

Ensaio Clínico Multicêntrico da Pravastatina em Pacientes com Hipercolesterolemia e Múltiplos Fatores de Risco

Antonio Carlos Pereira Barretto e Pesquisadores

São Paulo, SP

Objetivo - Analisar o valor terapêutico da pravastatina em pacientes com hipercolesterolemia associada a outros fatores de risco, procurando verificar se nesta associação a droga mantém seus benefícios.

Métodos - Em uma investigação multicêntrica, estudaram-se 1147 pacientes de vários centros brasileiros. A maioria era do sexo masculino (609) com idade média de 52 anos, tendo como critério de inclusão no estudo, hipercolesterolemia >260mg/dL no momento da seleção ou >220mg/dL com LDL-C >145mg/dL. A duração do estudo foi de 16 semanas, sendo quatro sob orientação dietética e 12 com dieta mais 10mg de pravastatina.

Resultados - A hipertensão arterial e o hábito de fumar foram os fatores de risco mais frequentes. Tratamento hipolipemiante estava sendo realizado em 22% dos pacientes, antes da inclusão no estudo. Com a orientação dietética, os níveis de colesterol e LDL-C sofreram redução de 10% e os de HDL-C não se modificaram. Com o emprego de pravastatina, a redução colesterol total e LDL-C atingiu níveis de 30% e o de HDL-C subiu cerca de 13%. A presença de fatores de risco não influenciou, significativamente, na resposta à droga, mas pôde-se observar, que fumantes e homens apresentaram níveis mais baixos de HDL-colesterol. Obesidade e diabetes estiveram associados a níveis elevados de triglicérides. A resposta terapêutica com pravastatina foi discretamente menor nos homens e nas mulheres em menopausa.

Conclusão - Apesar dos benefícios comprovados da terapia hipolipemiante, ainda é baixo o número de pacientes que a seguem regularmente (22%). Fatores de risco associados à hipercolesterolemia não modificam, substancialmente, a resposta hipolipemiante da pravastatina. Pravastatina 10mg ao dia controlou a hipercolesterolemia em 85% dos casos.

Palavras-chave: hipercolesterolemia, múltiplos fatores de risco, pravastatina

Pravastatin Multicenter Clinical Trial Results in Patients with Hypercholesterolemia and Multiple Risk Factors

Purpose - To study whether pravastatin maintain its therapeutic effect when the treatment is indicated to patients with hypercholesterolemia associated to others risk factors.

Methods - In a multicenter investigation 1147 patients, mostly male (609) with a mean age of 52 years were enrolled. The inclusion criteria were cholesterol level above 260mg/dL or 220mg/dL if LDL-C greater than 145mg/dL and one or more risk factors. The patients were treated for 16 weeks, in the first four only with diet orientation and with diet plus 10mg of pravastatin in the 12 subsequent weeks.

Results - Hypertension and smoke were the more frequent risk factors observed in the study population. Only 22% of the patients were on hypolipemiant treatment before enrolling in the study. HDL-C was unchanged and total and LDL-C presented a reduction of approximately 10% with diet orientation. After 10mg of pravastatin there was a reduction of around 30% of total and LDL-C and a 13% HDL-C elevation. The presence of risk factors did not influence significantly the drug effect, but it is possible to observe that those who smoke and males had lower levels of HDL-C. Obesity and diabetes patients presented greater levels of triglycerides. Therapeutic response to pravastatin is slightly smaller in males and after menopause.

Conclusion - The number of patients following regular hypolipemiant treatment is still small (22%). Risk factors associated to hypercholesterolemia do not seem to interfere in the Lipid lowering response to pravastatin. Pravastatin 10mg once a day controlled hypercholesterolemia in 85% of the study population.

Key-words: hypercholesterolemia, multiple risk factors, pravastatin

Arq Bras Cardiol, volume 68 (nº1), 65-71, 1997

assim, cada vez mais, a necessidade da intervenção sobre essa alteração metabólica³⁻⁷.

O valor do tratamento com inibidores da HMG CoA redutase associado a orientação dietética não é mais discutido. São inúmeros os trabalhos que mostram seu benefício no controle da hipercolesterolemia e na redução da morbimortalidade a ela relacionada⁵⁻⁸.

Embora esteja bem documentado o valor terapêutico da pravastatina no controle da hipercolesterolemia, não há muitos artigos analisando qual a influência dos fatores de risco em sua resposta terapêutica. Neste trabalho, procuramos analisar se a resposta à pravastatina é influenciada pela presença concomitante de outros fatores de risco, ao lado da hipercolesterolemia, e se a resposta hipolipemiante é modificada pela sua presença.

Métodos

Trata-se de um estudo aberto, do qual participaram 120 médicos de diferentes cidades do Brasil, que selecionaram para tratamento pacientes com hipercolesterolemia confirmada associada a um ou mais fatores de risco.

Preencheram os critérios de seleção 1147 pacientes. A maioria era do sexo masculino (609), com idade média de 52,8 anos e peso de 76,02kg, tendo como critérios de inclusão: 1) idade entre 18 e 70 anos; 2) hipercolesterolemia >260mg/dL no momento da seleção ou >220mg/dL com LDL-C >145mg/dL, se o paciente apresentasse um ou mais dos seguintes fatores de risco: hipertensão arterial (HA), diabetes mellitus, obesidade, tabagismo, ser do sexo masculino; 3) história de pelo menos um ou mais fatores de risco: hipertensão, pressão arterial diastólica (PAD)>90mmHg, pressão arterial sistólica (PAS)>140mmHg, diabetes mellitus tipo I ou II, obesidade - índice de massa corporal >30, ser do sexo masculino, tabagismo e mulheres na menopausa, com ou sem tratamento com estrógeno suplementar. Os critérios de exclusão foram: 1) mulheres com possibilidade de engravidar; 2) dependência alcoólica (ingestão >300 a 500mL por semana ou 150mL de etanol); 3) infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral recente; 4) doença hepática intensa; 5) litíase biliar de repetição; 6) doença renal; 7) síndrome nefrótica; 8) uso concomitante das seguintes drogas: hormônios, exceto estrógeno para mulheres na menopausa, ácido nicotínico e seus derivados, sais biliares, outras drogas hipolipemiantes, drogas imunossupressoras; 9) insuficiência cardíaca classe funcional III ou 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 controlado (glicemia >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 sema-

nas 4, 10 e 16, os pacientes fizeram controle clínico (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, sendo eles: dosagens de colesterol total, triglicérides, glicose, creatinina e HDL-colesterol em mg/dL, determinação dos valores de VLDL-C (TG/5) e LDL-colesterol pela fórmula de Friedewald em mg/dL, e dosagens de transaminases glutâmico pirúvica e oxalocética em U/L. Quaisquer sintomas e sinais presentes após o início do estudo, classificados como efeitos adversos, foram considerados como leves (se toleráveis), moderados (se capazes de influenciar as atividades habituais) e graves (ao impedir o desempenho das atividades habituais). Foi motivo durante o estudo para a imediata interrupção do uso da droga, a ocorrência dos seguintes eventos: a) efeitos adversos graves; b) valores de TGO e TGP três vezes maior que o limite superior normal; c) condições clínicas que exigissem terapêutica não prevista no protocolo; d) falta rigorosa de adesão ao esquema terapêutico proposto.

Após tabulação de todas as informações obtidas, foram elaboradas várias tabelas para a análise das características da população estudada e da prevalência dos fatores de risco.

Para a análise da influência da terapêutica compararam-se os dados das avaliações clínicas e dos exames laboratoriais do início do estudo com os do período, sob orientação dietética e, finalmente, com os obtidos após 12 semanas de pravastatina.

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

Dentre os 1147 pacientes, a maioria era branca (84,9%), havia 66 mestiços, 83 negros e 19 orientais.

A tabela I apresenta a frequência de doenças concomitantes à hipercolesterolemia, sendo a doença cardíaca a mais observada (17,96%).

Os fatores de risco identificados pelos médicos na anamnese encontram-se na tabela II. A HA foi o fator de risco mais freqüente.

A maioria dos pacientes estava sob algum tratamento antes de sua entrada no estudo (51,7%). Dentre os 593 casos sob tratamento, a maioria tratava sua HA, sendo que 108

Tabela I - Doenças concomitantes

Doença	Ausência	Presença
Cardíaca	941	206 (17,96%)
Respiratória	1186	21 (1,33%)
Geniturinário	1133	14 (1,23%)
Gastrointestinal	1109	38 (3,31%)
Vascular periférica	1118	29 (2,53%)
Dermatológica	1132	15 (1,31%)
Endócrina	1121	26 (2,27%)

Fator de risco	Ausência	Presença
Diabetes mellitus	989	141 (12,47%)
Pressão arterial sistólica >140mmHg	611	519 (45,92%)
Pressão arterial diastólica >90mmHg	579	551 (48,76%)
Tabagismo	737	393 (34,78%)
Obesidade (índice de massa corpórea >30)	781	349 (30,88%)
Mulher na menopausa	796	334 (29,55%)
Sexo masculino	508	622 (55,04%)

(18,2%) tomavam diuréticos, 154 (25,9%) betabloqueadores, 46 (7,76%) diurético e betabloqueador e 285 (48,06%) outros medicamentos. Tratamento para a dislipidemia, com drogas hipolipemiantes, estava sendo realizado por 209 pacientes (22,21%), sendo que 53,1% recebiam uma estatina, 58,3% um fibrato, 3,3% resinas, 2,8% ácido nicotínico.

A tabela III apresenta os dados de frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) obtidas durante o estudo. Pode-se observar que após a inclusão do paciente no estudo houve melhor controle da sua PA e maior redução da FC. Esta redução da FC, PAS e PAD foi observada entre o início e quatro semanas ($p > 0,0001$), e se manteve sem maiores reduções nas 10ª e 16ª semanas.

Os níveis de colesterol total (em mg/dL) diminuíram significativamente ($p < 0,0001$) com a orientação dietética, passando de $308,86 \pm 56,88$ no pré tratamento para $276,81 \pm 46,85$ após quatro semanas de orientação dietética. Com o emprego de pravastatina houve redução ainda maior, com o colesterol atingindo níveis de $232,76 \pm 39,20$ após seis semanas de pravastatina e $213,28 \pm 35,66$ após 12 semanas de pravastatina, resultando em redução de 30,9% do nível de colesterol total (fig. 1).

O mesmo foi observado com o LDL-colesterol (mg/dL) cujos valores médios passaram de $194,45 \pm 50,33$ para $175,64 \pm 42,53$ após quatro semanas de orientação dietética. O uso de 10mg de pravastatina aumentou a redução que atingiu níveis de $145,29 \pm 36,09$ após seis semanas e $132,12 \pm 33,83$ após 12 semanas da droga ($p > 0,0001$), resultando em redução de 32,05% do LDL-colesterol (fig. 1).

Os níveis de HDL-colesterol (mg/dL) não aumentaram com a orientação dietética, passando de $42,18 \pm 13,74$ para $43,10 \pm 12,49$. Com o emprego da pravastatina na dosagem de 10mg/dia, os níveis aumentaram para $46,20 \pm 12,79$ após seis semanas e $47,86 \pm 13,79$ após 12 semanas ($p > 0,0001$), resultando em aumento de 13,46% (fig. 1).

	Frequência cardíaca	PA sistólica	PA diastólica
Início	81,31±10,90	141,40±19,26	89,25±12,25
4 Semanas	79,60±9,38	135,22±15,08	85,13±9,21
10 Semanas	79,23±8,74	133,12±14,60	83,77±8,93
16 Semanas	79,17±8,77	131,44±12,93	92,8±7,81

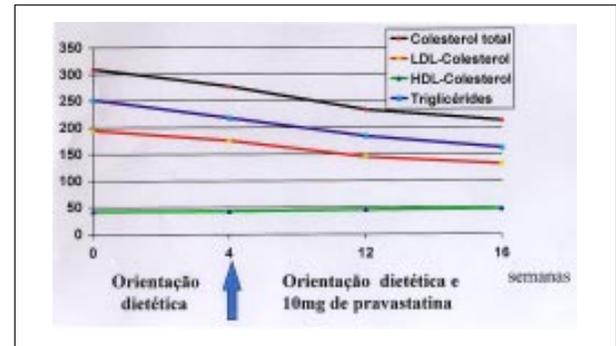


Fig. 1 - Gráfico mostrando a influência da terapêutica nos níveis dos lipídios. Observar a maior redução após a 4ª semana com a introdução de 10mg de pravastatina.

Os níveis de VLDL-colesterol baixaram de $58,51 \pm 44,48$ para $55,32 \pm 50,42$ (mg/dL) com a dieta. Após 12 semanas de pravastatina atingiu níveis de $39,78 \pm 30,67$, com redução de 32,01% ($p > 0,0001$).

Com a orientação empregada, os níveis de triglicérides (mg/dL) baixaram, passando de $252,08 \pm 170,60$ para $218,16 \pm 141,72$ com a dieta. Com o emprego da pravastatina 10mg/dia atingiram níveis de $183,50 \pm 110,11$ em seis semanas e $161,76 \pm 69,88$ em 12 semanas ($p > 0,0001$). A redução total observada durante o estudo foi de 35,82%.

Na tabela IV, são apresentados os resultados da avaliação de outras variáveis, onde se observam redução da glicemia e discretos aumentos de TGO e TGP que, embora significativos, não tiveram importância clínica.

Eventos diversos que não obrigaram a suspensão da droga foram observados em 8,63% dos casos na visita da semana 4 (início da terapêutica medicamentosa), em 50% dos pacientes na visita 10 (6ª semana de tratamento medicamentoso) e em 15,43% na visita 16 (12ª semana de tratamento com pravastatina).

Separados os pacientes pela presença ou ausência dos fatores de risco analisados, verificou-se que, com a dieta e o emprego de pravastatina, ocorreu redução significativa dos níveis de colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicérides e aumento de HDL-colesterol ($p > 0,0001$), em todas as situações. Entretanto a comparação destas variáveis mostrou que a diferença entre as respostas é pequena.

Na tabela V são apresentados os valores médios dos lípidos medidos no início e final do tratamento, observando-se que: 1) pacientes diabéticos apresentaram níveis mais altos de triglicérides (302,94 e 244,80) ($p = 0,002$); 2) pacientes fumantes têm HDL-colesterol mais baixo (40,65 e 43,00) ($p = 0,006$) e triglicérides mais elevados (266,21 e 244,50) ($p = 0,045$); 3) pacientes com índice de massa ≥ 30 , apresentaram triglicérides mais elevados (281,79 e 238,70) ($p < 0,0001$); 4) mulheres na menopausa têm HDL-colesterol mais altos (44,15 e 41,35) e triglicérides mais baixos (222,91 e 263,87) ($p < 0,001$); 5) os homens apresentaram HDL-colesterol mais baixo que as mulheres (40,60 e 44,12) ($p < 0,0001$) e triglicérides mais elevados, 269,72 e 230,27) ($p < 0,001$); 6) as mulheres na menopausa apresentaram

menor redução do colesterol total com a terapêutica medicamentosa ($p=0,022$). As mulheres em período fértil atingiram níveis de 211,68, enquanto as em menopausa ficaram com 217,06; 7) os homens apresentaram menor redução de colesterol total que as mulheres ($p=0,003$); 8) as mulheres na menopausa apresentaram menor redução nos níveis de triglicérides que as mulheres férteis ($p=0,021$).

Discussão

O ensaio clínico multicêntrico da pravastatina em pacientes com hipercolesterolemia e múltiplos fatores de risco mostrou que a pravastatina (10mg) associada à orientação dietética reduz os níveis de colesterol total em média 30,9%, LDL-colesterol em 32,5%, triglicérides em 35,82% e aumenta o HDL-colesterol em 13,46%.

Para este estudo, foram selecionados pacientes com maior predisposição para doença aterosclerótica, por apresentarem, além da hipercolesterolemia, um ou mais fatores de risco associados, não deixando dúvidas que esta população deva ser tratada para reduzir essa propensão.

Os resultados da análise mostram que HA foi o fator de risco associado mais frequente (cerca de 50%), seguida de tabagismo (tab. II).

Apesar da maior predisposição à aterosclerose desta população, chama a atenção nos resultados, que somente 22,21% dos pacientes se encontravam sob tratamento hipolipemiante, reforçando a idéia da necessidade de campanhas esclarecedoras da importância do controle dos lípidos na prevenção da aterosclerose e do tratamento da doença arterial coronária, de forma a aumentar a população beneficiada com este tratamento.

Outro dado importante foi o melhor controle da HA dos pacientes, após sua inclusão no estudo (tab. III), uma vez que a adesão ao tratamento é fundamental para o seu controle, e a participação de estudos terapêuticos traz maior motivação aos pacientes e médicos, o que deve ter contribuído para estes resultados. O mesmo, provavelmente, se aplica aos dados da glicemia, sugerindo que os pacientes obedeceram melhor as orientações médicas quanto a dieta e ingestão dos medicamentos.

As dosagens enzimáticas que exprimem alterações celulares hepáticas (TGO e TGP), embora apresentassem aumento significativo, não atingiram níveis que exigissem a interrupção do tratamento, ou que apresentassem importância clínica (tab. IV). Esses dados foram semelhantes aos observados em outras pesquisas⁸.

Na 1ª fase da pesquisa, quando os pacientes fizeram por quatro semanas dieta com baixos teores em gordura, os níveis lipídicos apresentaram redução significativa, mas não atingiram os valores considerados ideais. Com a dieta houve redução média de 10,37% para o colesterol total, de 9,67% para o LDL colesterol, de 13,45% para os triglicérides. O HDL colesterol não apresentou modificação significativa. Com a introdução da pravastatina, observou-se redução mais expressiva dos níveis, com 85% dos pacientes atingindo níveis dentro dos valores propostos pelo Consenso Brasileiro de Dislipidemias. Dez mg de pravastatina foram suficientes para controlar a hipercolesterolemia, reduzindo os níveis de LDL colesterol que atingiu valores <130mg em 53%.

Por outro lado, verificamos que 15% dos pacientes não atingiram os níveis desejados. Estes casos, para melhor controle da sua hipercolesterolemia, deveriam ser orientados a aumentar a dose de pravastatina ou a indicação para associá-la a outras drogas.

O mesmo pudemos observar com relação aos níveis de HDL colesterol, quando 89,5% dos pacientes atingiram níveis >35mg/dL após receberem 10mg de pravastatina por 12 semanas.

O papel dos fatores de risco associados à hipercolesterolemia e sua possível influência na resposta terapêutica, embora pequenas diferenças tenham sido notadas, a presença de fatores de risco não modificou a resposta hipolipemiante da pravastatina (tab. V).

Em relação aos níveis de colesterol total observam-se níveis mais elevados nos homens em relação às mulheres e nas mulheres em menopausa, quando comparadas com as em período fértil. Em ambas as situações, a presença dos hormônios femininos pode ser responsável pelos melhores resultados. Vários estudos mostram que o estrógeno aumenta os níveis de HDL colesterol e que mulheres na menopausa apresentam níveis mais elevados de LDL colesterol. A importância da reposição hormonal é novamente reforçada com estes achados, como vários artigos vêm demonstrando⁹.

Os dados do estudo mostram também que na presença de tabagismo há níveis menores de HDL colesterol, facilitando a formação das lesões ateroscleróticas. Em relação ao hábito de fumar, nossos resultados confirmaram a experiência apresentada na literatura: os fumantes apresentaram níveis plasmáticos mais altos de triglicérides. Os artigos mostram aumento de 9% em média¹⁰. Os níveis de HDL também são mais baixos (média 6%), como os nossos resultados. Parando de fumar estas alterações regredem.

Tabela IV - Outras variáveis dosadas durante o protocolo

	Pré	Dieta	Pravastatina	
TGO (UI/L)	22,27±11,13	22,01±10,41	22,81±10,83	P=0,009
TGP (UI/L)	21,88±10,96	21,67±10,30	22,58±11,10	P=0,001
Glicose (mg/dL)	97,62±31,95	93,79±19,42	91,44±14,88	P<0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,05±1,67	1,07±1,74	1,03±1,64	P=0,764

Tabela V - Valores médios das variáveis lipídicas no início e final do tratamento segundo presença ou ausência de outros fatores de risco									
		Colesterol		LDL-colesterol		HDL-colesterol		Triglicérides	
		Início	Fim	Início	Fim	Início	Fim	Início	Fim
Diabetes	Sim	311,02	212,42	191,46	135,90	41,60	47,48	302,94	170,83
	Não	308,55	213,41	194,86	131,59	42,26	47,91	244,80	169,45
HAS	Sim	311,68	214,01	193,57	131,80	42,11	47,21	260,23	166,19
	Não	306,45	212,68	195,20	132,39	42,23	48,40	245,16	158,11
HAD	Sim	307,62	212,76	192,36	130,94	42,26	47,71	262,30	165,49
	Não	310,05	213,78	196,44	133,24	42,10	48,00	242,31	158,31
Tabagismo	Sim	313,36	211,12	193,44	128,56	40,65	46,93	266,21	165,87
	Não	306,44	214,44	194,9	134,04	43,00	48,36	244,50	159,58
Obesidade	Sim	312,78	213,63	196,63	132,58	41,53	47,71	281,79	161,17
	Não	307,10	213,33	193,45	131,91	42,47	47,93	238,75	162,02
Menopausa	Sim	306,04	217,06	196,56	134,94	44,15	48,60	222,91	154,79
	Não	310,03	211,68	193,04	130,88	41,85	47,54	263,87	164,72
Sexo Masc	Sim	311,03	210,35	193,42	129,07	40,60	47,18	269,72	165,30
	Não	306,21	216,96	195,69	135,88	44,12	48,70	230,27	157,29

Números em negrito correspondem às variáveis que tiveram diferença significante p>0,05

Os níveis de triglicérides mostraram diferenças conforme a presença de alguns fatores de risco. A presença de diabetes e obesidade esteve associada a níveis mais elevados de triglicérides. A interação entre glicemia e trigliceridemia, provavelmente, explica estes resultados mais elevados entre diabéticos e obesos.

Embora alguns pesquisadores tenham dúvida sobre o valor de pesquisas em que muitos médicos participam, incluindo poucos pacientes cada um, os resultados deste estudo permitem valorizá-los. Estes achados sobre a influência dos fatores de risco nos níveis lipídicos, com dados superpostos aos já existentes na literatura, mostram a seriedade das observações e, portanto, das conclusões alcançadas.

De maneira geral, os dados do estudo mostram que apesar dos comprovados benefícios do tratamento hipolipemiante, especialmente em pacientes com hipercolesterolemia associada a fatores de risco, na prática clínica, ainda é pequeno o número de médicos que o prescrevem. Os dados deste estudo mostram que 10mg de pravastatina reduzem significativamente os níveis de colesterol total e LDL-colesterol e aumentam os valores de HDL-colesterol, e que a presença de fatores de risco associada a hipercolesterolemia não modificou significativamente a resposta hipolipemiante da pravastatina. Os níveis de colesterol total, LDL colesterol e aumentou os de HDL colesterol e a presença de fatores de risco associada a fatores de risco não reduz a resposta hipolepemiante da droga.

Participaram do estudo os seguintes pesquisadores:

Abdal Hakim Assef, Adroaldo Silveira Aragão, Afrânio C. E. Cardoso, Agenor Silvestre, Agnaldo Muchon, Alana Abrantes Nogueira, Albertina Silva Oliveira, Alberto José Santos Ramos, Alberto Moreira de Oliveira, Aldo Fernando Nunes, Aldo Prikladnitzki, Alex Couto Garcia, Alexandre José R. Lins Caldas, Alfonso Maria Garcia Bittencourt, Almir de Barros Moreira, Altin Eva de Paula

Ribeiro, Alvaro Ney Bonadia, Alyrio Umbelino Terra, Amaury Bittencourt Gonçalves, Amaury Proença, Américo Álvaro F. Martins, Américo Raspa Neto, Ana Cláudia Pereira Barros, Ana Luiza Flores Saenger, Ana Maria Moura Fernandes Soutelli, Andréia Assis Loures Vale, Angela Cristina Ramos de Faria, Antonio Augusto Barreira, Antonio Augusto Beraldi Brandim, Antonio Carlos Assumpção, Antonio Carlos Avanza Jr, Antonio Carlos Bastolla, Antonio Carlos Caldas Machado, Antonio Carlos Lopes, Antonio Carlos Marinho Santos, Antonio Carneiro dos Santos, Antonio Donizete Soares, Antonio Eduardo Merciejezack Curado, Antonio Fernandes Garibe Baptista, Antonio Fernando Maciel, Antonio Luciano Sickler, Antonio Luiz da Silva Brasileiro, Antonio Marsa Silva da Conceição, Antonio Nechar Jr, Ariany de Souza Leite Alvares, Aristides Jorge de Leal Pimentel, Bader Hassan Awad, Berman Bailon Monasterio Guzman, Betania M. Martins de Oliveira, Carlos A. de Oliveira Franco, Carlos Alberto Chalabi Calazan, Carlos Alberto Machado, Carlos Alberto Soria, Carlos Alberto Texeira de Oliveira, Carlos Cezar da Silva, Carlos D. R. de Amorim, Carlos Eduardo B. Andrade, Carlos Eduardo D. Florence, Carlos Gerk Fº, Carlos Morum Simão, Carlos Ronald Brasil de Sá Pereira, Carlos Tadeu M. Buriel, Carlos Tennyson Maciel Pinheiro, Carmem Silvia Coimbra, Carolina Jungers de Siqueira Chrisman, Cassio Lucio Vieira Duarte, Charles Cardoso de Paulo, Cirano Sergio Lago Pinheiro, Claudemir A. Viesi, Claudio Akstein, Claudio Buarque Benchinol, Clenio Rios Ribeiro, Conrado R. Hoffmann Fº, Dalton Bertolim Precoma, Daniela Dandrea de Luca, Dante Bonato, David de Pádua Brasil, David Sergio Keller, Debora Celnik, Demóstenes Gonçalves Ribeiro, Denise Cortez Rodrigues, Denise Maria Dotta Abech, Denise Maria Soares Mohr, Derci Reiche, Dimitrie Josif Gheopghiu, Dionisio Alvarez Mateos Fº, Dirceu Alves da Silva Jr, Divino Luis Ratti Batista, Domingos Sávio de O. Souza, Edes Oliveira Cavalheiro, Edgard Solon de Pontes, Edilson da Silva Neves, Edson Abrão, Edmilson Santos, Eduardo Cardoso Jr, Eduardo Carneiro Martins, Eduardo

Lopes Palácios, Élcio Tarkieltaub, Eldo Benedito Cassaro, Eliana Ferreira, Eliana Fransoi Fam, Eliana Maria Carvalho da Silva, Elizabeth Cataldi Frey Deane, Elizabeth R. de Lima Aparício, Elia Ascer, Elza Senda Fukuda, Enio Torrão Soares Castellar, Eriton Abreu Silva, Ernesto Macedo Jr, Erso Guimarães, Estela Muszkat Jatene, Evaldo Luque, Fabio Farnocchi, Fares José Neto, Felipe José Granja Moyses, Fernando Almeida dos Santos, Fernando Antonio Queiroga de Oliveira, Fernando Cezar M. Vianna, Fernando Jorge Valiada Roselino, Fernando Ribeiro Borges, Fernando Ronchi, Flavio Sozzi Miguel, Flavio Steinwurz, Florisa Assuncao de Almeida, Francesco Serricella, Francisco Antonio Rodrigues Jr, Francisco Assis Rodrigues e Souza, Francisco de Assis Ribeiro Lages, Francisco Hedilberto Feitosa, Francisco José Ribeiro Gonçalves, Francisco Luis Lima, Francisco Petito Vieira, Fulvio José Barbato, Geraldo da Silvia Castro Jr, Geraldo Guinomar Alcantara, Geraldo Lima Paiva, Geraldo M. Seixas de Siqueira, Getulio Borges Fernandes, Gil Leite Campina, Gilberto Antonio Wanderley Fernandes Lima, Gilberto Correa Dias, Gilberto Flavio Leite Campos, Gilmar Jorge dos Santos, Grace C. de Mello e Silva, Guilherme Pupo F. Alves, Gustavo Gregorio Sanabria Irigoitia, Hamilton José Baptista da Cruz, Helenice Montes, Helius Finimundi, Humberto Mororo Xerez, Idália de Fatima Cavalcante de Andrade, Ilídio Conceição dos Santos, Isabela B. S. Campos Amaral, Israel Batista Ribeiro, Issao Ymay, Ítalo Filgueiras Colares, Ivan Chiara Bertolami, Izabel Cristina Braga Campos, Jaime Luiz Dannenhaver, Jamil Benedito Brandão, Jane Marcia Moura Rocha Lima, Jean Allan Costa, João Batista Ferreira, João Bosco Freire, João Bosco Marinheiro Sandrin, João Carlos Prado de Oliveira, João Modesto Fº, João Parente Vidal, Jomar Macedo Pereira, Jorge A. B. Sekeff, Jorge Alexandre Silvestre, Jorge Emanuel Bentes, Jorge França, Jorge Hiran Domingos Chacon, Jorge Kae Fº, Jorge Luis Ferreira Brandão, Jorge Miyamoto, Jorge Pinto Marques, Jorge R. Brust, José Abud, José Alberto Correa da Silva, José Carlos Gaiane, José Carlos Santana de Oliveira, José Carlos Silva, José Cesar Briganti, José de Almeida Sampaio, José Eduardo Azevedo Antunes, José Fadul Neto, José Fernando Monteneiro Figueiredo, José Francisco Peixoto, José Geraldo Roquim Taveira, José Joaquim de Souza, José Lourenço de Castro, José Mario Pozeti, José Mauro Carneiro Marmore, José R. C. Feitosa, José Ricardo Nars, José Roberto Esper, José Roberto Guerra Cunha, José Roberto Maiello, José Roberto Pelegrino, José Salomão Budarviche, José Sylvio Boudoux, José Valerio Cavalcante de Souza, José Xavier de Melo Fº, Júlio Cali Neto, Júlio Cesar Alves, Júlio Cesar Moreira Fernandes, Jussara T. Hokama, Karla Saggiolo Oliveira, Kasman Meijon Jorge, Kazue Nakamura, Lais Rosange Amaral de Lucena, Lecy Miriam Silva, Lenises de Paula Santos, Leonidas Santos de Lara, Lineu João Santuro Biazotti, Lorly Tadeu Bassegoto, Luciana Ribeiro Bahia, Luciano Sanches de Siqueira, Luis Carlos dos Santos, Luis Gomes Moraes, Luis Paulo Bravo de S. R. Cotrim, Luiz Augusto Coimbra Rezende, Luiz Bento Fernandes Coelho,

Luiz Bragança de Moraes, Luiz C. B. de Oliveira, Luiz Carlos Trifilio, Luiz Octavio M. Freire, Luiza Maria Figueiredo dos Santos, Madison Gomes Monti Alverne, Manoel Jaime Xavier Fº, Mara Lia Pereira, Marcelo José da Silva, Marcia Campos Oliveira, Marcia Faria Pereira, Marcio Antonio Pereira, Marcio Barbosa Guimarães Cota, Marcio Campos de São José, Marcio Luis Rocha Marliere, Marcio Magno Gadelha Maciel, Marco Antonio Assad Barbosa, Marco Antonio Coimbra, Marco Antonio Lacerda Lima, Marco Aurelio Bartsch, Marco Aurelio Rocha, Marcos A. Tambascia, Marcos Alvinair Gomes, Marcos Augusto Alves Pereira, Marcos de Souza Paiva, Marcos José Pereira Renni, Marcos Moraes Biangalanta, Marcos Vinicius Lucena, Marcus Vinicius Gonzaga Silva, Maria Cardoso Ramos, Maria Cecilia de S. R. Koenigkam, Maria da Guia Fonseca, Maria de Fatima S. Andrade, Maria Elvira Wagner Ferreira, Maria José Campos da Gama, Maria Lucia R. Carvalho D. Murray, Maria Vitoria Hoffmann, Marici Saad Magalhaes Cortez, Mario Cesar Aghina Canetti, Mario Fernando S. Lins, Mario Monteiro de Messas, Mario Risegato Neto, Mario Salles Cunha Jr, Mario Sergio Julio Cerci, Mauren Groisman Papadopol, Mauricio Pires de Almeida, Mauro Eiji Kondo, Mauro Oscar Soares de Souza Lima, Messias Antonio de Araujo, Miguel Cezar, Milce Aparecida Eloy Silva, Milton Balduino Dunnel, Milton Ferreira, Milton Rabelo Barreto, Monica Buchalla, Monica Savastano Jorge, Murilo Cesar, Murilo de Souza Morhy, Nelio Rezende Cardoso, Nelson Marques Lobo Fº, Newton Issao Kubo, Ney Elias Ramos, Ney Gieger Jr, Ney Sergio Gonçalves, Nice Godinho Ribeiro, Nilton dos Santos Monteiro, Nilza Nei Gonçalves Torres, Nina Rosa de Castro Musolino, Norberto Toazza Duma, Norman Hauschild, Olga Sueli Texeira da Rocha, Omar Edson Botter, Omar Lutz, Orlando Negri Fernandes, Orlando Rodante Fº, Oscar Figueira, Oscar Zomer Fº, Osmar Samuel, Osvaldo Luchian Cenkol, Osvaldo Artacho Jr, Osvaldo Bertoldo da Silva, Pablo Gonzales Blasco, Paulo Celso dos Santos Moreira, Paulo Cesar Moraes, Paulo Cezar Maciel de Moraes, Paulo Francisco de Mesquita Barros, Paulo Gustavo R. Lopes, Paulo Henrique de Almeida Soares, Paulo Luis Martins Ribeiro, Paulo Roberto de Assis, Paulo Roberto Ferreira Rossi, Paulo Roberto Scalabrin, Paulo Sergio P. Miranda, Pedro Cesar Tambascia, Pedro Paulo Araujo Herkenhoff, Pedro Vendramini Neto, Percy Duncan Jr, Potyguara S. da Costa, Rachid Salmen Serai Edine, Raffaele Sciammarella Sobrinho, Raul Alberto Videla, Regiane O. Frederico Relva, Regina Elena Muricy, Regina Helena Iaconelli, Reinaldo Falulh, Reine Marie Chaves Fonseca, Renato Borges Fº, Ricardo Caram Ganimi, Ricardo Dionisio Beuren, Ricardo Dreicon, Ricardo José Eiras de Souza, Ricardo Medina F. Kornalewski, Ricardo Nunes, Ricardo Shoiti Konatsu, Ricardo Valente Warlet, Ricardo Zamo de Araujo, Ricardo Zulkiewicz, Rita de Cassia de Oliveira Almeida, Roberta Berriel Borges de Almeida, Roberto Bueno, Roberto Henrique Belo Pereira, Roberto Hirschfeld, Roberto Luis Davila, Roberto Maia da Fonseca, Roberto Plepis, Roberto Senna Seixas, Roberto Valandro Bellinaso, Roberto Velloni,

Rogério Alves Tinoco, Rogério Gasparini, Rogério Ulysses Monezzi, Rolando Domingos Esteves Beira, Romeu Borchas, Ronald Alencar Fº, Ronald Pimenta Murta, Rosângela Rodrigues Loureiro, Rosângela Roginski Rea, Rubens Altair Amaral de Padua, Rui Quaresma, Rui Yamazaki, Ruy Ferreira Iacoponi Jr, Ruy Roberto Morardo, Salo Bogomoltz, Samuel Flam, Sandra Celia Galvão Fernandes Cabello, Sandra Helena Gomes Andrade, Sandra Maria Costa Lima, Sandro José Barroso Martins, Sebastião Alves Souza Neto, Sebastião da Cunha Soares, Sebastião José A. Alves, Selem Safar Teixeira Pinto, Sérgio Lovandos Jacob, Sérgio Paulo Hermasoni Carvalho, Severiano Tavares Fº, Severino Elias de Paiva Araujo, Silvia Wali Klenert Londero, Silvio Luiz Cardoso, Siomara Guimarães

Robaina, Sonia Alayde Leal da Silva, Sotero Gonçalves Sarquis Netto, Suzana de Cassia Vasconcelos, Szama Gedala Krybus, Tadeu Aparecido de Oliveira, Toshini Mori, Tereza Maria Campos Fontes, Terezinha de Jesus Penha Abreu, Thais de A. M. Ferreira, Tiberio Cesar de Alencar, Tomas Taqueo Teramoto, Umberto Rodrigues de Paula, Valeria Bezerra de Carvalho, Valeria Diógenes Carneiro da Cunha Parahyba, Valter Gabriel Maluly, Vera Maria Freitas da Silveira, Vicente Rufino Fº, Vicentina Sangiacomo, Virginia Lucia Viana Grossi, Vitor Madeira, Vitorino José Cence Lopes, Waldenir Leonardo Pinheiro da Silva, Waldir Aguiar Fº, Walter Luis Ferraz Carvalho, Wanderley Hygino Kawalshi, Wanderley M. Iwamoto, William Pardi, Wilson Koury Fº, Zita Omm Paganeli, Zuleide Cunha dos Santos.

Referências

1. Gotto Jr AMJ, La Rosa JC, Huuninghake D et al - The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol and coronary heart disease. *Circulation* 1990; 81: 1721-33.
2. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et al - Predicting coronary heart disease in middle aged and older persons. The Framingham Study. *JAMA* 1977; 238: 497-9.
3. Leren P - The Oslo diet heart study: eleven years report. *Circulation* 1970; 42: 935-42.
4. Lipid Research Clinics Program - The lipid research clinics and coronary primary prevention trials results. *JAMA* 1984; 251: 351-74.
5. Jukema JN, Bruschke AVG, van Baven A et al - On the behalf of the REGRESS 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 Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-40.
6. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group - Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
7. Pearson TA, Swan HJC - Lipid lowering. The case for identifying and treating the high risk patients. *Cardiol Clin* 1996; 14: 117-30.
8. Giannini SD 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.
9. Bush TL, Barrett-Conner E, Cowan LD et al - Cardiovascular mortality and non contraceptive use of estrogen in women: Results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102-109.
10. Rigotti NA, Pasternak RC - Cigarette smoking and coronary heart disease - Risks and management. *Cardiology Clinics* 1966; 14: 51-66.