

Estudo Comparativo Duplo-Cego, Randomizado entre Pravastatina e Lovastatina. Análise da Eficácia e Segurança

Sérgio Diogo Giannini, Marcelo Chiara Bertolami, Jacqueline Schölz, André Arpad Faludi, Neusa Forti, Jayme Diamant

São Paulo, SP

Objetivo - Verificar eventuais diferenças na eficácia e segurança da lovastatina (L) em relação à pravastatina (P), considerando doses crescentes, até as consideradas máximas e recomendáveis na prática clínica.

Métodos - Estudo de 48 hipercolesterolêmicos (LDL-C >160mg/dl após 7 semanas de placebo), randomizado, constituído de 2 grupos com 24 pacientes (GL e GP). Por esquema duplo-cego, GL recebeu 20mg/dia de L e GP 10mg/dia de P. As doses foram duplicadas após 6 e 12 semanas. Ao final do período placebo e na 6^a, 12^a e 18^a semanas foram avaliados em relação aos dados clínicos e aspectos laboratoriais, compreendendo perfil lipídico (CT, TG, HDL-C e LDL-C); enzimas (AST, ALT, CPK, gama-GT, fosfatase alcalina); dados bioquímicos (uréia, creatinina, bilirrubinas, ácido úrico, glicose); hematológico completo e urina tipo I.

Resultados - As duas drogas determinaram reduções significativas de CT e LDL-C com as menores doses de uso clínico (L 20mg/dia; P 10mg/dia), acentuadas com aumento progressivo das doses. Essas respostas contudo foram sempre significativamente maiores para L, para todas as doses utilizadas. Não foram observados efeitos adversos que exigissem interrupção de tratamento para ambas as drogas.

Conclusão - L teve efeito redutor sobre CT e LDL-C superior ao obtido com a P, quando confrontadas doses recomendadas pelos respectivos laboratórios farmacêuticos.

Palavras-chave: vastatinas, dislipidemia, fatores de risco

Randomized, Double-blind Comparative Study Between Pravastatin and Lovastatin. Efficacy and Safety Evaluation

Purpose - To verify eventual difference observed in the efficacy and safety of lovastatin (L) when compared to pravastatin (P), considering increasing doses up to the maximum and recommended ones in clinical practice.

Methods - Forty-eight hypercholesterolemic patients (LDL-C >160mg/dl after a placebo seven-day period) were studied and randomly assigned to constitute groups of 24 patients (GL and GP groups). The patients from GL group received L 20mg/day and those from GP group P 10mg/day, in a double-blind fashion. Six and 12 weeks later, the doses were doubled. At the end of the placebo period and at weeks 6, 12 and 18 they were evaluated for clinical data and laboratorial parameters, such as: lipid profile (TC, TG, HDL-C and LDL-C); enzymes AST, ALT, CPK, gamma-GT, alkaline phosphatase; biochemical data (urea, creatinine, bilirubin, uric acid, glucose); complete blood count and urinalysis.

Results - Both drugs have shown significant reductions in TC and LDL-C levels at the lowest clinical doses (L 20mg/day; P 10mg/day), which became more marked as doses were gradually increased. However, the responses were always significantly greater for L in all doses employed. No adverse effects requiring treatment discontinuation were observed for both drugs.

Conclusion - L showed a higher TC and LDL-C lowering effect than that observed with P, when the doses recommended by the respective manufacturers were compared.

Key-words: vastatin, dyslipidemia, risk factors

Arq Bras Cardiol, volume 63 (nº 4), 327-332, 1994

A pravastatina (P) e a lovastatina (L) são inibidores da HMG-CoA redutase, enzima fundamental para a síntese endógena do colesterol. Embora ambas tenham o mesmo tipo de ação, há algumas características

farmacológicas que as distinguem, embora não esteja suficientemente claro se a elas correspondem eficácia e segurança diferentes. Há, portanto, interesse em pesquisas que comparem as vastatinas através de estudos cegos, randomizados, utilizando doses crescentes nos mesmos pacientes, até as doses indicadas como máximas e recomendáveis para uso clínico.

Com essas características, foi planejado estudo multicêntrico mundial¹, comparando P e L, e os dados obtidos pelos dois centros cardiológicos brasileiros (Ins-

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP e Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo

Correspondência: Sérgio Diogo Giannini - Incor

Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - CEP 05403-000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 7/7/94

Aceito em 8/9/94

tituto do Coração e Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia), que dele participaram, são objeto desta publicação.

Métodos

Foram incluídos pacientes que mantinham colesterol total (CT) superior a 240mg/dl, após 3 meses de dieta da fase I da *American Heart Association*², desde que tivessem superior a 30 e inferior a 70 anos; mantivessem trigliceridemia (TG) inferior a 300mg/dl, não exibissem pressão arterial superior a 180/95mmHg; nos 4 meses precedentes não tivessem sido submetidos a cirurgia de revascularização ou angioplastia, nem exibido infarto do miocárdio ou angina instável e não estivessem recebendo hipolipemiante nas 6 semanas precedentes ao estudo (4 meses para o probucol). Foram excluídos diabéticos e mulheres em idade fértil. Os pacientes eram esclarecidos sobre os detalhes da investigação e davam consentimento por escrito, seguindo as normas da Declaração de Helsinki³.

Após o período de 7 semanas com placebo, os pacientes que apresentassem valores de LDL-C superiores a 160mg/dl eram randomizados e, em esquema duplo-cego, poderiam receber 10mg/dia de P ou 20mg/dia de L, dose que era mantida por 6 semanas. Em seguida, passavam a receber doses duplicadas das mesmas drogas (20mg/dia de P e 40mg/dia de L) por mais 6 semanas. Após esse período as doses eram novamente dobradas (40mg/dia de P e 80mg/dia de L). Os comprimidos eram entregues aos pesquisadores embalados com as especificações de seqüência da investigação e confeccionados de tal maneira a manterem aspecto homogêneo para L, P e placebo. Os pacientes foram orientados para ingerir os comprimidos no jantar, mas ao atingir a dose máxima, optou-se por 2 tomadas

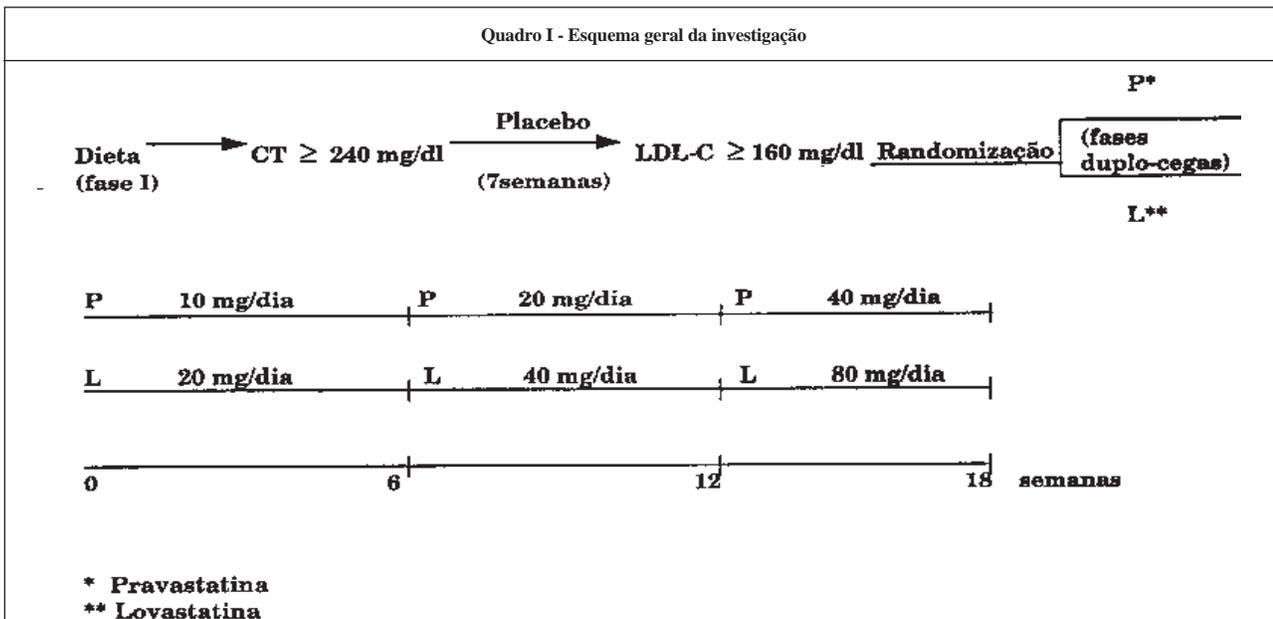
(café da manhã e jantar), sendo que os do GL recebiam 40mg no café da manhã e 40mg no jantar, enquanto os do GP tomavam placebo pela manhã e 40mg no jantar.

Todos foram reavaliados no final do período placebo (tempo 0) e após 6, 12 e 18 semanas de droga ativa, respectivamente nos tempos 6, 12 e 18. Essas reavaliações compreendiam anamnese e exame físico; determinações laboratoriais: a) perfil lipídico - colesterol (CT), triglicérides (TG) e HDL-C por métodos bioquímicos; LDL-C pela fórmula de Friedewald ($LDL-C = CT - (HDL-C + VLDL-C)$) na qual $VLDL-C = TG/5$; b) dosagens enzimáticas: fosfatase alcalina, AST, ALT, CPK e gama-GT; c) dosagens de uréia, creatinina, bilirrubinas, ácido úrico, glicose; d) hematológico completo; e) exame de urina tipo I. O esquema da investigação está indicado no quadro I.

Tendo sido utilizadas doses crescentes dos medicamentos, estabeleceu-se que a constatação de valores de CT inferiores a 120mg/dl durante a investigação implicaria em interrupção do esquema "cego", com retorno à dose do período precedente a sua manutenção até o final do estudo. A investigação também seria interrompida em qualquer oportunidade se ocorressem efeitos clínicos adversos importantes, alterações dos exames de segurança ou elevações enzimáticas expressivas (valores de AST, ALT, gama-GT ou fosfatase alcalina 3 ou mais vezes superiores aos obtidos no período placebo e valores de CPK 10 ou mais vezes superiores aos iniciais).

Além dos dados acima, em todas as consultas foi investigada a eventual influência dos medicamentos sobre o sono, usando o questionário "No último mês houve dificuldade para conciliar o sono? houve interrupções do sono? se presente, houve problemas para voltar a dormir? sentiu-se cansado ou exausto ao levantar?" As respostas a esse questionário eram graduadas de 0 a 5,

Quadro I - Esquema geral da investigação



segundo sua frequência, ou seja: 0 para respostas negativas; 1 para presença de 1 a 3 dias; 2 para 4 a 7; 3 para 8 a 14; 4 para 15 a 21 e 5 para 22 a 31 dias.

A aderência ao tratamento foi avaliada em cada retorno pela fórmula:

$$\text{aderência (\%)} = \frac{\text{nº de compr. fornecidos} - \text{nº de compr. devolvidos}}{\text{total de compr. receitados p/período.}} \times 100$$

* compr. - comprimidos

Seria interrompido o tratamento dos pacientes cuja aderência fosse inferior a 90%.

As variáveis aferidas foram analisadas descritivamente em cada um dos grupos. Para as variáveis contínuas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, cálculos de médias e desvios-padrão. Para as variáveis classificatórias calcularam-se as frequências absolutas e relativas. Para avaliar a hipótese de homogeneidade de proporções entre os dois grupos foi utilizado o teste exato de Fisher.

O comportamento das médias das variáveis, ao longo do tempo de avaliação, e o dos grupos foi avaliado através da técnica de análise de perfil, a qual consiste no ajuste de um modelo linear multivariado a partir do qual as seguintes hipóteses foram testadas: HO1 – os perfis médios de resposta correspondentes aos 2 grupos paralelos, ou seja, não existe interação entre o fator grupo e fator tempo de avaliação; HO2 – os perfis médios de resposta são coincidentes, ou seja, não existe efeito do fator grupo; HO3 – os perfis de resposta são paralelos ao eixo das abscissas, ou seja, não há efeito do fator tempo de avaliação.

As hipóteses HO2 e HO3 foram testadas somente quando HO1 não foi significativa; para HO1 significativa, as seguintes foram testadas: HO4 o perfil de resposta do GL é paralelo ao eixo da abscissa; HO5: o perfil médio de resposta do GP paralelo ao eixo da abscissa.

A estatística de Wilks, com a correspondente aproximação para a estatística F, foi utilizada no teste das hipóteses acima. Quando se identificou efeito do fator tempo de avaliação, prosseguiu-se a análise para avaliar comparações de interesse.

A eventual falta de informação dos valores das variáveis lipídicas em qualquer período excluiu a análise do caso correspondente.

O nível de significância utilizado neste trabalho foi de 0,05. Os cálculos foram realizados através do sistema SAS (*Statistical Analysis System*).

Resultados

Todos os 48 pacientes incluídos na investigação participaram até o final pois não surgiram quaisquer situações clínicas ou laboratoriais que exigissem interrupção.

Em razão do planejamento estabelecido previa-

mente, constituíram-se 2 grupos: grupo lovastatina (GL) - 24 pacientes, 10 homens e 14 mulheres com idades de 34 a 71 (56,8±11,0) anos; grupo pravastatina (GP) – com idêntico número e mesma distribuição por sexo, sendo 46 e 68 anos as idades limites (58,9±6,0). Não havia diferenças significativas entre os grupos em relação à idade.

Quando do início da investigação os 2 grupos não foram significativamente diferentes em relação aos atributos tabagismo, etilismo, peso corpóreo, pressão arterial, afecções clínicas de base e manifestações clínicas.

A comparação dos dados clínicos do tempo 0 com os do tempo 18 não evidenciou diferenças significativas tanto no GL, como no GP, a não ser para o peso corpóreo que teve aumentos significativos de 1,4% para L e 1,3% para P. As médias das variáveis lipídicas do GL no tempo 0 não diferiram significativamente das do GP (tab. I). O comportamento das médias das variáveis lipídicas ao longo das 18 semanas está representado nas figuras 1 a 5. As médias e os respectivos desvios-padrão de todos os tempos constam da tabela II. Análise de perfil das médias permitiu demonstrar que tanto L quanto P interferiram sobre CT e LDL-C com reduções significativas e progressivamente maiores do tempo 6 para os tempos 12 e 18. O contraste das médias mostrou que as reduções foram sempre significativamente maiores para L. Os percentuais de variação para cada droga e cada período constam da tabela III.

Embora havendo progressivo aumento de HDL-C por ação de L e de P, ele não foi significativamente diferente para ambas as drogas. O mesmo ocorreu em relação às reduções de TG para os dois grupos, não se observando diferenças significativas de comportamento.

O estudo da frequência de pacientes que atingiram valores desejáveis das diferentes variáveis lipídicas mostrou ao final da 18ª semana: a) CT – atingiram valores <200mg/dl, 15 (62,5%) dos pacientes do GL e 7 (22,8%) do GP, sendo significativa a diferença (p=0,005); para o valor limite de 240mg/dl respectivamente 19 (79,2%) e 18 (81,8%) sem diferenças signifi-

Tabela I - Valores mínimos, máximos, médias e desvios-padrão das variáveis lipídicas no final do período placebo (tempo 0) para os 24 pacientes do GL e os 24 do GP.

Grupos	Variáveis lipídicas (mg/dl)	Valores		x	S
		Mínimo	Máximo		
L	CT	245,0	395,0	302,6	41,9
	TG	58,0	348,0	161,6	66,8
	HDL-C	32,5	74,5	49,5	10,7
	VLDL-C	11,6	69,7	32,3	13,0
	LDL-C	167,8	338,7	223,6	49,0
P	CT	251,5	356,0	296,6	29,6
	TG	58,0	249,5	174,5	56,7
	HDL-C	27,0	80,0	46,1	11,7
	VLDL-C	11,8	48,9	34,9	11,3
	LDL-C	162,8	277,4	214,6	31,5

L- lovastatina; P- pravastatina.

Tabela II - Médias e desvios-padrão (mg/dl) das variáveis lipídicas após 6, 12 e 18 semanas de L ou de P.

Variáveis lipídicas	Tempo (semanas)	Drogas	
		L	P
CT	0	302,6±41,9	297,8±30,5
	6	237,4±40,8	247,0±34,1
	12	222,8±40,7	238,8±30,6
	18	207,0±38,6	227,0±32,6
TG	0	159,7±67,7	171,5±55,6
	6	149,4±93,6	151,3±56,6
	12	141,3±63,5	145,6±50,3
	18	120,0±50,2	137,6±45,8
HDL-C	0	50,0±10,7	46,3±12,6
	6	51,7±10,8	49,8±14,8
	12	54,4±11,4	50,8±14,3
	18	56,3±11,7	53,2±15,9
VLDL-C	0	30,2±11,0	34,3±11,1
	6	26,5±10,2	30,2±11,3
	12	27,6±12,6	29,1±10,0
	18	23,5±10,0	27,5±9,1
LDL-C	0	225,6±50,7	214,7±32,8
	6	156,9±42,1	167,3±30,3
	12	136,0±39,2	158,4±29,1
	18	123,6±36,7	148,0±31,7

L- lovastatina; P- pravastatina.

Tabela III - Variações percentuais das frações lipídicas após 20, 40 e 80mg/dia de L e de 10, 20 e 40mg/dia de P (elevação da dose a cada 6 semanas).

	L20	P10	L40	P20	L 80	P 40
CT	21,2	17,0	26,2	19,7	31,4	23,6
LDL-C	30,0	21,8	39,7	25,8	45,3	30,7
TG	7,9	9,6	9,6	13,0	22,5	16,2
VLDL-C	7,9	9,6	9,6	13,0	22,5	16,2
HDL-C	4,2	7,7	9,2	9,8	13,0	14,4

L- lovastatina; P- pravastatina.

cativas (p=0,264); b) LDL-C – 18 (81,8%) pacientes do GL e 16 (75%) do GP tinham valores <160mg/dl, diferença não significativa (p=0,671); 15 (68,2%) do GL e 6 (30,0%) do GP tinham valores ≤130mg/dl, diferença essa significativa (p=0,021).

Diante desses resultados comparamos os dados do tempo 6 do GL (20mg/dia) com os do tempo 12 do GP (20mg/dia) e os do tempo 12 do GL (40mg/dia) com os do tempo 18 do GP (40mg/dia), portanto doses equivalentes. Embora com a restrição de possível ação residual do medicamento, o confronto mostrou não haver diferenças significativas. Vale dizer, com doses equivalentes as drogas determinaram variações lipídicas que se equivaleram.

Exames bioquímicos, hematológicos e urina: não foram observadas quaisquer modificações que indicassem ação adversa das drogas.

Dosagens enzimáticas: as drogas determinaram

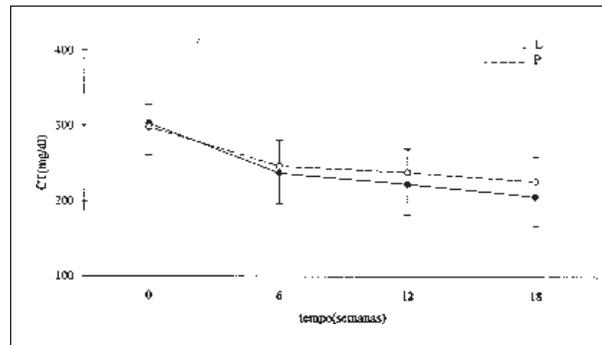


Fig. 1 - Médias e desvios-padrão de CT(mg/dl) nas 6ª, 12ª e 18ª semana do uso de respectivamente 10, 20 e 40mg/dia de P ou 20, 40 e 80mg/dia de L. (P- pravastatina; L- lovastatina).

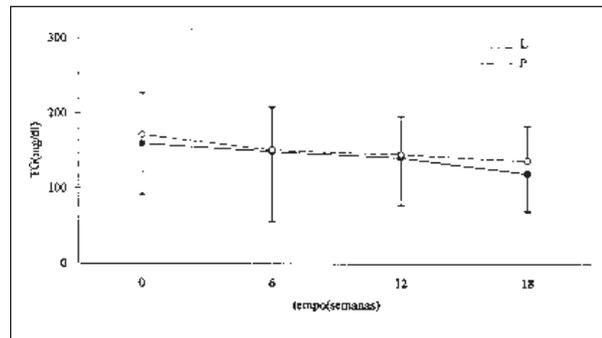


Fig. 2 - Médias e desvios-padrão de TG(mg/dl) nas 6ª, 12ª e 18ª semana do uso de respectivamente 10, 20 e 40mg/dia de P ou 20, 40 e 80mg/dia de L. (P- pravastatina; L- lovastatina).

variações significativas e semelhantes de AST, ALT e de CPK ao longo do tempo de observação. O contraste das médias mostrou que o tempo 0 era significativamente diferente dos demais tempos, contudo nenhum paciente apresentou alterações além dos valores máximos estabelecidos na metodologia. Em relação à fosfatase alcalina, observou-se que as médias do tempo 6 foram significativamente diferentes dos tempos 12 e 18.

Dados clínicos: análise comparativa da pressão arterial e da frequência do pulso não mostrou qualquer diferença significativa atribuível às drogas. Contudo houve variações do peso corpóreo nos 2 grupos, mas a intensidade dessas modificações foram semelhantes nos GL e GP.

Análise do questionário sobre o sono: embora o questionário tenha sido feito em todos os tempos, os dados do tempo 0 foram confrontados com os do tempo 18 no qual estava sendo utilizada dose máxima dos medicamento.

Consideraram-se manutenção, piora ou melhora de respostas frente aos padrões do tempo 0.

Conciliação do sono: não houve mudanças significativas do padrão inicial nos 2 grupos, embora 2 pacientes do GP referissem aparecimento de dificuldade que antes não apresentavam.

Interrupções do sono: em 1 paciente do GL e 2 no GP houve acentuação do sintoma referido na 1ª

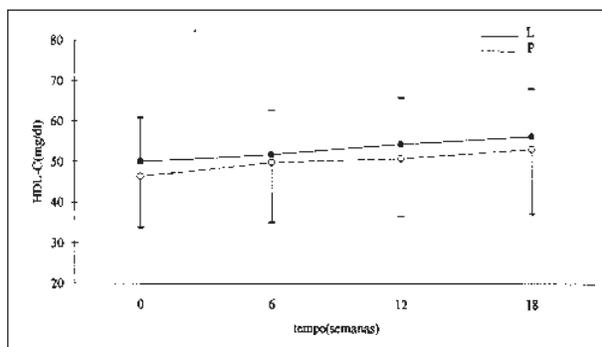


Fig. 3 - Médias e desvios-padrão de HDL-C(mg/dl) nas 6ª, 12ª e 18ª semana do uso de respectivamente 10, 20 e 40mg/dl de P ou 20, 40 e 80mg/dl de L. (P- pravastatina; L- lovastatina).

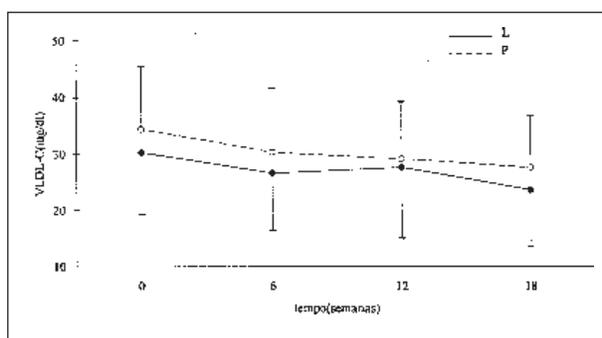


Fig. 4 - Médias e desvios-padrão de VLDL-C(mg/dl) nas 6ª, 12ª e 18ª semana do uso de respectivamente 10, 20 e 40mg/dia de P ou 20, 40 e 80mg/dia de L. (P- pravastatina; L- lovastatina).

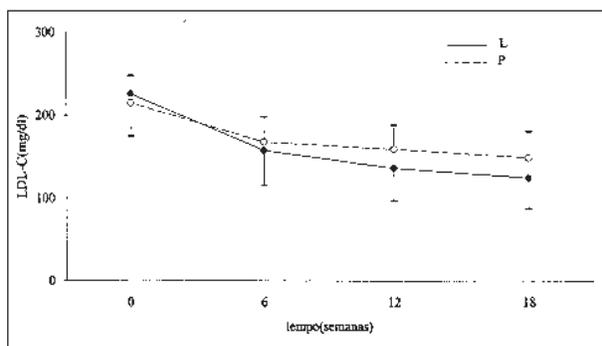


Fig. 5 - Médias e desvios-padrão de LDL-C(mg/dl) nas 6ª, 12ª e 18ª semana do uso de respectivamente 10, 20 e 40mg/dia de P ou 20, 40 e 80mg/dia de L. (P- pravastatina; L- lovastatina).

avaliação. Contudo, 8 do GL e 5 do GP referiram melhora do distúrbio (diferenças não significativas: $p=0,631$).

Reconciliação do sono interrompido e cansaço ao acordar: houve manutenção dos padrões de resposta nos dois grupos, sem diferenças significativas.

Discussão

Atualmente tanto a L quanto a P são de uso clínico corrente em portadores de hipercolesterolemia primária.

Inúmeros estudos clínicos mostram que ambas são bem toleradas, raramente determinando efeitos adversos que obriguem à interrupção do tratamento, e com excelente ação sobre os lípides sanguíneos, sobretudo sobre a fração LDL-C^{4,9}. Contudo, algumas investigações têm feito referência a diferenças na qualidade e intensidade das respostas clínicas ao uso dessas drogas, que estariam na dependência de propriedades farmacológicas diferentes de cada uma delas¹⁰⁻¹⁶. Neste sentido a presente investigação, que foi comparativa, randomizada e duplo-cega, permitiu algumas conclusões.

Assim, não houve freqüência significativamente diferente de efeitos adversos por ação de L ou de P, bem como de aparecimento de alterações clínicas ou dos exames laboratoriais de segurança que obrigassem a interrupção da pesquisa. Esses dados são importantes porque todos os pacientes chegaram a receber doses diárias consideradas máximas para uso clínico (80mg de L ou 40mg de P).

Merecem especial comentário os achados relacionados ao sono. Os resultados mostraram não haver diferenças significativas entre os 2 grupos para todos os quesitos do questionário. Contudo, foram interessantes as seguintes observações: 2 pacientes medicados com P vieram a apresentar insônia no decurso do tratamento, fato não referido no período placebo; 1 paciente do GL e 2 do GP tiveram interrupções mais freqüentes do sono que a referida no período placebo, porém 8 do GL e 5 do GP tiveram melhora desse distúrbio. Considerando que todos os pacientes receberam nas últimas 6 semanas do estudo, doses máximas das drogas, parece pouco provável que a lipofilia da L, nas doses utilizadas clinicamente, seja condição capaz de influenciar o sono dos pacientes, fato referido em outras pesquisas^{16,17}.

Em relação à atividade das drogas sobre as frações lipídicas não foram observadas diferenças qualitativas. Tanto L como P reduzem significativamente CT e LDL-C, mas a intensidade dessas respostas não mostrou proporcionalidade com a dose empregada, isto é, à duplicação de doses não correspondem necessariamente respostas expressivamente maiores. De fato, houve diminuição média de 21,6% de CT com 20mg de L, de 26,20% com 40mg e de 31,47% com 80mg/dia. O mesmo comportamento ocorreu com P pois com 10mg houve redução de 17,08% com 20mg de 19,72% e com 40mg diários de 23,64%. Esses dados são indicativos de que alguns pacientes responderam de forma bem pronunciada com as menores doses e que a utilização de doses maiores nas fases subseqüentes não resultou em expressiva acentuação do efeito hipolipemiante.

Foi interessante observar que houve efeito redutor pronunciado sobre TG apenas com o máximo das drogas utilizadas para L (22,5% com 80mg) e para P (16,2% com 40mg diários), fazendo supor que essas drogas sejam úteis para pacientes com fenótipos IIb e III se utilizadas em doses máximas.

Do ponto de vista quantitativo quando se comparam os efeitos das doses de uso clínico, recomendadas pelos laboratórios que comercializam a L e a P, fica patente que a 1ª tem efeito significativamente maior que a 2ª para reduzir CT e LDL-C. Assim, para 20mg diários de L correspondeu efeito redutor de 21,26% de CT e de 30,01% de LDL-C; doses de 10mg/dia de P determinou, respectivamente, reduções médias de 17,08 e 21,80%.

Entretanto, a comparação simulada dos efeitos de 20mg/dia (da 6ª à 12ª semana) ou de 40mg/dia (12ª à 18ª semana) de P respectivamente com as mesmas doses diárias de L não resultou significativamente diferente. As respostas para doses idênticas dessas drogas parecem pois ser equivalentes. Esses dados estão de acordo com o estudo canadense que obteve, com 20mg de ambas as drogas, reduções muito próximas da fração LDL-C (ao redor de 28%)¹⁸.

Merece também destaque a observação de que, com as doses máximas (80mg de L e 40mg de P) 62,5% dos pacientes chegaram a valores de CT abaixo de 200mg/dl com L e apenas 22,7% com P. Em relação à fração LDL-C, para as mesmas doses, 68,2% dos pacientes com L e 30,0% com P atingiram valores inferiores a 130mg/dl.

Interessante observar que ao final da 6ª semana, 82,6% dos pacientes do GL e 85,0% do GP tinham TG inferiores a 200mg/dl. Embora a análise do perfil das médias não mostrasse diferenças significativas é admissível pelos dados referidos que P mg/mg tenha maior atividade que L sobre TG.

Nesta investigação apenas 3 pacientes (1 L e 2 P) tinham HDL-C <35mg/dl o que impossibilitou verificar se havia diferenças das drogas para a normalização (≥ 35 mg/dl).

Em conclusão, com as doses que são recomendadas para uso clínico, a L é mais eficiente que a P para a redução do CT e do LDL-C, e o perfil de segurança no uso de ambas é igual, como aliás foi observado em estudo multicêntrico mais amplo¹.

Agradecimentos

A Júlia Fukushima e Creuza Dal Bó pelo estudo estatístico e Rosa Sadoyama, Yara Nakamura e Akiyo Nakayama Nishihata na realização dos exames laboratoriais.

Referências

1. The Lovastatin Pravastatin Study Group - A multicenter comparative trial of lovastatin and pravastatin in the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1993; 71: 810-15.
2. Report of the National Cholesterol Education Program. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Int Med* 1988; 148: 36-69.
3. Declaração de Helsinki - Helsinki, Finlândia 1964.
4. Havel RJ, Hunninghake DB, Illingworth DR et al - Lovastatin (Mevinolin) in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: a multicenter study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 609-15.
5. Illingworth DR, Bacon S - Hypolipidemic effects of HMG-CoA reductase inhibitors in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1987; 60: 33G-42G.
6. Nakandakare ER, Garcia RC, Carré JM et al - Efeitos da lovastatina na hipercolesterolemia primária. *Arq Bras Cardiol* 1989; 52: 291-5.
7. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN et al - The expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991; 151: 43-9.
8. Jones FH, Farmer JA, Cressman MD et al - Once-daily pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a dose-response study. *Clin Cardiol* 1991; 14: 146-51.
9. Giannini SD (coordenador) e pesquisadores - Avaliação da eficácia e segurança da pravastatina em portadores de hipercolesterolemia primária: estudo aberto multicêntrico brasileiro. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59: 319-27.
10. Tsujita Y, Kuroda M, Shimada Y et al - CS-514, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase: Tissue-selective of sterol inhibitor and hypolipidemic effect on various animal species. *Biochim Biophys Acta* 1986; 877: 50-60.
11. Sirtori CR - Pharmacology and mechanism of action of the new HMG-CoA reductase inhibitors. *Pharmacol Res* 1990; 22: 555-63.
12. Grundy SM - HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1988; 319: 24-33.
13. Brown MS, Faust JR, Goldstein JL et al - Incubation of 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase activity in human fibroblast incubated with compactin (ML 236B) a competitive inhibitor of the reductase. *J Biol Chem* 1978; 253: 1121-8.
14. Pentikäinen P, Saraheimo M, Schwartz JI et al - Comparative pharmacocynetics of lovastatin, simvastatin and pravastatin. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 136-40.
15. Pan HY, De Vault AR, Wang-Iverson D et al - Comparative pharmacocynetics and pharmacodynamics of pravastatin and lovastatin. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 1128-35.
16. Vgontzas AN, Kales A, Bixler EO et al - Efeitos da lovastatina e pravastatina na eficiência do sono e em seus estágios. *Arq Bras Med* 1992; 66: 195-201.
17. Roth T, Richardson GR, Sullivan JP et al - Efeitos comparativos da pravastatina e lovastatina sobre o sono noturno e desempenho diurno. *Arq Bras Med* 1993; 67: 141-8.
18. McPherson R - Comparison of the short-term efficacy and tolerability of lovastatin and pravastatin in the management of primary hypercholesterolemia. *Clin Ther* 1992; 276-91.