

COMPARAÇÃO ENTRE A LOVASTATINA E O GEMFIBROZIL NO TRATAMENTO DE HIPERLIPIDEMIAS PRIMÁRIAS

MARCELO C. BERTOLAMI, TANIA L. R. MARTINEZ, ANDRÉ A. FALUDI, LEONOR E. S. A. PINTO, REGINA S. MELO, ZULMIRA F. BISMARCK, MICHEL BATLOUNI
São Paulo, SP

Objetivo - Comparar os efeitos da lovastatina e do gemfibrozil no tratamento de hiperlipidemias primárias.

Casuística e Métodos - 40 pacientes com colesterolemia total acima de 200 mg/dl e trigliceridemia abaixo de 350 mg/dl, excluídas causas secundárias. Vinte pacientes receberam lovastatina e 20 gemfibrozil. Para determinar o perfil lipídico colheram-se amostras de sangue após 2 meses sem medicação hipolipemiante, após 4 semanas de dieta e placebo e após 6 a 12 semanas de tratamento ativo. Perfil bioquímico foi realizado antes e após o tratamento com droga ativa.

Resultados - Trinta e nove pacientes completaram o estudo. Ambas as drogas reduziram de maneira estatisticamente significativa ($p < 0,05$) o colesterol total e o LDL-colesterol, sendo maior a diminuição associada à lovastatina. Quanto aos triglicérides, apenas o gemfibrozil produziu diminuição significativa ($p < 0,05$). As duas drogas não induziram a variação significativa de HDL-colesterol. A tolerância foi satisfatória; apenas um paciente (em uso de gemfibrozil) necessitou interromper o tratamento por distúrbios gastrointestinais. O perfil bioquímico não apresentou alteração significativa.

Conclusão - Lovastatina e gemfibrozil exerceram efeitos benéficos sobre o perfil lipídico, com maior redução do colesterol total e LDL-colesterol sob ação da lovastatina, enquanto o gemfibrozil foi mais eficaz na redução dos triglicérides. As duas drogas não alteraram significativamente o HDL-colesterol.

Palavras-chave Hiperlipemia primária, lovastatina, gemfibrozil.

COMPARISON OF THE EFFECTS OF LOVASTATIN AND GEMFIBROZIL IN HYPERLIPIDEMIC PATIENTS

Purpose - To compare the effects of lovastatin and gemfibrozil in patients with primary hyperlipidemias.

Patients and Methods - Forty patients with cholesterolemia over 200 mg/dl and triglyceridemia not higher than 350 mg/dl, excluded secondary causes, were selected. Twenty patients received lovastatin and 20 gemfibrozil. In order to establish the lipid profile, blood samples were taken after 2 months without medication, after 4 weeks of diet and placebo and after 6 and 12 weeks active treatment. Biochemic profile was determined before and after the treatment with active drug.

Results - Thirty nine patients completed the study. Total and LDL-cholesterol were significantly reduced ($p < 0.05$) by both drugs but lovastatin had greater effect. Only gemfibrozil reduced triglycerides significantly. Neither drug had significant effects on HDL-cholesterol. The tolerance was satisfactory; only one patient (using gemfibrozil) needed to stop the treatment due to gastrointestinal side effects. The biochemic profile did not present any significant alteration.

Conclusion - Both drugs produced useful effects on the lipid profile. Lovastatin produced greater reductions of total and LDL-cholesterol, while gemfibrozil was more active reducing triglycerides. Neither drug changed significantly the HDL-cholesterol.

Key words Hyperlipoproteinemia, lovastatin, gemfibrozil.

Arq Bras Cardiol 56/5: 407-412 Maio 1991

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e Escol Paulista de Medicina, São Paulo.

Correspondência : Michel Batlouni - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
- Av. Dante Pazzanese, 500 - 04012 - São Paulo, SP.

A doença aterosclerótica coronária constitui a principal causa de morbidade e mortalidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

Entre os fatores de risco destacam-se as alterações dos lípides sanguíneos, genericamente designadas dislipidemias. Destas, as mais importantes no desenvolvimento da doença¹⁻⁴ são as que se apresentam com elevação do colesterol ligado às lipoproteínas de baixa densidade (LDL), com redução do colesterol ligado às lipoproteínas de alta densidade (HDL) e/ou com elevação dos triglicérides plasmáticos ligados principalmente às lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL).

Tem sido enfatizada, cada vez mais, a importância da prevenção, no manuseio da doença aterosclerótica coronária, tanto em nível primário como secundário. Estudos têm mostrado que o tratamento das dislipidemias, quando induz a reais modificações dos níveis lipídios plasmáticos, resulta em benefícios significativos⁵⁻¹². Daí a intensa busca de novos medicamentos capazes de atuar sobre as dislipidemias, levando a: redução do LDL-colesterol, aumento do HDL-colesterol e redução da trigliceridemia.

Recentemente foram introduzidos no mercado brasileiro dois produtos capazes de alterar favoravelmente o espectro lipídico, porém com características diferentes: a lovastatina e o gemfibrozil. O objetivo deste trabalho é a análise comparativa dos efeitos dessas drogas no tratamento de dislipidemias primárias.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Selecionaram-se 40 pacientes, 20 em cada um de dois centros distintos: Escola Paulista de Medicina (Hospital São Paulo) e Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia (Ambulatório de Dislipidemias). Quinze eram do sexo masculino e as idades variaram de 31 a 60 (média 56,7) anos.

Todos os pacientes apresentavam colesterolemia total igual ou acima de 200 mg/dl, de causa primária, tendo sido excluídos os casos de hipercolesterolemia secundária. Também foram excluídos os portadores de trigliceridemia acima de 350 mg/dl.

Outros fatores de risco para doença coronária foram avaliados: sexo masculino, diabetes, tabagismo, obesidade, história familiar de doença coronária prematura (infarto agudo do miocárdio ou morte súbita em indivíduos abaixo dos 55 anos), doença cerebrovascular ou vascular periférica e HDL-colesterol menor ou igual a 35 mg/dl.

A presença de insuficiência coronária foi estabelecida por história de infarto do miocárdio ou

dor anginosa típica.

Planejamento do estudo e tratamento

O estudo constou de três partes: a) Período de seleção preliminar—Os pacientes selecionados de acordo com o critério anteriormente referido seguiram período de 4 a 6 semanas de orientação dietética, conforme a fase I da American Heart Association¹³. Drogas capazes de reduzir níveis lipídios plasmáticos foram descontinuadas. No caso específico do probucol, o tempo mínimo que os pacientes permaneceram sem o medicamento foi de 6 meses. Diuréticos, beta-bloqueadores e hormônios esteróides que podem apresentar ligeiro efeito hiperlipemiante foram mantidos, orientando-se para que não ocorressem mudanças de dose ou abandono do tratamento durante os períodos seguintes.

b) Período placebo (fase 0)—Durante 4 semanas, além da manutenção da dieta, foram administrados comprimidos de placebo semelhantes aos comprimidos de lovastatina e gemfibrozil.

c) Período de tratamento ativo—Consideraram-se elegíveis para o tratamento medicamentoso, segundo a orientação do National Institute of Health, em seu programa de educação em colesterol¹³, os pacientes que apresentassem: LDL-colesterol acima de 190 mg/dl; ou LDL-colesterol entre 160 e 190 mg/dl, em portadores de aterosclerose definida ou com 2 fatores de risco.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, com a seguinte orientação: GRUPO I: 1 comprimido (20 mg) de lovastatina antes do jantar + 1 comprimido de placebo de gemfibrozil no café da manhã e no jantar. Deste grupo participaram 13 mulheres e 7 homens, cujas idades variaram de 40 a 68 (média 56,5) anos. GRUPO II: placebo de lovastatina (1 comprimido antes do jantar) + 1 comprimido (600 mg) de gemfibrozil no café da manhã e no jantar. Foram incluídos neste grupo 12 mulheres e 8 homens, com idades de 31 a 69 (média de 56,9) anos.

Este esquema foi mantido por 6 semanas (fase 1), ao final das quais foram realizados exames laboratoriais e reavaliação clínica. Prosseguiu-se o tratamento por mais 6 semanas, e nos pacientes que persistiam com colesterolemia total acima de 200 mg/dl, a dose de lovastatina foi aumentada para 40 mg/dl (2 comprimidos antes do jantar), enquanto a dose de gemfibrozil permaneceu inalterada durante todo o período de tratamento (fase 2).

Observância ao tratamento—Foi estabelecida pela contagem dos comprimidos restantes a cada visita, procurando-se mantê-la o mais próximo possível de 100%.

Avaliação Clínica e Laboratorial—Ao final de cada período foram realizadas avaliação clínica e análise dos lípides sanguíneos: colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol, tendo sido estimados VLDL-colesterol e LDL-colesterol de acordo com a fórmula de Friedewald⁴⁴. Procedeu-se também a exame hematológico completo e química sanguínea (creatinina, TGO, TGP, fosfatase alcalina, bilirrubina total, glicose, CPK) e exame clínico.

Exame oftalmológico completo, bem como eletrocardiograma de 12 derivações foram levados a efeito durante o período placebo e ao final da décima segunda semana de tratamento ativo.

Após terem sido informados sobre as condições do estudo, de acordo com a declaração de Helsinki, os pacientes assinaram o termo de consentimento. Foram também instruídos para comunicar aos pesquisadores qualquer efeito colateral ou reação adversa.

Análise estatística—na análise estatística dos dados quantitativos foram utilizados: estatísticas descritivas: mínimo, máximo, média e desvio padrão (d.p.)¹⁵; modelo de análise de variância para experimentos com dois fatores fixos, Grupo e Fase, com medidas repetidas sobre o fator Fase, proposto por Winer para testar hipóteses relacionadas aos fatores¹⁶; procedimento de comparações múltiplas de Tukey¹⁷ para determinar diferenças significativas entre pares de médias.

Estabeleceu-se nível de significância de 0,05%.

RESULTADOS

Trinta e nove pacientes concluíram o estudo. Um paciente abandonou o tratamento logo após ter iniciado o período de droga ativa (gemfibrozil), por apresentar sintomas gastrintestinais (náuseas, plenitude pós-prandial), que persistiram mesmo com a redução da dose. Não foram observados efeitos colaterais nos demais pacientes.

As dosagens sanguíneas de glicose, creatinina, bilirrubinas, TGO, TGP, fosfatase alcalina e CPK, o hemograma completo, inclusive contagem e plaquetas, não mostraram alterações significativas durante o estudo.

O exame oftalmológico não evidenciou qualquer alteração atribuível aos medicamentos.

- As tabelas I a V mostram as médias e desvios padrão dos níveis de colesterol total, triglicérides,

HDL-colesterol, LDL-colesterol e do peso corpóreo, com os valores mínimos e máximos, nas 3 fases do estudo e as porcentagens de variação. após 6 a 12 semanas de uso das drogas.

COLESTEROL TOTAL: Os resultados da tabela I revelam comportamento decrescente das médias de colesterol total para os dois grupos. Houve redução da colesterolemia, estatisticamente significativa, já nas primeiras 6 semanas, sob ação de ambos os medicamentos. Este efeito manteve-se até o final do estudo, não havendo diferenças significativas entre as fases 1 e 2. Lovastatina induziu à redução percentual de 22,7% após 12 semanas, enquanto a redução dependente do gemfibrozil foi 12,8% (fig. 1). A redução da colesterolemia total induzida pela lovastatina na fase 2 foi significativamente maior do que a obtida com o gemfibrozil.

Grupo	Fase 0	Fase 1	Fase 2
Lovastatina			
n° pacientes	20	20	20
média e desvio-padrão	285,0 ± 41,24	230,85 ± 46,79	219,30 ± 31,13
mínimo-máximo	222 — 394	165 — 324	170 — 302
variação %	média min-máx	-18,8% +5,7 a - 44,8%	- 22,7% - 8,1 a - 32,7%
Gemfibrozil			
n° pacientes	19	19	19
média e desvio-padrão	279,58 ± 41,02	242,68 ± 31,07	240,63 ± 35,93
mínimo-máximo	229 — 397	200 — 341	180 — 315
variação %	média min-máx	-12,2% +12,1 a - 33,5%	-12,8% +10,0 a -44,3%

Grupo	Fase 0	Fase 1	Fase 2
Lovastatina			
n° pacientes	20	20	20
média e desvio-padrão	150,0 ± 60,65	150,10 ± 79,27	140,85 ± 81,21
mínimo-máximo	76 — 320	48 — 331	72 — 399
variação %	média min-máx	+0,4% +75,0 a -55,9%	-5,2% +115,6 a -52,4%
Gemfibrozil			
n° pacientes	19	19	19
média e desvio-padrão	169,68 ± 86,61	94,63 ± 42,75	91,74 ± 55,52
mínimo-máximo	45 — 326	37 — 173	34 — 251
variação %	média min-máx	- 35,4% +76,7 a -72,6%	-40,5% +37,8 a -75,6%

Grupo	Fase 0	Fase 1	Fase 2
Lovastatina			
n° pacientes	20	20	20
média e desvio-padrão	42,03 ± 11,21	42,63 ± 10,98	44,24 ± 12,02
mínimo-máximo	24 — 70	29 — 70	27 — 70
variação %	mín-máx	-19,0 a +21,1%	-18,9 a +54,2%
Gemfibrozil			
n° pacientes	19	19	19
média e desvio-padrão	51,99 ± 17,59	49,64 ± 17,29	53,00 ± 19,78
mínimo-máximo	22 — 101	31 — 99	27 — 107
variação %	mín-máx	-42,6 a +40,9%	-48,6 a +38,3%

Grupo	Fase 0	Fase 1	Fase 2
Lovastatina			
n° pacientes	20	20	20
média e desvio-padrão	212,98 ± 42,61	158,20 ± 44,11	146,94 ± 32,30
mínimo-máximo	139 — 343	89 — 253	110 — 252
variação %	mín-máx	+14,4 a -59,0%	-12,0 a -46,4%
Gemfibrozil			
n° pacientes	19	19	19
média e desvio-padrão	193,68 ± 46,54	175,74 ± 34,11	171,16 ± 37,42
mínimo-máximo	129 — 139	123 — 276	98 — 239
variação %	mín-máx	+45,0 a -37,4%	+43,4 a -53,7%

Grupo	Fase 0	Fase 1	Fase 2
Lovastatina			
n° pacientes	20	20	20
média e desvio-padrão	68,27 ± 13,94	67,77 ± 14,15	68,20 ± 13,72
mínimo-máximo	49 — 99	48 — 100	48 — 101
Gemfibrozil			
n° pacientes	19	19	19
média e desvio-padrão	64,94 ± 11,52	64,38 ± 11,70	64,40 ± 11,69
mínimo-máximo	43 — 96	43 — 96	42 — 96

TRIGLICERIDEMIA: (tab II) A lovastatina teve pouca ação sobre a trigliceridemia, levando à redução não significativa de seus níveis. O gemfibrozil determinou redução significativa da trigliceridemia, já nas primeiras 6 semanas, o que se manteve até o final do estudo. A diferença

percentual média da trigliceridemia entre a fase 0 e a fase 2, com gemfibrozil foi 40,5% (fig. 2). Comparando-se a fase 0 com a fase 2, a redução dos níveis de triglicérides séricos foi significativamente maior com gemfibrozil do que com lovastatina.

HDL-COLESTEROL: Os níveis de HDL-colesterol (tab III) elevaram-se de maneira não significativa com ambas as drogas. A lovastatina elevou esta fração em 6,2%, enquanto o gemfibrozil provocou aumento médio de 3,8% (fase 0 → 2) (fig. 3).

LDL-COLESTEROL: A lovastatina provocou redução média de 30,6% do LDL-colesterol, com queda em todos os casos, mínima de 12,0% e máxima e 46,4%. O gemfibrozil, provocou redução média do LDL-colesterol de 8,0% (não significativa).

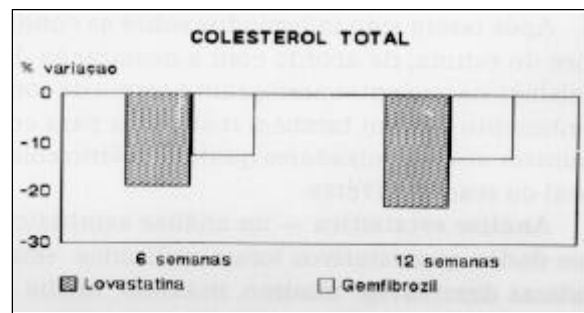


Fig. 1—Porcentagem de variação do colesterol total depois de 6 a 12 semanas com lovastatina ou gemfibrozil.

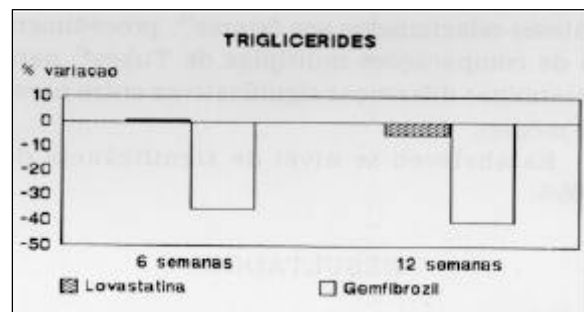


Fig. 2—Porcentagem de variação dos triglicérides depois de 6 a 12 semanas com lovastatina ou gemfibrozil.

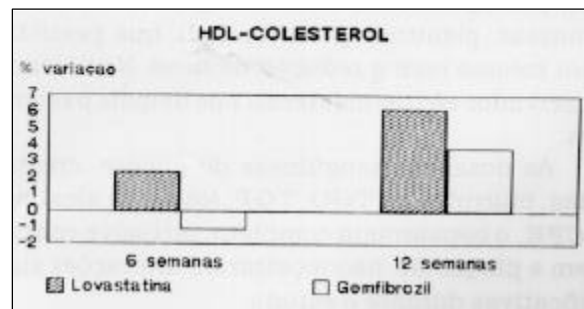


Fig. 3—Porcentagem de variação do HDL-colesterol depois de 6 a 12 semanas com lovastatina ou gemfibrozil.

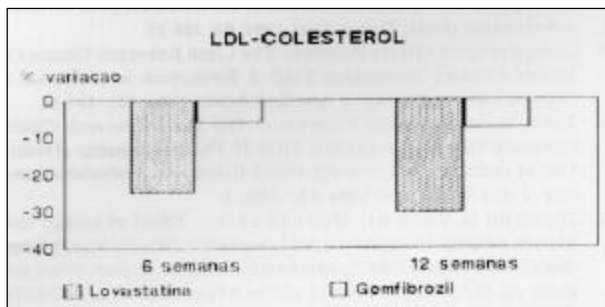


Fig. 4—Porcentagem de variação do LDL-colesterol depois 6 a 12 semanas com lovastatina ou gemfibrozil.

(fig. 4). O efeito sobre o LDL-colesterol (tab IV) foi mais acentuado com a lovastatina do que com o gemfibrozil, após 12 semanas de terapêutica (fase 2).

PESO CORPÓREO: O peso corpóreo (tab. V) não mostrou variação significativa em ambos os grupos.

DISCUSSÃO

O National Cholesterol Education Program do National Heart Lung and Blood Institute, para indivíduos acima de 20 anos, considera desejáveis, níveis de colesterol total abaixo de 200 mg%, limítrofes (risco intermediário), entre 200 e 240 mg% e elevados, acima de 240 mg% (alto risco)¹³.

Na avaliação dos casos para tratamento, além dos valores lipídios, recomenda-se a identificação da presença ou não de aterosclerose definida e de outros fatores de risco. Nos casos de níveis limítrofes ou elevados de colesterol total, o valor do LDL-colesterol, calculado pela fórmula de Friedewald, deve ser considerado na decisão e acompanhamento da terapêutica.

O tratamento dietético é sempre o primeiro passo na orientação sobre hiperlipidemias. Isoladamente, pode ser totalmente eficaz, dependendo do tipo de dislipidemia e dos valores encontrados, além da resposta individual de cada paciente. Quando níveis desejáveis não são obtidos apenas com modificações dietéticas, está indicada a utilização de drogas específicas.

Nesse sentido, têm sido empregadas diversas drogas com capacidade de alterar favoravelmente as diferentes frações lipídicas séricas, mas alguns problemas podem limitar sua utilização clínica: efeitos colaterais intoleráveis, dificuldade posológica, interação com outros medicamentos, baixa eficácia para pacientes específicos (conforme os tipos de dislipidemia), alto custo, etc. Desse modo, justifica-se a constante procura de drogas com melhor coefici-

ente benefício/risco, bem como as inúmeras investigações relacionadas.

A dose ideal de lovastatina para o tratamento da hipercolesterolemia é variável para cada paciente, podendo ser utilizados até 80 mg por dia. Neste estudo foram empregadas doses de apenas 20 ou 40 mg por dia.

Quanto ao gemfibrozil, a dose de 600 mg, duas vezes ao dia, foi mantida constante, desde o início do estudo. Esta foi a conduta seguida no estudo de Helsink¹⁸, com base em observações prévias que indicaram ser esta a dose ótima do medicamento para tratamento da hipercolesterolemia.

Os efeitos sobre os lípidos sanguíneos das drogas utilizadas neste estudo são diferentes. A lovastatina, que pertence ao grupo dos inibidores da enzima chave para a síntese do colesterol intracelular (Hidroxi-metil-glutaril-coenzima A-Redutase)¹⁸, induz preferencialmente à queda do colesterol total, por reduzir o LDL-colesterol, com pouco ou nenhum efeito sobre os triglicérides e HDL-colesterol^{19,20}. O gemfibrozil, que pertence ao grupo dos fibrates, reduz importantemente a trigliceridemia e habitualmente eleva o HDL-colesterol. Quanto aos níveis de colesterol total e LDL-colesterol, pode ocorrer redução, em geral não muito acentuada e dependendo do tipo da dislipidemia, mas também pode-se observar ausência de efeito ou até elevação de seus valores²¹⁻²³.

Neste estudo, documentaram-se os efeitos esperados dos dois medicamentos, ou seja redução mais acentuada do colesterol total e LDL-colesterol sob uso da lovastatina, e queda maior da trigliceridemia sob uso do gemfibrozil. Quanto ao HDL-colesterol, o efeito discreto ou nulo da lovastatina, com grande variação individual, era esperado. Entretanto, com o gemfibrozil, não ocorreram os efeitos característicos do grupo dos fibrates, ou seja, elevação significativa dos níveis de HDL-colesterol.

Os trabalhos que compararam os efeitos destes dois grupos de drogas, inibidores da HMGCoA redutase e fibrates, mostraram ação mais acentuada dos primeiros sobre o colesterol total e LDL-colesterol, enquanto os fibrates exercem efeitos mais intensos sobre os triglicérides e HDL-colesterol²⁴⁻²⁷.

Apesar desta variedade de efeitos, ambas as drogas mostraram-se eficazes na prevenção da doença aterosclerótica coronária, em estudos recentes^{8,28}.

Ressalte-se também a boa tolerância observada com ambos os medicamentos, pois em apenas um paciente foram notados efeitos adversos. Estes persistiram mesmo com a redução das doses, determinando a supressão da droga (gemfibrozil).

Em conclusão, os resultados obtidos neste estudo evidenciaram efeitos mais pronunciados da lovastatina sobre os níveis de colesterol total e LDL-colesterol, com redução significativamente maior do que a obtida com gemfibrozil. Este mostrou-se mais eficaz em diminuir os níveis da trigliceridemia. Ambas as drogas não ocasionaram modificações significativas do HDL-colesterol.

AGRADECIMENTOS

Aos Drs. Alexandre Tupinambá e Clélia Erwenne pela realização dos exames oftalmológicos; à Sra Izildinha Marques dos Reis pela realização da análise estatística; à Merck Sharp & Dohme pelo fornecimento de Mevacor (lovastatina, MSD).

REFERÊNCIAS

1. Castelli WP—The triglyceride issue: A view from Framingham. *Am Heart J*. 1988; 112: 432-7.
2. Faro Netto R, Bertolami V, Finatti AAC—Evolução cardiológica de pacientes com níveis muito baixos ou muito altos de lipoproteínas séricas de baixa densidade (LDL): acompanhamento (follow-up) de 6 a 13 anos. *Arq Bras Cardiol*, 1971; 24: 96-7.
3. Martin MJ, Hulley SB, Browner WE et al—Serum cholesterol, blood pressure and mortality: Implications from a cohort of 361.662 men. *Lancet*, 1986; 2:933-6.
4. Tall AR—Plasma high density lipoproteins—metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest*, 1990; 86: 379-84.
5. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RD et al—Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *J Am Med Assoc*, 1987; 257: 3233-40.
6. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF et al—Effects of therapy with cholestyramine on coronary atherosclerosis: results of the NHLBI type II coronary intervention study *Circulation*, 1984; 69: 313-24.
7. Canner PL, Berg KG, Wegner NK et al—Fifteen-year mortality in Coronary Drug Project patients: Long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 8: 1245-55.
8. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with Gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease *N Engl J Med*. 1987; 317: 1237-45.
9. 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 the NHLBI type II coronary intervention study. *Circulation*, 1984; 69: 325-37.
10. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. I. Reduction in incidence of Coronary Heart Disease. *J Am Med Assoc*, 1984; 251: 351-64.
11. Lipid Research Clinics Program—The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. II. The relationship of reduction in incidence of Coronary Heart Disease to cholesterol lowering. *J Am Med Assoc*, 1984; 251: 365-74.
12. Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al—Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the program on the surgical control of the hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med*. 1990; 323:946-55.
13. National Heart Lung and Blood Institute—National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med*. 1987; 148: 36-69.
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS—Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 1972; 18:499-502.
15. Costa Neto PLO—Estatística. São Paulo, Edgard Blucher, 1977, p. 264.
16. Winer BJ—Statistical principles in experimental design. 2^o ed., New York, McGrawHill, 1971, p. 863.
17. Peres CA & Saldiva CD—Planejamento de experimentos 50 Simpósio Nacional de Probabilidade e Estatística, realizado no IME-USP, São Paulo, 1982.
18. Alberts AW, Chen J, Huff JW et al—Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A reductase and a cholesterol lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1980; 77: 3957-61.
19. Bertolami MC, Sadoyama R, Nakamura Y et al—Resposta dos lipídeos e lipoproteínas plasmáticas à administração de Lovastatina. *Rev Bras Med*, 1989; 46: 48-54.
20. Illingworth DR & Bacon S—Hypolipidemic effects of HMG CoA Reductase Inhibitors in patients with Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 1987; 60: 33G-42G.
21. Manninen V—Clinical results with gemfibrozil and background to the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol*, 1983; 52: 35b-38b.
22. Davignon J—Heterogeneity of familial hyperlipoproteinemia type II on the basis of fasting plasma triglyceride/cholesterol ratio and plasma cholesterol response to chlorophenol isobutyrate. *Rev Can Biol*, 1971; 30: 307.
23. Manttari M, Koskinen P, Manninen V et al—Effect of gemfibrozil on the concentration and composition of serum lipoproteins. A controlled study with special reference to initial triglyceride levels. *Atherosclerosis*, 1990; 81:11-7.
24. Vega GL & Grundy SM—Comparison of Lovastatin and Gemfibrozil in normolipidemic patients with hypoalphalipoproteinemia. *J Am Med Assoc*, 1989; 262(22): 3148-53.
25. Tikkanen MJ, Bocanegra TS, Walker JF et al—Comparison of low-dose simvastatin and gemfibrozil in the treatment of elevated plasma cholesterol. *Am J Med*, 1989; 87(4A): 47S 53S.
26. Tikkanen MJ, Helve E, Jaattela A et al—Comparison between lovastatin and gemfibrozil in the treatment of primary hypercholesterolemia: The Finnish Multicenter Study. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 35J-43J.
27. Giannini SD—Comparação dos efeitos hipolipemiantes da lovastatina e do bezafibrato em pacientes com hipercolesterolemia primária. Estudo multicêntrico brasileiro. *Rev Bras Med*, 1990; 47 (5): 177-84.
28. Brown G, Albers JJ, Fisher LD et al—Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *New Engl J Med*, 1990; 323: 1289-98.