

VALIDADE DA INTERVENÇÃO MEDICAMENTOSA SOBRE AS HIPERLIPIDEMIAS PRIMÁRIAS NA PREVENÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA CORONÁRIA.

NEUSA FORTI, BRAINA E. DE REVIACKI, SÉRGIO D. GIANNINI

A importância da concentração sanguínea do colesterol na aterogênese vem sendo evidenciada através de estudos experimentais, clínicos, genéticos e epidemiológicos. Foi demonstrado que o colesterol presente na parede arterial é de origem plasmática e derivado das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) circulantes os quais, através de mecanismo ativo, seletivo e limitado das células endoteliais, penetram na parede arterial. Havendo excesso de LDL, há acúmulo local de colesterol¹².

Por outro lado, tem sido relatado que pode ocorrer regressão e/ou estabilização de lesões ateroscleróticas e impedimento da formação de novas lesões quando os estímulos aterogênicos são removidos. Esses efeitos têm sido verificados através de estudos não só experimentais e epidemiológicos, de difícil e prolongada realização, mas também angiográficos³⁻⁷.

Visando evitar o aparecimento e a recorrência das complicações da doença aterosclerótica, são adotadas medidas que objetivam remover os estímulos aterogênicos, combatendo a hiperlipidemia e outros fatores de risco, como hábito de fumar, hipertensão arterial, diabetes, obesidade, vida sedentária e estresse, que bloqueiam outros mecanismos envolvidos na formação da placa de ateroma (agregação plaquetária, por ex); utilizam-se medicamentos que aumentam o índice de oxigenação tecidual e realizam-se cirurgias de revascularização⁸⁻¹³.

Neste trabalho, analisaremos somente a eficácia das drogas utilizadas no tratamento das hiperlipidemias primárias na prevenção da doença aterosclerótica coronária (DAC). Embora os diferentes fármacos possam não ter sido usados isoladamente nos diversos ensaios, a maioria dos seus resultados mostra que o tratamento das hiperlipidemias primárias parece ser medida eficaz na prevenção primária e secundária da coronariopatia aterosclerótica.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Em indivíduos sem coronariopatia clinicamente manifesta, os benefícios da adoção de diversos tipos de dieta, mudanças de hábitos ou de estilo de vida, ou da administração de medicamentos, somente podem ser avaliados através de análise dos índices de morbidade e de mortalidade obtidos em estudos populacionais de longa duração^{12,14,15}.

Apesar das dificuldades de interpretação dos resultados das investigações nas quais foram utilizadas dro-

gas com ação hipolipemiante, isoladas, combinadas ou associadas a outras medidas, eles evidenciaram que as reduções da colesterolemia e/ou da fração LDL-C por elas induzidas são acompanhadas de diminuição da morbidade e mortalidade por doença aterosclerótica coronária.

Dentre essas investigações, destacam-se: 1) estudo Cooperativo Internacional com Clofibrate (WHO Cooperative Trial of Clofibrate)¹⁴⁻¹⁸; 2) estudo multicêntrico com colestipol^{14,19}; 3) ensaio com probucol²⁰; 4) estudo do Lipid Research Clinics - Coronary Prevention Primary Trial (LRC-CPPT), utilizando colestiramina²¹⁻²⁴; 5) estudo de Helsinki, empregando genfibrosil²⁵⁻²⁷.

Estudo Cooperativo Internacional com Clofibrate

Para essa ampla investigação planejada pela Organização Mundial de Saúde (WHO - Cooperative Trial of Clofibrate)¹⁴⁻¹⁸ foram selecionados 15745 homens, de 30 a 59 anos, sem evidências de doença coronária, divididos em três grupos, de acordo com seus níveis de colesterolemia: I) grupo I - 5331 indivíduos cuja colesterolemia (média de $249 \pm 0,5$ mg/dl) se encontrava no 1/3 superior da distribuição da mesma (valores obtidos de 30.000 voluntários), aos quais foi administrado clofibrate na dose de 1,6 g/dia; II) grupo II - 5296 homens com colesterolemia (média de $147 \pm 0,4$ mg/dl) também no 1/3 superior da distribuição, aos quais foi administrado placebo (cápsulas contendo óleo de oliva); III) grupo III - 5118 indivíduos cuja colesterolemia (média de $181 \pm 0,4$ mg/dl) se situava no 1/3 inferior da distribuição, aos quais foi administrado placebo (cápsula contendo óleo de oliva).

Após seguimento de 5,3 anos, houve redução da colesterolemia de 10,7%, 3,5% e 6,6% respectivamente nos grupos I, II e III. Quando comparados os grupos I e II, verificou-se no primeiro diminuição de 20% da incidência de doença coronária isquêmica, com redução de 25% de infarto do miocárdio (IM) não fatal, mas houve diferença entre eles em relação à incidência de IM fatal e angina de peito. No grupo I, a redução da incidência de IM foi mais acentuada nos indivíduos com maiores níveis de colesterolemia e que, por ação do clofibrate, tiveram maior redução desses níveis.

Os resultados confirmaram a hipótese de que a redução da hipercolesterolemia pode diminuir a incidência de DAC. Entretanto, após 9,6 anos de seguimento, o gru-

po I, tratado com clofibrate, apresentou mortalidade 25% maior do que a do grupo II, decorrente de maior número de óbitos por doença coronária isquêmica, acidente vascular cerebral, câncer e outras doenças. Após 13,2 anos de evolução, observou-se no grupo I mortalidade 11% maior, quando considerada toda a extensão da investigação, mas apenas 5% no período de oito anos posterior à interrupção da droga, mortalidade essa atribuída ao efeito tóxico do uso pro-longado do clofibrate e à redução do “pool” do colesterol.

Estudo com Colestipol

Em estudo multicêntrico e randomizado, de curta duração (três anos), simples cego e com pobres evidências quanto à ausência de coronariopatas, foram selecionados 2278 indivíduos com colesterolemia > 250 mg/dl (1094 homens, 70% sem história de doença coronária e 1184 mulheres, 80% sem essa referência). Ao final de três anos, nos 548 indivíduos tratados com 15 g/dia de colestipol, a diminuição da mortalidade nos homens e mulheres sem antecedentes de coronariopatia não foi significativa, embora tenha ocorrido diminuição da colesterolemia^{14,19}.

Estudo com Probuco

Objetivando a prevenção primária da DAC, Miettinen²⁰ coordenou ensaio prospectivo de cinco anos de duração, com intervenção multifatorial, utilizando como drogas hipolipêmicas probuocol e clofibrate.

Desse ensaio participaram 1200 homens de meia idade, sem evidências clínicas de doença cardiovascular, sendo que 612 receberam orientação higieno-dietética, drogas hipolipemiantes (probuocol e clofibrate) e anti-hipertensivas (diurético e bloqueadores beta-adrenérgicos), e foram orientados a abandonar o fumo, a combater a obesidade e a obedecer ao tratamento anti-diabético.

Os resultados foram comparados aos de 610 homens de alto risco e de 593 de baixo risco, sobre os quais não houve intervenção. Esta fez cair a média de risco em 33%, mas foi maior do que a do grupo de alto risco (3,1 x 1,5%), e houve acentuada redução de acidente vascular cerebral (0 x 1,3%). A diminuição concomitante da colesterolemia foi de 15% por ação do probuocol e variou de 0 a 13% por ação do clofibrate ou da associação clofibrate-probuocol.

Estudo “Lipid Research Clinics - Coronary Prevention Primary Trial”

Nesse estudo²¹⁻²⁴, coordenado pelo National Heart, Lung and Blood Institute, após análise de 480.000 homens, de 35 a 59 anos e exclusão de todos os que apresentavam quadro clínico e/ou exames subsidiários compatíveis com DAC, foram selecionados 3806 homens

com hiperlipidemia do tipo IIa (colesterolemia total > 265 mg/dl, (LDL-C) > 190 mg/dl). Todos foram orientados para observar dieta hipogordurosa, sendo randomizados em grupo placebo e grupo que deveria ingerir 24 g/dia de colestiramina.

Após 7,4 anos de seguimento, o grupo tratado com colestiramina apresentou redução da colesterolemia de 13,4% e de LDL-C de 20,3%, ao passo que a redução no grupo placebo foi, respectivamente, de 8,5 e 12,6%. No grupo tratado, houve redução de 19% de risco (coronariopatia definida, morte ou IM não fatal), representados por diminuição de 24% de morte por doença coronária isquêmica, 19% de IM não fatal e diminuição de 25%, 20% e 21%, respectivamente, de teste ergométrico positivo, angina de peito e cirurgia de revascularização.

Quando o grupo que recebeu o fármaco foi analisado separadamente, a redução de 19% do risco coronário associou-se a decréscimo de 8% na colesterolemia total e de 11% de LDL-C. A incidência de coronariopatia nos homens em que houve redução de 25% da colesterolemia e de 35% de LDL-C foi a metade daquela obtida nos homens cujos níveis permaneceram semelhantes aos do pré-tratamento e pequenos aumentos na fração HDL-colesterol levaram à diminuição de 2% nos riscos.

Ficou, portanto, evidenciado neste estudo que a diminuição da mortalidade e da morbidade por DAC esteve relacionada à diminuição de LDL-C e da colesterolemia total, induzidas pela colestiramina.

Estudo de Helsinki (Genfibrosil)

Frick e col²⁵ observaram a influência do genfibrosil, droga derivada do ácido fíbrico e redutora da colesterolemia e da trigliceridemia, com ação variável sobre o LDL-C e indutora de elevação do HDL-C, na prevenção primária das coronariopatias, em estudo realizado em Helsinki.

Nessa investigação, randomizada e duplo-cega, foram seguidos durante cinco anos, 4081 homens de 40 a 55 anos, assintomáticos, com dislipidemia primária caracterizada por LDL-C + VLDL-C > 200 mg/dl; 2/3 dos pacientes foram classificados na classe IIa, o restante nas classes IIb e IV. Os pacientes foram divididos em dois grupos: I, formado por 2051 homens que receberam 600 mg/dia de genfibrosil e II, composto por 2030 homens que receberam placebo. No primeiro grupo, houve diminuição de LDL-C e de triglicérides de 8% e de 35%, respectivamente, elevação de HDL-C de 10%, acompanhando uma frequência cumulativa de eventos cardíacos de 27,3/1000. No grupo placebo, essa frequência foi de 41,4/1000, configurando-se redução de 34%. A incidência, no grupo I, de IM não fatal foi reduzida em 37% e a de doença coronária isolada, em 26%. Não houve diferença entre os dois em relação à mortalidade total. Apesar da dificuldade de interpretação decorrente

da existência de indivíduos com diferentes tipos de hiperlipidemia, o estudo permitiu concluir que a redução da frequência de eventos cardíacos no grupo que recebeu genfibrosil decorreu da redução de LDL-C, da trigliceridemia e da elevação de HDL-C²⁵⁻²⁷.

Os resultados das investigações acima referidas mostram que em pacientes com distúrbios lipídicos por ação de diferentes fármacos isolados, associados ou combinados a outras medidas, após três a sete anos de tratamento, ocorreu diminuição da colesterolemia, oscilando entre 10 e 15%, e/ou da fração LDL-C, variando entre 8 e 20,3%, reduções essas acompanhadas por diminuição de 19 a 33% da morbidade e de 25 a 34% da mortalidade por doença aterosclerótica coronária.

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Em indivíduos portadores de coronariopatia clinicamente manifesta e distúrbios lipídicos, investiga-se se a correção desses distúrbios é capaz de modificar a evolução da doença aterosclerótica já estabelecida, através da análise dos índices de morbidade e mortalidade em estudos populacionais e de ensaios clínicos com comparações cinecoronariográficas^{6,9,10,11,13,28}.

Análise dos índices de morbidade e mortalidade

Entre as investigações populacionais que envolvem a utilização de drogas hipolipemiantes, desta cam-se o Coronary Drug Project Research Group^{30,31} e a de Don e col¹⁹.

Coronary Drug Project Research Group^{30,31} - Esse estudo incluiu 8341 homens, de 30 a 64 anos, com infarto do miocárdio prévio. Trata-se de investigação duplo-cega, randomizada, multicêntrica, em que os pacientes são selecionados de acordo com seus níveis lipídicos, foram distribuídos em grupos distintos para receberem estrógenos (duas dosagens diferentes), tiroxina, clofibrate, ácido nicotínico e placebo. O estudo dos grupos que receberam estrógenos e tiroxina foi logo interrompido em decorrência dos efeitos colaterais das drogas, prosseguindo-se somente o dos grupos que receberam clofibrate, ácido nicotínico e placebo.

O clofibrate, na dose de 1,8 g/dia, foi administrado a 1103 pacientes. Após 76 meses, apesar da redução da colesterolemia e da trigliceridemia, não houve evidência de redução da mortalidade por doença cardiovascular ou coronária (20,6% no grupo que recebeu clofibrate e 20,9% no grupo placebo).

No grupo de 1119 pacientes que receberam 3,0 g/dia de ácido nicotínico, paralelamente à diminuição de 10% da colesterolemia, houve incidência 26% inferior de IM não fatal, em relação ao grupo controle.

Estudo de Dorr e col¹⁹ (colestipol) - Nesse estudo, 176 homens e 108 mulheres com antecedentes de

doença coronária e colesterolemia > 250 mg/dl foram tratados durante 3 anos, com 15 g/dia de colestipol. Ao final, verificou-se diminuição significativa da mortalidade (3,4% no grupo tratado e 10,6% no placebo) somente no sexo masculino, associada a redução da colesterolemia de 37 mg/dl (no grupo placebo, 7 mg/dl). Novos episódios de doença cardíaca isquêmica (novo IM, angina de peito, insuficiência cardíaca) ocorreram em 2,4% dos homens e 3,7% das mulheres tratadas com colestipol, ao passo que, no grupo placebo, essa frequência foi respectivamente de 4,4% e 3,3%.

Comparações cinecoronariográficas

Há inúmeras dificuldades metodológicas para esses estudos^{4,5,32}, mas várias pesquisas as contornaram e possibilitaram avaliação criteriosa de eventuais modificações da luz arterial, permitindo concluir pela estabilização, regressão ou progressão das lesões ateroscleróticas.

Merecem destaque as investigações de Nikkila e col³³, com clofibrate e ácido nicotínico; de Nash e col³⁴, com colestipol; de Kuo e col^{35,36}, com colestipol e probucol; do National Heart Lung and Blood Institute Type II Coronary Intervention, com colestiramina^{37,38}; de Glueck e col³⁷ com genfibrosil.

Estudo de Nikkila (Helsinki Coronary Study)³³

- Nesse estudo, randomizado e aberto, foram selecionados 61 pacientes com colesterolemia > 278 mg/dl e trigliceridemia > 177 mg/dl e comprometimento de 2 ou 3 vasos coronários. A 41 deles, foram administrados dieta hipolipídica e 2 g de clofibrate ou 1,5 a 2,5 g/dia de ácido nicotínico; aos 20 restantes, placebo. Em 28 pacientes que receberam medicação observou-se, após sete anos, diminuição de 18% da colesterolemia, de 38% da trigliceridemia e de 19% da fração LDL-colesterol, além de aumento de 10% da fração HDL-colesterol. Essas modificações do perfil lipídico foram acompanhadas por estabilização da doença coronária em 32% (no grupo placebo, 8%), sem entretanto evidências de regressão. A progressão das lesões, nos segmentos arteriais analisados, ocorreu em 17% no grupo tratado e 38% no grupo controle.

Embora criticado por não ser estudo randomizado, nem cego, pela diferença de seguimento dos grupos, pela análise das cinecoronariografias por um só especialista, a investigação levou à conclusão de que a progressão das lesões ateroscleróticas estava relacionada às maiores concentrações sanguíneas de colesterol total (CT); VLDL-C, da relação CT/LDL-C ou LDL-C/HDL-C e a menor nível de HDL-C. Seus resultados valorizam redução dos níveis lipídicos, pare atingir os objetivos de prevenção secundária da DAC^{9,12, 33,39,40}.

Estudo de Nash e col com Colestipol - Em 42 indivíduos com colesterolemia > 250 mg/dl e obstrução

coronária > 50%, em uma ou mais artéria. Nash e col³⁴ administraram 20 g de colestipol associado a dieta pobre em colesterol e gorduras saturadas e rica em cereais. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um, formado por 25 indivíduos que, no primeiro mês, obtiveram redução de mais de 15% da colesterolemia e outro, constituído por 17 indivíduos que não responderam ao colestipol e passaram a receber placebo (grupo controle). Após 2 anos de tratamento, a repetição da cinecoronariografia mostrou, no primeiro grupo, progressão das lesões em 12%, ausência de alteração em 88%, acompanhando diminuição da colesterolemia de 20,5%; no segundo grupo, a progressão das lesões ocorreu em 47% e ausência de alteração em 53%; a redução da colesterolemia foi 1,74%.

Estudos de Kuo e col com Colestipol e probucol

- A ação eficaz do colestipol na redução da colesterolemia e, por conseqüência, nas lesões coronárias já estabelecidas, é mais evidente nos trabalhos de Kuo e col^{35,36}. Na dose de 30 g/dia, associado à dieta, o colestipol foi administrado a 25 pacientes com hiperlipidemia do tipo IIa, durante 7 a 7,5 anos, obtendo-se, diminuição da colesterolemia total de $412,7 \pm 24,4$ mg/dl para $270 \pm 11,0$ mg/dl e do LDL-C de $331,1 \pm 22,8$ mg/dl para $181,1 \pm 13,8$ mg/dl e elevação da fração HDL-C de $53,9 \pm 2,0$ mg/dl para $58,2 \pm 1,6$ mg/dl, alterando-se a relação HDL-C/LDL-C de $0,19 \pm 0,03$ para $0,04 \pm 0,05$. A repetição da cinecoronariografia, em 12 pacientes, após 3 a 4 anos de tratamento, revelou estabilização das lesões em oito (67%) e progressão em quatro (33%), atribuindo-se os resultados ao êxito do tratamento da hipercolesterolemia³⁵.

Em 44 pacientes com DAC e hipercolesterolemia familiar, Kuo e col³⁶ administraram 30 g/dia de colestipol associados a 1 g/dia de probucol e dieta. após um período variável de 3,4 a 4,1 anos, observaram diminuição de 48,5% da colesterolemia total, de 53,3% do LDL-C, elevação de 30% do HDL-C e de 14,5% dos triglicérides. A repetição do estudo cinecoronariográfico em 19 pacientes evidenciou estabilização das lesões pré-existentes, sem aparecimento de novas lesões.

Estudo do National Heart Lung and Blood Institute - Type II Coronary Intervention^{37,38}. - O National Heart, Lung and Blood Institute realizou ensaio randomizado, duplo cego, do qual participaram 116 pacientes de 21 a 55 anos, com hiperlipidemia do tipo IIa e DAC comprovada. Os pacientes foram tratados, durante 5 anos, com dieta pobre em colesterol, associada à ingestão de 24 g/dia de colestiramina.

As cinecoronariografias realizadas antes e após tratamento com colestiramina (n= 57, sendo 46 homens) foram analisados por três investigadores, sendo os resultados emitidos por consenso. A dieta, isoladamente, provocou redução de 6% nos níveis de LDL-C. No grupo tratado com colestiramina, houve redução de 17% da

colesterolemia total e de 26% do LDL-C, elevação de 8% do HDL-C de 28% da trigliceridemia. Essas modificações foram acompanhadas por progressão das lesões em 32% dos pacientes (progressão definida em 25,4% e provável em 6,8%); quando consideradas as lesões iguais ou maiores que 50%, a progressão ocorreu somente em 12% dos casos. No grupo placebo, houve progressão das lesões em 49% (definida, 35,1% e provável, 14%); pare as lesões acima de 50%, houve progressão em 33% dos casos. Nesse grupo, houve redução de 1% da colesterolemia total e de 5% do LDL-C, elevação de 2% do HDL-C e de 26% da trigliceridemia. Não houve diferença entre o perceptual de pacientes que mostraram regressão das lesões (7,1% no grupo placebo e 6,9% no grupo colestiramina) ou que não apresentaram alteração (42,1% no grupo placebo e 47,4% no grupo tratado). Os autores concluíram que a menor progressão das lesões obstrutivas das coronárias foi devida à diminuição da colesterolemia total, do LDL-C e à elevação do HDL-C, induzidas pela colestiramina.

Ensaio com genfibrosil - Glueck e col²⁷ estão realizando ensaio randomizado com genfibrosil (1200 mg/dia) e dieta em pacientes com hipertrigliceridemia associada a hipotalfipo-proteinemia, com o objetivo de verificar a evolução das lesões ateroscleróticas após 3 anos, através da repetição de estudo cinecoronariográfico. Os resultados ainda não foram publicados. Verifica-se que, em conjunto, em 143 pacientes submetidos a nova cinecoronariografia, após seguimento de 2 a 7 anos, houve redução de 17 a 48% da colesterolemia e de 19 a 53,3% da fração LDL-colesterol, associada à estabilização das lesões em proporção variável de 32 a 100%, progressão das lesões de 12 a 33% e regressão dos mesmos em até 6,9%.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora nas diversas investigações os diferentes fármacos hipolipemiantes possam não ter sido empregados isoladamente, porém combinados ou associados a outras medidas preventivas, a maioria dos resultados sugere que o tratamento dos estados hiperlipidêmicos deve ser incentivado, na tentativa de estabilizar e fazer regressar as lesões ateroscleróticas já estabelecidas e impedir o aparecimento de novas lesões, diminuindo a morbidade e a mortalidade delas decorrentes. Peto e col⁴¹, analisando os diferentes ensaios com essas drogas, estimam que a redução de 10% da colesterolemia associa-se à redução de $21 \pm 5\%$ na incidência de DAC.

A recente descoberta de novos medicamentos que agem sobre a síntese do colesterol e a formação dos receptores celulares pare LDL mevastatina, lovastatina, sinvastatina⁴²⁻⁴⁷ traz esperança de futuro mais promissor. Provocando acentuadas reduções da colesterolemia total e do LDL-C, inclusive em indivíduos com hipercoleste-

rolemia familiar, esses medicamentos deverão induzir acentuada alteração na história natural da doença aterosclerótica, reduzindo a frequência de suas complicações.

Contudo, devemos ter sempre presente que a doença aterosclerótica é multifatorial, havendo necessidade também de intervir sobre os outros fatores nela envolvidos.

REFERÊNCIAS

- Mahley nw—Atherogenic lipoprotein and coronary artery disease: concepts derived from recent advances in cellular and molecular biology. *Circulation*, 72: 943, 1985.
- Giannini SD—O elo colesterol-aterosclerose. Revisão do tema à luz de novos conhecimentos. *Rev. Bras. Med.*, 6: 207, 1987.
- Wissler R. Vesselinovitch D—Regression of atherosclerosis in experimental animals and man. *Mod. Cone. Cardiovasc. Dis.*, 46: 27, 1977.
- Malinow MR—Atherosclerosis: progression, regression and resoluti - *Am Heart J*. 108: 1523, 1983.
- Malinow MR, Connor WE—Regression of atherosclerosis: what is the evidence? In Connor, W. E; Bristow, J. D.—*Coronary Heart Disease. Prevention, Complication and Treatment Philadelphia*, 1985, p. 215. J B Lippincot.
- Kramer JR, Kitazume H. Proudfit WL, Matsuda Y. Williams OW, Sones FM—Progression and regression of coronary atherosclerosis. Relation to risk factors. *Am Heart J*. 134, 1983.
- Blankenhorn DH, Sammarco ME—Angiography for study of lipid lowering therapy. *Circulation*, 59: 212, 1979.
- Detre KW, Levy RI, Kelsey S. Epstein SE et al.—Secondary prevention and lipid lowering: results and implications. *Am Heart J*. 110: 1123, 1985.
- Epstein FH, Pyorola K—Perspectives for the primary prevention of coronary heart disease. *Cardiology*, 74: 316, 1987.
- Joint Recommendations on Secondary Prevention for Persons with Clinical Coronary Heart Disease. *Heart Beat*, 1: 1, 1984.
- Consensus Conference: Lowering cholesterol to prevent heart disease. *JAMA*, 253: 2080, 1985.
- Mann J—Clinical trials of cholesterol lowering. *Lipid New*, 1: 25, 1987.
- Fraser GE—Drug as prevention and cause of ischemic heart disease. In Fraser OE—*Preventive Cardiology*, Oxford University Press, 1986, p. 286.
- Stamler J—Review of primary prevention trials of coronary heart disease. *Acta. Med. Scand.*, 701:100, 1985.
- Levy RI—Primary prevention of coronary heart disease by lowering lipids. Results and implications. *Am Heart J.*, 110:1116, 1985
- Committee of Principal Investigators—A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J*. 40: 1069, 1978.
- Committee of Principal Investigators—WHO Cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using elofibrate to lower serum cholesterol: Mortality follow-up. *Lancet*, 2: 379, 1980.
- Committee of Principal Investigators. WHO Cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: Final mortality follow-up- *Lancet*, 2: 600, 1984.
- Dorr AK, Gundersen K, Schneider Jr JO, Spencer T. Martin WE — Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients— effect on serum cholesterol and mortality. *J. Chron. Dis.*, 31: 5, 1978.
- Miettinen TA, Huttunen JK, Naukkainen V, Strandberg T. Vanhanen H—Long term use of probucol in the multifactorial primary prevention of vascular disease. *Am. J. Cardiol.*, 57: 49-H, 1986.
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results I: Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*, 251: 351, 1984.
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*, 251: 365, 1984.
- Rifkind BM—Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial: Research and Implication. *Am. J. Cardiol.*, 54: 30C, 1984.
- Levy RI—Report on the Lipid Research Clinic Trial. *Eur Heart J*., 8 (suppl E): 45, 1987.
- Frick MH, Elo O. Haapa K, Heinanen OP, Heinsalmi P et al—Helsinki heart study: primary—prevention trial with gemfibrosil in middle-aged men with dislipidemia. *N. Engl. J. Med.*, 317: 1237, 1987.
- Rifkind BM—Gemfibrosil, lipids and coronary risk. *N. Engl. J. Med.*, 317:1279, 1987.
- O'Leek CJ—Nonpharmacologic and pharmacologic alteration of high density lipoprotein cholesterol. Therapeutic approaches to prevention of atherosclerosis. *Am Heart J*. 110: 1107, 1985.
- Evans AE—Secondary prevention after myocardial infarction. *Lancet*, 2: 1151, 1986.
- Hartley LH, Foreyt JP, Alderman MH et al—Task force 6: secondary prevention of coronary artery disease. *Circulation*, 76 (Suppl I): 168, 1987.
- The Coronary Drug Project Research Group: clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*, 231: 360, 1975.
- The Coronary Drug Project Research Group: The natural history of coronary heart disease prognostic factors after recovery from myocardial infarction. *Circulation*, 66: 401, 1982.
- Barndt R. Blankenhorn DH, Crawford DW, Brooks SH—Progression of early femoral atherosclerosis in treated hyperlipoproteinemic patients. *Ann. Intern. Med.*, 86: 139, 1977.
- Nikkila E, Vilkinhoshi P. Valle M, Prick MH—Prevention of progression of coronary atherosclerosis by treatment of hyperlipidemic: a seven year perspective angiographic study. *Br. Med. J.*, 289: 220, 1984.
- Nash DT, Gensini G. Esente P—Effect of lipid-lowering therapy on the progression of coronary atherosclerosis assessed by scheduled repetitive coronary arteriography. *Int. J. Cardiol.*, 2: 43, 1982.
- Kuo PT, Mayase K, Kostis JB, Moreyra AE—Use of combined diet and colestipol in long term (7-7 1/2 years) treatment of patients with type II hyperlipoproteinemia. *Circulation*, 59: 199, 1979.
- Kuo PT, Wilson AC, Kostis JB, Moreyra AE—Effects of combined probucol-colestipol treatment for familial hypercholesterolemic on coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 57: 43H, 1986.
- Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF et al—Effect of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation*, 69: 313, 1984.
- Levy RI, Brensike JF, Epstein SE et al—The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: results of NHLBI Type II Coronary Intervention. *Circulation*, 69: 325, 1984.
- Olsson AG—Angiographic evidence that treatment of lipoprotein abnormalities prevents progression of coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 8 (suppl E): 55, 1987.
- Glueck CJ—Role of risk management in progression an regression of coronary and femoral artery atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.*, 57: 35G, 1986.
- Peto R. Yusuf S. Collins R—Cholesterol-lowering trial results in their epidemiological context. *Circulation*, 75 (suppl. 2): 451, 1985.
- Brown MS, Goldstein JL—Drogas usadas no tratamento das hiperlipoproteinemias. In Goodman AL, Goodman LS, Hall TW, Murad F—*As bases farmacológicas da terapêutica*, 7a. ed. Rio de Janeiro, Guanabara, 1987. p. 541.
- Gotto AM—Treatment of hyperlipidemia. *Am J Cardiol*, 57: 119, 1986.
- Lewis B.—Guidelines for individual therapy of hyperlipidemia. *Eur Heart J*. 8 (suppl E): 59, 1987.
- Walker JF, Tobert JA—The clinical efficacy and safety of lovastatin and MK-733 an overview. *Eur Heart J*. 8 (suppl E): 93: 1987.
- Tikkanen MJ, Elve E, Nikkila EA—Treatment of familial and non-familial hypercholesterolemic: a review of HMG-CoA reductase inhibition and probucol. *Eur Heart J*. 8 (suppl E): 97, 1987.
- Illingworth DR—Long term of lovastatin in the treatment of hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 8 (suppl E): 103, 1987.