Fatores de Risco em Pacientes Idosos Selecionados por Médicos da Comunidade para Tratamento Hipolipemiante

Antonio C. P. Barretto, Maurício Wajngarten, Otavio C. E. Gebara, João B. do Serro Azul, Humberto Pierri, Amit Nussbacher, Ligia Pivotto, Giovanni Bellotti, Fulvio Pileggi

São Paulo, SP

Objetivo - *Avaliar a influência da idade sobre a conduta e a resposta, para terapêutica com pravastatina, em pacientes seguidos por médicos da comunidade.*

Métodos - *Conforme a faixa etária, 873 pacientes foram divididos em três grupos: grupo A com idades entre 45 e 59 anos (n=544), grupo B com idades entre 60 e 64 anos (n=182) e grupo C com idades entre 65 e 70 anos (n=147). Após quatro semanas recebendo apenas orientação dietética, os pacientes receberam 10mg/dia de pravastatina por período de 12 semanas.*

Resultados - *Observou-se prevalência maior em faixas etárias mais idosas de fatores de risco, como hipertensão arterial (45,7%, 54,4% e 57,1% nos grupos A, B e C, respectivamente, p=0,0165), diabetes mellitus (9,3%, 17,6% e 25,8% grupos A, B, e C, respectivamente, p<0,0001), e doença cardíaca prévia (23,1%, 34,3% e 34,7, grupos A, B e C, respectivamente, p<0,001). Durante o período de orientação dietética houve redução nos níveis de colesterol total em cerca de 10% e de LDL colesterol de 10,5%, resposta semelhante nos três grupos. Com a administração de pravastatina, a redução foi mais importante, atingindo percentual médio de 30,0%, o mesmo sendo observado com o LDL colesterol com níveis de 31,7%, sem diferenças entre os grupos. Os níveis de colesterol de alta densidade (HDL) aumentaram, significativamente, com a introdução da pravastatina (12,7%). Com a introdução da terapêutica, o aumento percentual nos níveis de HDL colesterol foi maior nos pacientes com HDL prévio baixo (≤35mg/dL) nos três grupos. A intervenção terapêutica foi bem tolerada nos três grupos.*

Conclusão - *Em pacientes selecionados por médicos da comunidade para terapêutica hipolipemiante, o aumento da idade relacionou-se com maior freqüência a fatores de risco e cardiopatia. Independentemente da idade, houve boa resposta à terapêutica com pravastatina.*

Palavras-chave: idoso, hipelipidemia, fatores de risco, pravastatina

Risk Factors in Elderly Patients Selected by Primary Care Physicians for a Hypolipemic Treatment Protocol

Purpose - *To evaluate the influence of age on response to pravastatin treatment in patients treated by community physicians.*

Methods - *According to age, 873 patients were divided in three groups: group A with ages ranging from 45 to 59 years (n=55), group B with ages from 60 to 64 years (n=182) and group C with ages from 65 to 70 years (n=143). After four weeks only with diet orientation, patients received 10mg/day of pravastatin for 12 weeks.*

Results - *There was a greater prevalence of risk factors in elderly patients: hypertension (45.7%, 54.4% and 57.1% in groups A, B and C respectivelly p=0.0165), diabetes mellitus (9.3%, 17.6% and 25.8% respectivelly in groups A, B and C p<0.0001), and previous heart disease (23.1%, 34.3% and 34.7% in groups A, B and C respectivelly p<0.001). During the period of diet orientation there was a similar total cholesterol reduction in the three groups (about 10.5%), the reduction reached 30.0% with the introduction of pravastatin for 12 weeks. Low density cholesterol level decreased during the diet period in the three groups (about 10.5%), pravastatin prescription induced further reduction (about 31.7%). The high density cholesterol level (HDL) increased significantly with pravastatin treatment (12.7%). After pravastatin treatment the increase in HDL levels was more significantly among those patients with initial low levels of HDL (<35mg/dL) in the three groups.*

Conclusion - *In patients selected by community physicians to receive lipid lowering therapy, increased age was associated with greater prevalence of risk factors and heart disease. Regardless of age, there was a good response to pravastatin treatment, however less than half of patients had received treatment prior to the protocol.*

Key-words: elderly, hyperlipidemia, risk factors, pravastatin

Arq Bras Cardiol, volume 67 (nº2), 93-98, 1996

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP
Correspondência: Antonio C. P. Barretto - Cardiogeriatria - Incor - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - 05403-000 - São Paulo, SP
Recebido para publicação em 13/3/96
Aceito em 29/5/96

A hiperlipidemia é um reconhecido fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose, também nos idosos[1-4]. Abordagens que reduzem os níveis séricos de colesterol total e colesterol de baixa densidade (LDL colesterol) têm mostrado benefício em termos de redução da progressão da aterosclerose e diminuição de eventos clínicos relacionados

à doença arterial coronária (DAC) [5,6]. Recentemente, surgiram evidências de que, também nas faixas etárias mais idosas, a intervenção terapêutica proporciona benefícios[7,8]. Apesar disso, os idosos representam grupo mais difícil de ser avaliado, à medida que exibem sobrevida menor, associada a outras doenças que dificultam a introdução da terapêutica e confirmação dos benefícios. As características dos pacientes idosos da comunidade submetidos à terapêutica hipolipemiante é pouco conhecida no nosso meio.

O propósito deste artigo é avaliar a resposta de pacientes em diferentes faixas etárias ao tratamento de dislipidemia com pravastatina em pacientes seguidos por médicos da comunidade.

Métodos

Clínicos e cardiologistas brasileiros foram convidados a participar de estudo aberto de tratamento de dislipidemia. Participaram do estudo 120 médicos (62% cardiologistas, 13% clínicos gerais, 15% endocrinologistas e 10% não referidos) cada um deles devendo seguir três pacientes com hipercolesterolemia, obedecidos os critérios de inclusão: 1) idade entre 45 e 70 anos; 2) hipercolesterolemia >260mg/dL no momento da seleção e $\geq$240mg/dL após quatro semanas sob dieta hipercolesterolêmica, ou >220mg/dL ou LDL-C >145mg/dL se o paciente apresentasse um ou mais dos seguintes fatores de risco: hipertensão, diabetes mellitus, obesidade, fumo, ser do sexo masculino; 3) paciente com história de pelo menos um ou mais fatores de risco: hipertensão: pressão arterial diastólica (PAD) >90mmHg, pressão arterial sistólica (PAS) $\geq$140mmHg, diabetes mellitus tipo I ou II, obesidade - índice de massa corporal $\geq$30, ser do sexo masculino, fumo e mulheres na menopausa sem tratamento com estrógeno suplementar.

Foram critérios de exclusão: 1) mulheres com possibilidade de engravidar; 2) dependência alcoólica (ingestão >300mL a 50% por semana - ou 150mL de etanol); 3) infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral recente; 4) doença hepática severa; 5) litíase biliar sistemática; 6) doença renal; 7) síndrome nefrótica; 8) uso concomitante das seguintes drogas: hormônios, exceto estrógeno para mulheres na pós menopausa, ácido nicotínico e seus derivados, sais biliares, outras drogas hipolipemiantes, drogas imunossupressoras; 9) insuficiência cardíaca classe funcional III e IV; 10) pancreatite crônica; 11) história de alergia aos inibidores da HMG-CoA redutase; 12) história clínica de hipo e hipertireoidismo; 13) diabetes mellitus mal controlada (nível de glicose no sangue >140mg/dia, em jejum).

A duração do estudo foi de 16 semanas. Nas quatro primeiras semanas os pacientes receberam orientação quanto à dieta com baixo teor de gordura a ser obedecida pelas 16 semanas do protocolo. Após quatro semanas só com orientação dietética os pacientes foram medicados com dose única de 10mg de pravastatina por 12 semanas (período medicamentoso). No início do estudo (semana 0), nas semanas 4, 10 e 16, os pacientes fizeram controles clínicos, que correspondeu a coleta de informações sobre antecedentes nosológicos, realização de anamnese e exame físico.

Exames laboratoriais foram feitos, precedendo a terapêutica na semana zero e nas semanas 4, 10 e 16, constando de dosagens de colesterol total, triglicérides e HDL-colesterol, glicose e creatinina em mg/dL, determinação dos valores de VLDL e de LDL-colesterol pela fórmula de Friedwald em mg/dL e dosagens de transaminases glutâmico pirúvica e oxaloacética em U/L. Quaisquer sintomas e sinais presentes, após o início da pesquisa, foram aceitos como efeitos adversos e considerados como leves (se toleráveis), moderados (se capazes de influenciar as atividades habituais) e graves (ao impedir o desempenho das atividades habituais). Foi considerada para a imediata interrupção do uso da droga, a ocorrência dos eventos: a) efeitos adversos graves; b) valores de TGO e TGP, três vezes maior que o limite superior normal); c) condições clínicas que exigissem terapêuticas não previstas no protocolo; d) falta rigorosa de aderência ao esquema terapêutico proposto.

Ao final da investigação, compararam-se os dados obtidos das avaliações clínicas e os dados laboratoriais do período dietético com os obtidos após 12 semanas de pravastatina, e 873 pacientes com estas característica foram estudados.

Para análise da influência da idade na conduta dos clínicos os pacientes foram divididos em três grupo: grupo A, com 544 pacientes, com idades entre 45 e 59 anos; grupo B, com 182 pacientes, com idades entre 60 e 64 anos, e grupo C, com 147 pacientes, com idades de 65 a 70 anos.

A análise estatística foi feita através de: a) X^2 para comparação de frequência; b) análise de variância simples ou teste t de Student para confronto de média. O nível de significância foi de 95% ($p<0,05$).

Resultados

Os pacientes com mais de 65 anos apresentaram menor peso que os outros grupos ($p=0,0003$). A proporção de mulheres nos grupos cresceu com o aumento da idade, passando de 46,9% para 68.0% ($p<0,0001$). A grande maioria dos estudados foi de cor branca, sem diferença de distribuição entre os grupos (tab. I).

No interrogatório clínico, grande parte, mais de 95% dos casos, referiu antecedentes familiares de dislipidemia ou coronariopatia. Relato de hipertensão arterial (HA) ($p=0,0165$), e diabetes mellitus ($p<0,0001$) concomitantes a dislipidemia tiveram freqüência maior nos mais velhos. O hábito de fumar foi mais freqüente entre os mais jovens ($p<0,0001$), e a prevalência de obesidade, caracterizada por índice de massa corpórea maior que 30, não diferiu entre os grupos (fig. 1).

A maioria dos pacientes estava sendo submetida a algum tratamento antes de entrar no protocolo, especialmente no grupo dos mais idosos ($p<0,0001$). Droga antilipêmica havia sido utilizada previamente por menos da metade dos pacien-

Tabela I - Características clínicas dos grupos

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Significância
N	544	182	147	NS
Idade (anos)	52,1	61,9	68,3	NS
Peso/kg (média)	75,8	74,1	70,8	p=0,0003
Sexo % feminino	46,9	56,0	68,0	p=0,0001
Dislipidemia	540(99,3%)	182(100%)	140(95,6%)	NS
Coronariopatia	539(9,2%)	182(100%)	143(97,3%)	NS
Trat.menopausa	193(35,5%)	39(21,5%)	21(14,0%)	p<0,0001
Trat. dislipidemia	103(18,9%)	51(34,9%)	51(34,9%)	p<0,0001
Doença cardíaca	125(23,1%)	82(34,3%)	51(34,7%)	p=0,0015

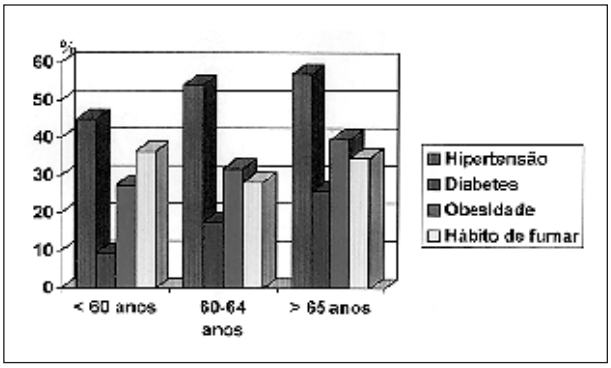

Fig. 1 - Gráfico de barras mostrando a incidência de fatores de risco na população estudada, nas diferentes faixas etárias.

tes, aumentando conforme a idade (p=0,0001) (tab. I). O motivo para o abandono da terapêutica prévia não foi esclarecido.

Reposição hormonal prévia havia sido realizada na minoria dos pacientes e foi mais freqüente entre as mulheres mais jovens (p<0,0001).

O interrogatório sobre doenças concomitantes identificou que afecções cardíacas foram as mais freqüentes, especialmente acima de 60 anos (p=0,0015). Os valores da frequência cardíaca e das PAS e PAD foram semelhantes nos três grupos.

Os dados laboratoriais da 1ª visita (tab. II) foram semelhantes nas três faixas etárias, com exceção da glicemia que foi menor nos mais jovens (p=0,0483).

A partir da 4ª semana, com a introdução da pravastatina e com o tratamento concomitante de outros fatores de risco, os sinais clínicos se modificaram.

Os valores da PAS foram reduzidos significantemente nos três grupos, passando respectivamente de 141,9 para 131,1 de 142,8 para 133,7 e de 145,6 para 136,1mmHg, respectivamente, para os grupos A, B e C (p<0,0001), com reduções superiores a 5,5mmHg nos três grupos, em decorrência do acerto da medicação desde a inclusão no protocolo.

Os valores da PAD reduziram-se significantemente nos três grupos (p<0,0001) passando, respectivamente, de 89,8 para 83,1, de 89,6 para 83,7 e de 88,1 para 83,0mmHg, nos grupos A, B e C, respectivamente.

Os exames laboratoriais mostraram redução significante e semelhante nos grupos etários dos níveis de colesterol total, LDL total, VLDL colesterol e triglicérides, sendo esta redução mais acentuada a cada visita. Em relação ao colesterol total a redução observada foi de 31,0%, 31,7% e 28,2% para cada. A figura 2 mostra que em relação ao LDL colesterol, importante fração aterogênica, que com quatro

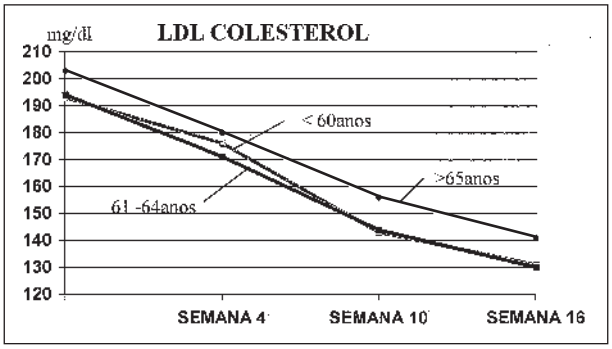

Fig. 2 - Níveis de colesterol de baixa densidade (LDL) durante as fases do estudo, nos 3 grupos etários. Durante a fase de orientação dietética (do início até a semana 4) houve redução dos níveis de LDL colesterol, que se reduziu ainda mais com o início da terapêutica com pravastatina (semanas 4 a 16). Estas reduções foram semelhantes nos 3 grupos etários.

Tabela II - Dados laboratoriais no início do estudo (valores médios)

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Comparação entre grupos	Significância
Colesterol total (mg/dL)	309,6	309,3	308,1	A = B = C	NS
LDL-Colesterol (mg/dL)	193,0	194,3	203,9	A = B = C	NS
HDL-Colesterol (mg/dL)	41,5	43,9	43,4	A = B = C	NS
VLDL-Colesterol (mg/dL)	59,4	53,4	52,9	A = B = C	NS
Triglicérides (mg/dL)	247,1	232,5	239,6	A = B = C	NS
TGO (U/L)	22,2	22,2	21,9	A = B = C	NS
TGP (U/L)	21,8	21,1	22,1	A = B = C	NS
Glicemia (mg/dL)	96,3	101,0	100,4	A = B = C	p=0,0483
Creatinina (mg/dL)	1,29	1,06	1,27	A = B = C	NS

semanas de orientação dietética já ocorre redução dos seus níveis (cerca de 7%), mas que a introdução da pravastatina tornou esta redução mais acentuada (cerca de 22%) com seis semanas de tratamento (semana 10) e cerca de 29% com 12 semanas de tratamento. Os valores finais obtidos para LDL colesterol foram de 32,0%, 32,8% e 30,3%, respectivamente, para cada grupo.

Quanto ao HDL, o seu aumento é discreto com a dieta, não atingindo significância estatística, mas se torna significante com a introdução da pravastatina (fig. 3), observando-se aumento de 11,7%, 8,7% e 13,3% nos três grupos, respectivamente. Quando realizada análise, comparando-se a pacientes com HDL basal baixo (≤35mg/dL) com aqueles com HDL normal ou alto (>35mg/dL), observou-se um aumento percentual maior nos níveis de HDL após terapêutica nos pacientes com HDL baixo, de forma semelhante nos três grupos etários (tab. III).

Os triglicérides tiveram comportamento semelhante ao LDL colesterol com diminuição expressiva com a dieta, embora significante, e mais expressiva com o uso da pravastatina (fig. 4).

Os valores da glicemia reduziram-se em todos os grupos, passando de 96 para 91, de 101 para 95 e de 100 para 96, respectivamente, nos grupos A, B e C.

Os valores de TGO, TGP e creatinina não sofreram modificações expressivas no decorrer do estudo. Não foram observados efeitos adversos graves atribuíveis à medicação em nenhum grupo.

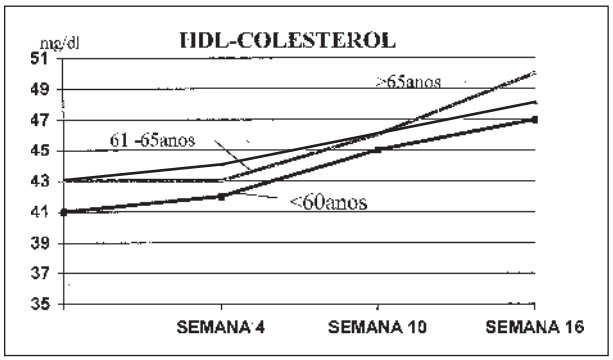

Fig. 3 - Níveis de colesterol de alta densidade (HDL) durante as fases do estudo, nos 3 grupos etários. Durante a fase de terapêutica com pravastatina (semanas 4 a 16) houve significativo aumento dos níveis de HDL colesterol de forma semelhante nos 3 grupos etários.

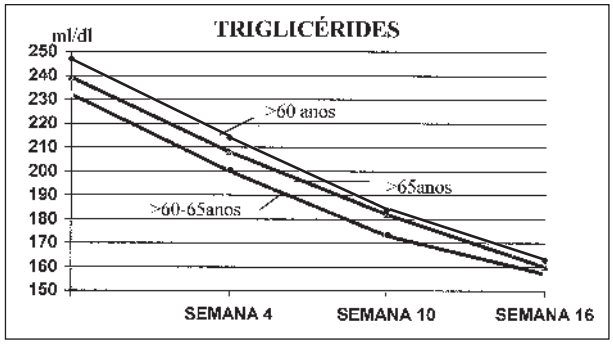

Fig. 4 - Níveis de triglicérides durante as fases do estudo, nos 3 grupos etários. Durante a fase de orientação dietética (do início até a semana 4) houve redução dos níveis de triglicérides, que foi reduzido ainda mais com o início da terapêutica com pravastatina (semanas 4 a 16). Estas reduções foram semelhantes nos 3 grupos etários.

Discussão

Cresce o número de estudos que mostram resultados favoráveis do tratamento da dislipidemia na prevenção primária e secundária da DAC aterosclerótica [9-12]. Esses dados reforçam a necessidade de se intervir sobre estas alterações lipídicas. Embora a maioria dos clínicos e cardiologistas reconheçam a sua importância, ainda é grande o número de pacientes não tratados, mesmo entre aqueles portadores de coronariopatias [5,6,8,13,14].

Este estudo aberto, com participação de médicos da comunidade, representa excelente oportunidade para avaliarmos as características dos pacientes idosos, selecionados para controle de fatores de risco. Observa-se que ape-

Tabela III - Variação dos níveis do colesterol total e frações nos três grupos e nas visitas

		Início	Semana 4	Semana 10	Semana 16
Colesterol total (mg/dL)					
	A	309,6	277,5	231,8	213,4
	B	309,3	274,9	232,6	211,4
	C	308,1	278,7	242,3	221,5
LDL-Colesterol (mg/dL)					
	A	193,0	176,3	143,9	131,1
	B	194,3	171,8	144,6	130,6
	C	203,9	180,2	156,2	141,6
HDL-Colesterol (mg/dL)					
	A	41,5	42,7	45,3	47,0
	B	43,9	44,5	46,9	48,1
	C	43,4	43,9	46,9	50,1
VLDL-Colesterol (mg/dL)					
	A	59,4	55,6	44,5	41,2
	B	53,5	55,3	47,8	38,2
	C	52,9	47,7	41,2	36,0

sar de todas faixas etárias apresentarem níveis de colesterol total, LDL colesterol e fatores de risco associados que os colocariam como candidatos à intervenção terapêutica hipolipemiante, apenas uma pequena porcentagem havia recebido previamente terapêutica hipolipemiante. Esta porcentagem aumentou com o aumento da idade, mas ficou muito aquém do ideal recomendado. Possíveis explicações para este fato incluiriam um desconhecimento do risco pelo paciente, negligência ou desconhecimento por parte dos médicos, ou comorbidades e contra-indicações ao tratamento. De fato, observou-se que a comorbidade esteve presente em boa porcentagem dos pacientes, mas não se constituiu em contra-indicação ao início e manutenção satisfatória da terapêutica.

A maioria dos pacientes selecionados para tratamento, não apresentava doença cardíaca prévia, enfatizando o enfoque de prevenção primária por este grupo de médicos. Mesmo entre os idosos, aproximadamente 65% deles iniciaram terapêutica para prevenção primária.

O estudo confirma que os pacientes mais idosos apresentam maior número de fatores de risco ou doenças associadas. Interessante notar que a prevalência de diabetes quase dobra quando compara-se o grupo com menos de 59 anos e aqueles com até 64 anos (aumento de 89%) e quase triplica para aqueles entre 65 e 70 anos (aumento de 177%). A idade não teve a mesma importância para o aumento da HA nesta população selecionada, que, inclusive, não aumenta entre os dois grupos mais idosos. O hábito de fumar se reduz com a idade, conforme esperado, caindo cerca de 51% na comparação dos grupos extremos A e C (fig. 1).

Reposição hormonal nas pacientes mais idosas, assunto mais estudado nos últimos anos, não vem sendo realizado pela maioria dos médicos. Embora hoje saibamos do seu benefício potencial em qualquer faixa etária[15], observamos que as mulheres acima de 65 anos estão sendo menos tratadas, do que as com menos de 59 anos. Entretanto, pode-se observar que mesmo que a atenção fosse semelhante nos três grupos ainda seria insuficiente para a tendência atual, pois nem ¼ das pacientes acima de 60 anos estava recebendo reposição hormonal.

Efeitos da terapêutica com pravastatina - Os dados do exame clínico mostraram que os pacientes tiveram melhor controle dos níveis de pressão arterial. É importante ressaltar que, na 1ª visita , todos os pacientes tiveram sua medicação reavaliada, e que o acerto do esquema anti-hipertensivo deve ter sido o responsável pelos resultados.

Analisando o efeito da pravastatina, na dose de 10mg/dia no tratamento de pacientes com hipercolesterolemia e múltiplos fatores de risco, os resultados mostram que o tratamento levou a resultados semelhantes nas três faixas de idade analisadas.

As reduções do colesterol total, LDL colesterol e triglicérides observadas com 4 semanas de orientação dietética (fig. 2, 3 e 4), foram maiores com a introdução da pravastatina, especialmente no 3º mês do tratamento, mostrando o benefício da droga. Os pacientes que obtiveram maior benefício da medicação no sentido de elevação dos níveis de HDL colesterol, foram justamente aqueles com níveis basais de HDL baixos (tab. III). Estes dados sugerem que nesses pacientes com risco especialmente elevado, independentemente da idade, a medicação apresentou seu benefício. As figuras mostram também que a resposta é muito semelhante nas três faixas etárias estudadas. Ao final do estudo, a pravastatina associada a dieta ocasionou queda de 28,0% a 31,7% do colesterol total, de 30,6% a 37,8% do LDL colesterol e aumento do HDL colesterol de 9,5% a 15,4%. Quanto a redução da glicemia observada, considerando que a mesma foi discreta e semelhante nas várias visitas, pode estar relacionada a melhor aderência dos pacientes à dieta.

Não foram observadas alterações significativas nos níveis de creatinina, TGO e TGP durante a fase de tratamento do estudo.

Dentre as limitações deste estudo encontra-se o fato de que a seleção dos pacientes foi realizada pelos médicos da comunidade, que apesar de seguirem critérios de inclusão e exclusão, não fizeram o recrutamento de maneira consecutiva, de modo que um viés de seleção que pudesse influenciar nos resultados não pode ser excluído. Também não sabemos se os níveis de colesterol haviam sido medidos previamente nesta população, possivelmente justificando o não tratamento hipolipemiante prévio na maioria dos pacientes.

Concluindo, os idosos (idade >60 anos) com hipercolesterolemia, selecionados por médicos da comunidade, para tratamento hipolipemiante apresentam mais fatores de risco para a doença aterosclerótica e outras doenças associadas, do que adultos com idade entre 45 e 60 anos. Apesar disto, menos da metade deles havia recebido terapêutica hipolipemiante prévia, embora este tratamento tenha sido mais freqüente nesta faixa (>60 anos). Os idosos com hipercolesterolemia exibem boa tolerância e boa resposta ao tratamento com pravastatina, de maneira semelhante aos mais jovens (<60 anos).

Referências

1. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber - Predicting coronary heart disease in middle-aged and older persons: The Framingham Study. JAMA 1977; 238: 497-9.
2. Lerner DJ, Kannel WB - Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986; 111: 383-90.
3. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barret-Connor E, Payne GH, Harlan WR - Cholesterol and heart disease in older person and women: review of an NHLBI workshop. Ann Epidemiol 1992; 2: 101-76.
4. Pekkanen J, Linn S, Heiss G et al - Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. N Engl J Med 1990; 322: 1700-7.

5. Manolio TA, Furberg CD, Wahl PW et al - Eligibility for cholesterol referral in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. Ann Intern Med 1992; 116: 641-9.
6. Simons LA - Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. Am J Cardiol 1986; 57: 56-106.
7. Benfante R, Reed D - Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly? JAMA 1990; 263: 393-6.
8. Rubin SM, Sidney S, Black DM, Browner WS, Hulley SB, Cummings SR - High blood cholesterol in elderly men and the excess risk for coronary heart disease. Ann Intern Med 1990; 113: 916-20.
9. Carlson LA, Rosenhamer G - Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrato and nicotinic acid. Acta Med Scand 1988; 223: 405-18.
10. Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven A et al, on the behalf of the RE-GRESS study group - Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The RegressionGrowth Evaluation Statin Study (REGRESS). Circulation 1995; 91: 2528-40.
11. 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: 1383-9.
12. LaRosa JC, Applegate W, Crouse JR et al - Cholesterol lowering in the elderly: results of the Cholesterol Reduction in Seniors Program (CRISP) pilot study. Arch Intern Med 1994; 154: 529-39.
13. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) - Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). JAMA 1993; 269: 3015-23.
14. Schafer EJ, Lichtenstein AH, Lamon-Fava S et al - Efficacy of a National Cholesterol Education Program Step 2 diet in normolipedemic and hypercholesterolemic middle-aged and elderly men and women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1079-85.
15. Gebara OCE, Wajngarten M, Barretto ACP, Bellotti G - Menopausa, terapêutica de reposição hormonal e doença arterial coronária. Arq Bras Cardiol 1995; 64: 355-8.