue (figs. 2 e 3 - P1) e iniciada em todos os pacientes a terapia com atorvastatina, 10 mg diariamente após jantar (total de 70 mg por semana). Passadas seis semanas, nova amostra (P2) foi coletada e se o LDL-C estivesse <80 ou <104 mg/dl conforme PS e PP, respectivamente, era feita subtração da dose de 20 mg de atorvastatina da semana, mantendo-se 50 mg/semana. Se na próxima coleta seis semanas mais tarde (P3) os níveis

de LDL-C permanecessem <80 ou <104 mg/dl, PP e PS, respectivamente, o novo ajuste foi para 30 mg/semana, ou seja, 10 mg em dias alternados e fixos, às segundas, quartas e sextas-feiras. Não seria feita uma redução das tomadas semanais se os valores de LDL-C não fossem <80 ou <104mg/dl, PP e PS, respectivamente, permanecendo no esquema anterior de cinco vezes por semana (figs. 2 e 3). Após seis semanas, foi colhida a última amostra (P4) para observar se os níveis objetivados de LDL-C foram alcançados.

Assim, foram constituídos três grupos de pacientes, sempre utilizando 10 mg no dia da tomada: grupo I, com uso diário, com 70 mg de atorvastatina por semana, onde LDL-C foi entre 80 e 100 em PS, ou 104 e 130 em PP; grupo II, pacientes que receberam a medicação cinco vezes por semana (de segunda à sexta-feira) e o grupo III, pacientes que receberam a medicação três vezes por semana (segundas, quartas e sextas-feiras).

Avaliação laboratorial - Foram coletadas amostras de sangue no período matinal após jejum de 12 horas e 72 horas de abstinência alcoólica. Os níveis de colesterol total (CT) e LDL-C foram quantificados pelo método CHOD-POD e analisados em equipamento ADVIA 1650 Bayer. Para a análise dos níveis de triglicérides foi utilizado o método enzimático GPO-POD.





A coleta das amostras foi realizada sempre no dia em que se seguiu a um maior intervalo entre uma tomada da medicação e outra. Como as tomadas da medicação foram mantidas em dias fixos (segundas, quartas e sextas-feiras ou de segunda-feira à sexta-feira), a segunda-feira correspondeu teoricamente à data de menor nível da atorvastatina. Foram mensurados os níveis de aminotransferases para se ter conhecimento de efeitos adversos sobre a função hepática provocados pela atorvastatina assim como os de creatinoquinase.

Avaliação de custos - O cálculo foi feito baseando-se no mês de tratamento contínuo comparando-se os grupos que utilizaram três ou cinco vezes por semana. Sabe-se que a atorvastatina de 10 mg, que não tem genérico à venda no mercado brasileiro, em caixas de 30 comprimidos, tem preço máximo ao consumidor de R\$ 106,65²⁷ (sem incluir descontos de farmácia). Para que a economia atingida seja de fácil entendimento e não fique desatualizada, foram adotados os cálculos percentuais em cada um dos grupos.

Resultados

Os três grupos de pacientes constituídos foram: o grupo I, considerado resposta padrão, com redução média de LDL-C

de 32%, em que a média de idade foi 58 (39 a 90) anos, e 28 eram mulheres, com uso diário, no qual as metas foram atingidas sem a possibilidade de redução da posologia, ou seja, LDL-C < 130 e > 104 mg/dl em PP e LDL-C < 100 e > 80 mg/dl em PS. Composto inicialmente de 52 pacientes ocorrendo à perda de *follow-up* em dois pacientes e abandono de três desse grupo, restando para serem analisados os dados de 47 pacientes (fig. 1). Em quatro pacientes desse grupo, apesar da redução média de 32% dos níveis de LDL-C, a meta não foi atingida, em razão dos altos níveis basais de colesterol total e LDL-C.

Os grupos II e III (48 pacientes) formaram uma seleção de indivíduos em que houve a possibilidade de mudança na dosagem de atorvastatina da semana, sendo então analisados conjuntamente, mas em separado do grupo I. Sete pacientes foram excluídos do estudo, sendo três por perda de *follow-up* e quatro por abandono (fig. 1).

Nesses 41 pacientes restantes, a média de idade foi 60 (34 a 80) anos, e 29 eram mulheres e 8 estavam em terapia de reposição estrogênica, embora quatro tenham iniciado durante o estudo. Trinta e cinco pacientes estavam em PP e apenas seis faziam PS. Foi também observado que a hipertensão arterial sistêmica estava presente em 45% dos pacientes estudados.

Desses quarenta e um pacientes que permaneceram até o final estudo, 25 (61%) puderam receber a medicação três vezes por semana (segunda, quarta e sexta-feira) e 16 (39%) receberam a medicação cinco vezes por semana. Em dois casos retornou-se a posologia de cinco vezes por semana.

Na tabela 1 encontram-se os valores do grupo I onde se observa redução usual de CT e LDL-C de 34,62 % e 31,95 % , respectivamente.

Na tabela 2 encontram-se os valores dos grupos II e III onde se observa redução significativa de CT e LDL-C, com redução

de 31% e até 44,6%, respectivamente.

Na tabela 3 encontram-se os valores médios do grupo II iniciais e finais e o percentual de redução de CT, LDL-C, HDL-C e TG dos 16 pacientes que usaram atorvastatina 50 mg/semana (cinco vezes por semana) .

Por fim, na tabela 4 encontra-se o resumo do grupo III onde os níveis de colesterol e triglicérides de 25 pacientes em que o LDL-C médio inicial foi 177 mg/dl e final 95 mg/dl com a surpreendente redução de 46,1%, apesar de estarem recebendo atorvastatina 30 mg/semana (três vezes

Tabela 1 - Resumo dos níveis de colesterol total, frações e triglicérides (expressos em mg/dl) do grupo I. Inclui o valor estatístico (p)

	Inicial médio	Final médio	Redução	p
Colesterol total	260	170	34,62%	0,001
LDL-C	169	115	31,95%	0,001
HDL-C	52	50	<5%	NS
Triglicérides	167	133	20%	0,001

NS - não estatisticamente significativa.

Tabela 2 - Resumo dos níveis de colesterol total, frações e triglicérides (expressos em mg/dl) dos grupos II e III. Inclui o valor estatístico (p)

	Inicial médio	Final médio	Redução	p
Colesterol total	263	181	31,0%	0,001
LDL-C	182	101	44,6%	0,0001
HDL-C	52	54	5%	NS
Triglicérides	141	129	8,5%	NS

NS - não estatisticamente significativa.

Tabela 3 – Resumo dos níveis de colesterol e triglicérides para 16 pacientes que usaram atorvastatina 50 mg/semana (cinco vezes por semana) – grupo II

	Inicial médio	Final médio	Redução	p
Colesterol total	271	187	31,1%	0,001
LDL-C	192	110	42,4%	0,001
HDL-C	49	52	6,0 %	NS
Triglicérides	144	121	16,3%	NS

Tabela 4 – Resumo dos níveis de colesterol e triglicérides para 25 pacientes que usaram atorvastatina 30 mg/semana (três vezes por semana) – grupo III

	Inicial médio	Final médio	Redução	p
Colesterol total	258	178	31,0%	0,001
LDL-C	177	95	46,1%	0,0001
HDL-C	53	56	4,5%	NS
Triglicérides	140	135	3,2%	NS

por semana). Não foi observado nenhum efeito adverso, cardiológico ou metabólico, que interferisse na avaliação durante o período estudado.

Na avaliação dos custos, o grupo II com atorvastatina cinco vezes por semana teve despesa mensal de R\$ 106,65 reduzido para R\$ 74,65, gerando economia de 30% mês. No grupo III o gasto de R\$ 106,65 foi reduzido a R\$ 53,33, o que correspondeu a uma economia de 50%.

Discussão

Ao se tentar utilizar estatinas em dias alternados, é fundamental o conhecimento de potência e de suas meias-vidas: lovastatina 2 horas, pravastatina 1-3 horas, fluvastatina e sinvastatina 1-2 horas e atorvastatina 14 horas²⁸, sendo esta última escolhida pela maior meia-vida, assim como a mais potente⁹, até o momento do início do estudo.

O terceiro ponto é o conhecimento da farmacocinética da atorvastatina, observando reduções de LDL-C e CT num prazo de 24 a 72 horas²⁹, e sua descontinuidade irá promover aumento de colesterol total em média 48 horas após a suspensão e de LDL-C e apo-B dentro de 72 horas; assim a não-tomada diária dela foi capaz de manter resultados ainda eficazes²⁹. Esse é um dado que se reveste de real importância e que justifica o insucesso ou os resultados desanimadores dos outros estudos que não a utilizaram.

O trabalho de Metz & Lucas²⁴, que concluiu a necessidade de estudos mais profundos para responder sobre a eficácia das estatinas em dias alternados, também resumiu os principais relatos sobre essa estratégia¹⁸⁻²². Lovastatina, fluvastatina, meias-vidas curtas, baixa potência na redução do colesterol, pequenos grupos estudados, falta de protocolo, estudo retrospectivo e ausência da observação da economia de gastos foram as principais limitações desses protocolos e talvez não estimulassem outras pesquisas.

O diferencial no atual estudo foi avaliar a eficácia da atorvastatina administrada não-diária, naqueles indivíduos em que a resposta à dose inicial demonstrou redução de LDL-C acima do padrão esperado. Tal fato é imprevisível e corresponde a resposta individual, pois outros métodos de avaliar a resposta da estatina em dias alternados chegavam a ser um método de descobrir ao acaso, ou seja, quantos pacientes independentemente de qualquer perfil ou protocolo que ao acaso se beneficiariam desse tipo de terapêutica.

Os valores utilizados neste estudo, como base para permitir a redução de 20 mg de atorvastatina da semana, basearam-se no cálculo de que, em se reduzindo a medicação pela metade, o resultado corresponderia à metade da eficácia da atorvastatina. Assim sendo, como a eficácia média da atorvastatina 10 mg é de 37% de redução de LDL-C, utilizou-se 15% de margem para os níveis de LDL-C, daí os valores de <80 ou <104 mg/dl conforme PS e PP, respectivamente.

Até o presente momento não há um método fácil de identificar qual será o indivíduo que terá melhor ou pior resposta com essa classe de medicamentos. Desse modo, é esperado que os estudos que não utilizaram protocolo para fazer a redução da dose da estatina possuam um resultado

baixo e desanimador, diferentemente do que foi feito nesta pesquisa e que pode ser chamado de ajuste posológico.

Observou-se que todos os participantes do estudo são iguais à primeira dosagem e os indivíduos tornam-se diferentes após o resultado da primeira amostra. Nesse momento inicia-se o grupo do melhor respondedor *versus* grupo resposta padrão, que também possuiu uma boa resposta, porém não o suficiente para permitir a redução da dose semanal. Esse ponto pode ser colocado como o grande diferencial da resposta positiva desta pesquisa.

O estudo mais recente realça a possibilidade de usar em dias alternados a atorvastatina ou rosuvastatina, graças às suas potências e meias-vidas³⁰, onde se cita o problema do custo, porém foi feita a avaliação de maneira aleatória e utilizaram-se doses de atorvastatina de 20 mg, que não contribuem com o problema dos custos. Outra avaliação usando apenas atorvastatina preocupou-se com os custos e testou a eficácia da utilização em dias alternados³¹. Faltaram detalhamentos dos custos e os resultados colocaram o uso diário e alternado como equivalentes, o que se sabe não ser a realidade para todos os pacientes. Outros relatos^{21,32} que buscaram respostas ao uso da atorvastatina em dias alternados refinaram suas metodologias, porém não avaliaram a economia das diferentes formas de tratamento quando foi usada dose de 10 mg/dia, 10 mg em dias alternados e 20 mg em dias alternados³², como realizado no presente estudo.

Tentativa mais recente que as primeiras com lovastatina e fluvastatina, utilizando-se de outra estatina de meia-vida curta como a pravastatina³³, observou a impossibilidade da redução das tomadas semanais basicamente pela meia-vida, apesar de usar até 80 mg de pravastatina por dia. Como se vê, há intenção de mudar a posologia das estatinas, porém a metodologia varia muito em cada estudo.

Na avaliação da sinvastatina³⁴, o grupo pequeno os valores alvo de LDL-C não bem estabelecidos e a duplicação da dose quando em dias alternados não levaram a diminuição de gastos e potencializaram os efeitos adversos. Assim como, o estudo que avaliou um grupo de 35 pacientes em uso de atorvastatina 10 mg dia ou em dias alternados na segunda etapa do estudo dobrou a dose avaliando a eficácia, sem, porém, favorecer a economia com os custos e a eficácia em doses semanais menores²³.

Os resultados do presente estudo, que possuiu a maior população já avaliada, identificaram os indivíduos de resposta padrão (grupo I) e os considerados *ótimos respondedores*, grupos II e III. Alguns pacientes, apesar de possuírem hipercolesterolemia, ao serem submetidos ao tratamento medicamentoso exibiram respostas diferentes e que aqui foram valorizadas.

Este estudo foi o único que utilizou a atitude mais racional de avaliar a tomada não-diária. Diferentemente de todos os outros que procuraram o acaso para descobrir qual seria o paciente permitido a ficar sem medicação algum dia como terapêutica de base. Nessa avaliação todos recebem a dose inicial padrão e após a primeira dosagem se faz a ponderação do ajuste posológico. Não parece racional aumentar ou dobrar a dose como o que ocorreu em outras pesquisas.

As estatinas são reconhecidas por nosso sistema de saúde e fazem parte de uma relação de medicações de alto custo.

As doses eficazes das estatinas têm um custo girando em torno de R\$ 25,00, chegando às vezes ao redor de R\$ 150,00 mês de tratamento, quando se deve considerar que não são tratamentos transitórios e sim por tempo indefinido.

A atorvastatina possui custo de R\$ 106,65 mês na dose de 10 mg. O custo do tratamento anual seria de R\$ 1.279,80 (baseado no preço máximo ao consumidor e sem incluir descontos de farmácia).

A menor dose disponível de atorvastatina é de 10 mg. A utilização da dose de 5 mg dia, ou seja, meio comprimido, pode ser muito difícil porque os comprimidos não são sulcados e parece pouco prático aos pacientes, principalmente se forem idosos. Dessa forma, a utilização de um comprimido inteiro em dias alternados parece mais prática que tentar dividir um comprimido pela metade; diferentemente de alguns estudos que faziam o contrário, usavam a dose dobrada em dias alternados, o que elimina a possibilidade da economia do tratamento.

Assim sendo, a possibilidade de reduzir a dose da medicação sem dúvida trouxe uma economia na renda do paciente, lembrando-se que na maioria das vezes há outros medicamentos sendo utilizados para o controle de outras enfermidades, como diabetes e hipertensão arterial sistêmica.

Nessa avaliação, os custos do grupo II foram reduzidos em 30%, equivalentes a R\$ 32,00 por mês, e no grupo III, em 50%, ou seja, R\$ 53,32 por mês, levando a uma economia anual de R\$ 384,00 e R\$ 639,90 ano, respectivamente, cifras que não podem deixar de ser consideradas.

Quando é feita uma análise de custo-efetividade tem-se que o investimento por vida salva vale mais quanto maior é o risco cardíaco do indivíduo em questão. Dessa forma, ao se adotar esse padrão de tratamento, além de justificar-se a medicação, há indiscutivelmente uma redução nesses valores²⁴.

É importante observar a segurança na utilização da atorvastatina e notar que a incidência de efeitos colaterais

maiores ou menores foi bastante reduzida.

Assim, foi possível comprovar a eficácia da atorvastatina em dias alternados sobre os níveis de colesterol em indivíduos hipercolesterolêmicos, e que preconiza um ajuste individualizado a cada seis semanas no período inicial do tratamento.

Com essa frequência na administração da atorvastatina da semana os custos foram reduzidos em 30% a 50% de acordo com o número de tomadas da semana, possibilitando uma economia relevante aos que necessitam desse tratamento e gerando um impacto econômico na população e nos órgãos públicos fornecedores de medicamentos.

Fatores limitantes - Pôde-se observar uma taxa moderada de abandono do tratamento. Em nenhum dos casos o fator desencadeante foi efeito colateral. A hipercolesterolemia assintomática antes da ocorrência de um evento cardiovascular, o custo da medicação e a idéia de tratamento por tempo indeterminado foram fatores que dificultaram o presente estudo. Há por parte dos pacientes uma idéia de que após a redução dos níveis de colesterol a suspensão da medicação não afetaria os resultados. A redução das tomadas semanais, para aqueles que a resposta ao tratamento permite, poderia parecer ao paciente uma bonificação em seu tratamento e uma maneira de aumentar a adesão ao tratamento em longo prazo.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de mestrado de Antonio Edmond Ghattas pelo Hospital do Servidor Público Estadual - IAMSPE

Referências

1. Mansur AP, Favarato D, Souza MFM, Avakian SD, Aldrighi JM, César LAM, et al. Tendências do risco de morte por doenças circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 76: 497-503.
2. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97: 1837-47.
3. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the Pooling Project Research Groups. *J Chronic Dis*. 1978; 31: 201-306.
4. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? *JAMA*. 1986; 256: 2823-8.
5. Muller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand*. 1938; 89: 75-84.
6. Anderson KM, Castelli WP, Levy DL. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA*. 1987; 257: 2176-80.
7. Atger V, Giral P, Simon A, Cambillau M, Leveson J, Gariepy J, et al. High-density lipoprotein subfractions as markers of early atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1995; 75: 127-31.
8. Bertolami MC. A conexão entre as lipoproteínas e a aterosclerose. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2000; 10: 694-9.
9. Stein EA. New statins an new doses of older statins. *Curr Atheroscler Rep*. 2001; 3: 14-8.
10. Holme I. Relation of coronary heart disease incidence and total mortality to plasm cholesterol reduction in randomised trials: use of meta-analysis. *Br Heart J*. 1993; 69: 42-7.
11. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1301-7.
12. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DE, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TEXCAPS. *JAMA*. 1998; 279: 1615-22.
13. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1001-9.
14. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized Trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the

- Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383-5.
15. The Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1349-57.
 16. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Brown LE, Hamm P, Cole TG, et al. Rationale and design of a secondary prevention trial of lowering normal plasma cholesterol levels after acute myocardial infarction: the Cholesterol and Recurrent Events Trial (CARE). *Am J Cardiol*. 1991; 68: 1436-46.
 17. Rossouw JE. Lipid-lowering interventions in angiographic trials. *Am J Cardiol*. 1995; 76: 86-92.
 18. Rindone JP, Achacoso R, Bledsoe R. Effect of lovastatin administered every other day on serum low-density lipoprotein cholesterol > 160 mg/dl. *Am J Cardiol*. 1995; 76: 312-3.
 19. Dennis VC, Britton ML, Sirmans SM, Letassy NA, Freeman DA. The use of alternate-day lovastatin in hypercholesterolemic men. *Ann Pharmacother*. 1997; 31: 708-12.
 20. Rindone JP, Hiller D, Arriola G. A comparison of fluvastatina 40 mg every other day versus 20 mg everyday in patients with hypercholesterolemia. *Pharmacotherapy*. 1998; 18: 836-9.
 21. Jafari M, Ebrahimi R, Ballian H, Okamoto M, Ateshkadi A. Efficacy of alternate day dosing versus every day dosing with atorvastatin (abstract). *Pharmacotherapy*. 1999; 19: 1197.
 22. Schulz PT, Moran K, Hogan TT, Malcolm K, Zenni M. Evaluation of three methods of administering atorvastatin [abstract]. In: 34th Annual American Society of Health-System Pharmacists Midyear Clinical Meeting; 1999 Dez 5-9; Orlando (Florida).
 23. Matalka MS, Ravnan MC, Deedwania PC. Is alternate daily dose of atorvastatin effective in treating patients with hyperlipidemia? The alternate day versus daily dosing of atorvastatin study (ADDAS). *Am Heart J*. 2002; 144: 674-7.
 24. Metz CA, Lucas KH. Alternate-day dosing of HMG-CoA reductase inhibitors for cholesterol reduction. *Ann Pharmacother*. 2001; 35: 496-500.
 25. Krauss RM, Eckel RH, Howard B. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000; 102: 2284-99.
 26. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes de dislipidemia e prevenção de aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 7: 4-48.
 27. Revista Kairos. Fonte de consulta de preço de medicamentos valores de fabrica e preço máximo ao consumidor. [acesso em 2006 Dez 18]. Disponível em: http://www.revistakairos.com/revista/bra/default_bra.asp.
 28. Forti N, Alves RJ, Diament J, Giannini. Tratamento medicamentoso das dislipidemias primárias. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2000; 6: 780-9.
 29. Stern RH, Yang BB, Hounslow NJ, MacMahon M, Abel RB, Olson SC. Pharmacodynamics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2000; 40: 616-23.
 30. Juszczak MA, Seip RL, Thompson PD. Decreasing LDL cholesterol and medication cost with every-other-day statin therapy. *Prev Cardiol*. 2005; 8: 197-9.
 31. Piamsomboon C, Laothavorn P, Saganwong S, Chatlaong B, Nasawadi C, Tanprasert P, et al. Efficacy and safety of atorvastatin 10 mg every other day in hypercholesterolemia. *J Med Assoc Thai*. 2002; 85: 297-300.
 32. Jafari M, Ebrahimi R, Ahmadi-Kashani M, Balian H, Bashir M. Efficacy of alternate-day dosing versus daily dosing of atorvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2003; 8: 123-6.
 33. Graham MR, Lindsey CC, Kennedy JA. Maintenance of low-density lipoprotein goal with step-down pravastatin therapy. *Pharmacotherapy*. 2002; 22: 21-6.
 34. Copher HR, Stewart RD. Daily dosing versus alternate-day dosing of simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Pharmacotherapy*. 2002; 22: 1110-6.