

Lípides como fator de risco

OTÁVIO RIZZI COELHO, OSVALDO M. UETI, ADRIANA DE ALMEIDA

A doença arterial coronária, uma das principais causas de morte em vários países, manifesta-se numa relação direta com os níveis aumentados de colesterol plasmático.

Diversos estudos de prevenção primária e secundária confirmaram a hipótese de que para cada redução de 1% no colesterol total foi observada diminuição de 2% na ocorrência de doença arterial coronária. Os estudos com as vastatinas demonstraram redução significativa dos eventos clínicos, inclusive mortalidade cardiovascular e total, associados à doença arterial coronária. Além disso, os estudos angiográficos evidenciaram que a diminuição no LDL-colesterol esteve relacionada à menor progressão, à estabilização e mesmo à regressão da doença arterial coronária.

Tais vantagens relatadas apareceram após um a dois anos,

sugerindo que os tratamentos com as vastatinas deveriam ocorrer por períodos prolongados, talvez por toda a vida. Também tem sido discutida a utilização das vastatinas na fase aguda da doença isquêmica do coração, aparentemente com boas perspectivas.

Portanto, verifica-se uma proporcionalidade entre o adequado controle dos níveis de colesterol e a redução dos eventos clínicos ligados à doença arterial coronária. Tal evidência implica que o colesterol plasmático seja reduzido de maneira intensiva, principalmente em pacientes com doença arterial coronária estabelecida, em quaisquer de suas manifestações clínicas.

Palavras-chave: colesterol, doença coronária, mortalidade.

HiperAtivo 1999;2:138-44

Unidade Coronária — Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas — UNICAMP

Endereço para correspondência:

Rua Benjamin Constante, 2050 — CEP 13010-142 — Campinas — SP

Recebido para aprovação: 8/1/1999. Aceito para publicação: 12/3/1999.

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é a principal causa de óbito no mundo ocidental. Em 1995, no Canadá, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 37% de todos os óbitos ("Laboratory Centre for Disease Control; Stathistics Canada", 1997). Nos Estados Unidos, em 1996, 41,4% de todas as mortes foram devidas às doenças cardiovasculares e, entre elas, a mais prevalente foi a doença aterosclerótica das coronárias ("Cardiovascular Disease and Stathistics, Americam Heart Association").

Muitos estudos epidemiológicos, comparando populações de um mesmo país, de países diferentes e populações migrantes, demonstraram relação positiva entre o nível de colesterol total plasmático e doença aterosclerótica do coração⁽¹⁻⁶⁾.

Mais recentemente, diversos estudos clínicos sobre redução do colesterol total plasmático, por meio da dieta, da modificação do estilo de vida e/ou do uso de fármacos, demonstraram diminuição no risco de doença arterial coronária e retardo na progressão da aterosclerose⁽⁷⁻⁹⁾.

Os níveis séricos de colesterol foram divididos em três categorias, segundo a definição do "National Cholesterol Education Program" (NCEP): desejável — colesterol total < 200 mg/dl ou LDL colesterol < 130 mg/dl; limítrofe — colesterol total entre 200 e 239 mg/dl ou LDL entre 130 e 159 mg/dl; e alto — colesterol total ≥ 240 mg/dl ou LDL ≥ 160 mg/dl⁽¹⁰⁾.

Estima-se que 51,8% da população americana apresentem colesterol total limítrofe e 20%, colesterol total acima de

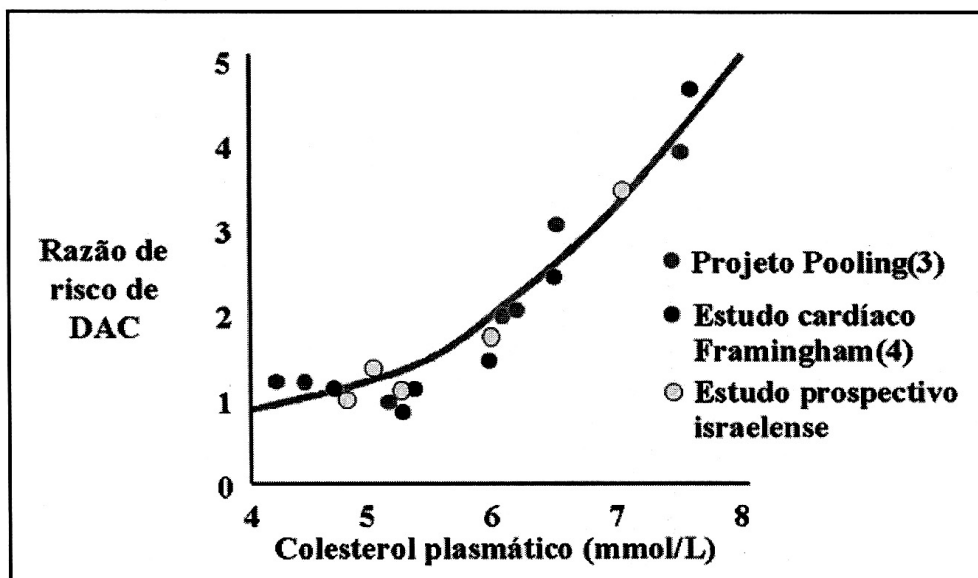


Figura 1. Relação entre o colesterol plasmático e o risco relativo de doença arterial coronária (DAC).

240 mg/dl, representando, respectivamente, 98.100.000 e 39.400.000 pessoas⁽¹⁰⁾.

No Brasil, em que pese a falta de um levantamento epidemiológico completo, pelo menos dois estudos com casuística populacional tentaram estimar a prevalência na população geral. Em 1988, na cidade de Porto Alegre, Duncan e colaboradores⁽¹¹⁾ demonstraram colesterol total médio de $202,4 \pm 43$ mg/dl, onde 14,5% apresentavam níveis entre 100 e 160 mg/dl, 25% entre 161 e 190 mg/dl, 44% entre 191 e 250 mg/dl e 14,9% acima de 250 mg/dl. O segundo trabalho, publicado por Nicolau e colaboradores⁽¹²⁾, em 1992, demonstrou que 62% dos pacientes apresentavam colesterol total até 200 mg/dl, 22% entre 201 e 239 mg/dl e 16% acima de 240 mg/dl, conforme dados da cidade de São José do Rio Preto⁽¹²⁾.

RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE COLESTEROL PLASMÁTICO E DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

Estudos epidemiológicos^(13, 14) demonstraram que a elevação de 1% no nível de colesterol plasmático dobrava o risco de doença arterial coronária. Os estudos clínicos sobre redução do colesterol⁽⁷⁻⁹⁾ confirmaram essa relação; a diminuição de 1% no nível plasmático de colesterol reduziu o risco de doença arterial coronária em 2%⁽⁶⁾.

Nos estudos de prevenção primária publicados no final da década de 70 e início dos anos 80^(7-9, 15-19), foi evidenciado menor número de eventos coronários, independentemente do método pelo qual se conseguiu a redução do colesterol. A diminuição do colesterol entre 8,5% e 14% promoveu queda de eventos relacionados à doença arterial coronária entre 19% e 47%.

Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos

de prevenção secundária, antes da era das vastatinas. A redução do colesterol (6% a 23%) também esteve associada com menos eventos relacionados à doença arterial coronária (9% a 35%)⁽¹⁹⁻²¹⁾, exceto mortalidade total e cardiovascular.

PRINCIPAIS ESTUDOS COM AS VASTATINAS EM PREVENÇÃO PRIMÁRIA

O AFCAPS/TEXCAPS⁽²²⁾, um estudo de longo prazo com a lovastatina, objetivava reduzir o LDL-colesterol limítrofe e os eventos relacionados à doença arterial coronária (infarto agudo do miocárdio fatal e não-fatal, angina instável e morte súbita)

em homens e mulheres de meia-idade, sem diagnóstico de coronariopatia. Envolveu 6.605 pessoas (5.608 homens e 997 mulheres), num estudo duplo-cego, prospectivo e randomizado. O nível médio de LDL-colesterol era de 150 mg/dl, o de colesterol total era de 221 mg/dl e o de HDL-colesterol, de 36 mg/dl entre os homens e de 40 mg/dl entre as mulheres. A lovastatina foi administrada em doses que variaram de 20 mg a 40 mg, para atingir um nível de LDL-colesterol abaixo de 110 mg/dl. Obteve-se decréscimo de 18,4% no colesterol total, de 25% no LDL-colesterol e de 15% nos triglicerídeos, e aumento de 6% no HDL-colesterol. Apesar da população de baixo risco, com 12% de fumantes, 2% de diabéticos e 16% com antecedente familiar, houve redução significativa dos eventos dependentes de doença arterial coronária de 37% ($p < 0,001$). Ocorreu também queda de 33% na necessidade de revascularização ($p < 0,001$). Esse estudo não pretendia confirmar redução na mortalidade total.

O WOSCOPS⁽²³⁾, um estudo prospectivo e randomizado de prevenção primária, contou com a participação de 6.595 homens, com colesterol médio de 272 mg/dl e sem sinais clínicos de doença arterial coronária. Receberam 40 mg de pravastatina ou placebo e foram seguidos por 4,9 anos. Houve redução de 20% no colesterol total e de 26% no LDL-colesterol e diminuição importante da ocorrência de infarto agudo do miocárdio não-fatal e morte por doença arterial coronária de 31% ($p < 0,001$), objetivos principais do estudo.

Esses dois estudos de prevenção primária, somados aos estudos iniciais, permitem afirmar que é possível reduzir o risco de eventos coronários, em hipercolesterolêmicos⁽²³⁾ ou pacientes com níveis de colesterol limítrofes⁽²²⁾, sem diagnóstico clínico de doença arterial coronária.

ESTUDOS COM VASTATINA EM PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

O estudo 4S⁽²⁴⁾ utilizou placebo e sinvastatina (10-40 mg/dia) para tratar de maneira prospectiva e randomizada 4.444 pacientes com doença arterial coronária diagnosticada e hipercolesterolemia (260 mg/dl, em média), seguindo-os durante 5,4 anos. Foi o primeiro estudo utilizando vastatina que conseguiu demonstrar definitivamente que a redução do colesterol, em pacientes com doença arterial coronária, diminuiria não somente os eventos cardíacos (incluindo as mortes dependentes de doença arterial coronária) mas também a mortalidade total. Houve queda de 25% no colesterol total, de 35% no LDL-colesterol, de 30% na mortalidade total ($p < 0,0003$) e de 42% nas mortes dependentes de doença arterial coronária.

A análise de subgrupos do estudo 4S também demonstrou redução de eventos cardíacos: homens, 34% ($p < 0,00001$); mulheres, 35% ($p < 0,02$); indivíduos com mais de 65 anos, 34% ($p < 0,0005$); fumantes, 31% ($p < 0,002$); hipertensos, 37% ($p < 0,002$); e diabéticos, 55% ($p < 0,002$).

O CARE, um estudo prospectivo e randomizado, utilizou placebo ou 40 mg de pravastatina em 4.159 pacientes após infarto agudo do miocárdio, com colesterol médio limítrofe (209 mg/dl) e LDL-colesterol médio de 139 mg/dl. O seguimento médio foi de cinco anos. Houve redução de 20% no colesterol total, de 28% no LDL-colesterol, e de 24% ($p < 0,003$) na ocorrência de infarto não-fatal e de morte dependente da doença arterial coronária. Além disso, observou-se menos manifestação de acidente vascular cerebral (queda de 24%)⁽²⁵⁾.

O estudo LIPID utilizou pravastatina ou placebo de maneira prospectiva e randomizada, por um prazo de sete anos. Participaram pacientes com infarto agudo do miocárdio ou angina instável prévios e colesterol total variando de 155 a 251 mg/dl. Foram avaliados o efeito da redução do LDL-colesterol na mortalidade total, a ocorrência de morte dependente da doença arterial coronária e infarto agudo do miocárdio não-fatal e de acidente vascular cerebral, a mortalidade cardiovascular e a necessidade de revascularização⁽²⁶⁾. Foram seguidos 9.014 pacientes, sendo 83% do sexo masculino, com colesterol médio de 219 mg/dl, LDL-colesterol médio de 159 mg/dl, triglicérides médios de 161 mg/dl, e HDL-colesterol de 37 mg/dl. Houve diminuição de 18% no colesterol total, de 25% no LDL-colesterol e de 12% nos triglicérides, e aumento de 6% no HDL-colesterol. Houve redução de 24% ($p < 0,0004$) na mortalidade dependente de doença arterial coronária, de 24% de infarto agudo não-fatal e de 31% na mortalidade total. Ficava demonstrado, então, que pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio ou angina instável, com grande variação do colesterol total (155 a 258 mg/dl), ao receber pravastatina apresentariam redução signi-

ficativa dos eventos dependentes de doença arterial coronária⁽²⁶⁾.

Além desses três estudos de prevenção secundária, uma extensa revisão de quinze estudos angiográficos⁽²⁷⁾ evidenciou que o tratamento para hipercolesterolemia de pacientes com doença coronária documentada por angiografia reduziu, em média, apenas 3% o grau de obstrução, porém em 47% os eventos clínicos (óbito, infarto agudo do miocárdio, angina instável e necessidade de revascularização)⁽²⁷⁾.

Como sabemos, é na fase aguda da doença isquêmica do coração, em suas mais variadas formas, e nas primeiras semanas após que acontece a maioria dos eventos, como infarto fatal e não-fatal, angina refratária, necessidade de angiografia coronária de urgência, necessidade de revascularização de urgência e morte súbita. Sabemos também que a maioria desses eventos depende da manutenção da instabilidade da placa de aterosclerose, com disfunção endotelial, hiperagregabilidade plaquetária, capa fibrosa da placa muito delgada, com poucas células musculares lisas, pouco colágeno, e grande infiltrado de células inflamatórias demonstrando grande atividade⁽²⁸⁾.

Mais recentemente, muito se tem discutido sobre o uso das estatinas na fase aguda das síndromes isquêmicas, logo após a internação, ainda na fase hospitalar. O principal motivo para esse uso é que as estatinas, além de reduzirem o colesterol total e o LDL-colesterol, modificam de maneira significativa diversos mecanismos envolvidos na instabilização das placas de aterosclerose. O conteúdo da placa é alterado com o uso das estatinas, reduzindo o conteúdo de lípides de seu interior e a oxidação da LDL. A intensidade da disfunção endotelial pode ser reduzida com o uso das estatinas. Diversos trabalhos experimentais e clínicos⁽²⁹⁻³¹⁾ têm demonstrado melhora da disfunção endotelial. Recente trabalho de Spósito e colaboradores⁽³²⁾ demonstrou que a pravastatina e a lovastatina adicionaram redução da pressão arterial em pacientes hipertensos e hipercolesterolêmicos tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Algumas estatinas têm demonstrado ação reduzindo a agregação plaquetária^(33, 34). Em alguns estudos, tem sido demonstrado que o uso da pravastatina reduziu a resposta inflamatória medida pela proteína e pelo amilóide⁽³⁵⁾.

Com essa base teórica, experimental e clínica, seria lícito questionar sobre a segurança e a eficácia do uso das estatinas na fase aguda da doença isquêmica do coração em suas mais variadas formas. Alguns estudos, entre eles o MIRACL⁽³⁶⁾, o RECIFE⁽³¹⁾, o LAMIL⁽³⁷⁾, o PAIS⁽³⁸⁾ e o Lipid-CAD⁽³⁹⁾, demonstraram que é seguro o uso das estatinas na fase aguda da síndrome isquêmica, assim como sugerem que o efeito sobre os eventos clínicos é favorável, porém ainda não dispomos de estudos sobre a mortalidade nessa situação. Provavelmente, dentro de mais algum tempo teremos o resultado do estudo MIRACL, que randomizou 2.100 pacientes com diagnóstico

Tabela I. Efeitos das vastatinas sobre a redução do colesterol total e mortalidade por doença arterial coronária e total.

Estudo	Duração (anos)	Redução (%)	Mortalidade total (I/C)	Mortalidade por doença arterial coronária (I/C)
WOS (pravastatina) ⁽²³⁾	4,9	20	106/135	41/61
AFCAPS (lovastatina) ⁽²²⁾	5,2	25	-	116/183
4S (sinvastatina) ⁽²⁴⁾	5,4	26	182/256	111/189
CARE (pravastatina) ⁽²⁵⁾	5	20	180/196	96/119
LIPID (pravastatina) ⁽²⁶⁾	6,1	20	991/1.270	576/748

I = intervenção, droga ativa; C = controle, placebo.

de síndrome isquêmica aguda (angina instável e/ou infarto agudo do miocárdio não-Q) para receberem atorvastatina 80 mg/dia ou placebo entre o primeiro e o quarto dias pós-internação. Esse estudo pretende determinar qual será a utilidade da utilização das estatinas na fase aguda⁽³⁶⁾.

CONCLUSÃO

A doença arterial coronária, que se manifesta em proporção direta e duplicada a cada aumento porcentual do colesterol plasmático, continua sendo a primeira causa de morte em vários países.

Diversos estudos de prevenção primária ou secundária confirmaram a hipótese de que para cada redução de 1% no colesterol total associava-se diminuição de 2% na ocorrência de doença arterial coronária.

Os estudos angiográficos demonstraram que uma queda de 26% no LDL-colesterol esteve relacionada à menor pro-

gressão da doença arterial coronária em 49% dos pacientes, à estabilização em 33% e à regressão em 18%. Por outro lado, a ocorrência dos eventos clínicos caiu, em média, 47%.

Os estudos com vastatinas conseguiram redução significativa na ocorrência de eventos clínicos ligados à doença arterial coronária, assim como a mortalidade cardiovascular e a mortalidade total.

Portanto, há fortes e significativas evidências de que os níveis de colesterol sejam reduzidos de maneira intensiva, principalmente naqueles pacientes com doença arterial coronária estabelecida, em quaisquer de suas manifestações clínicas. O tratamento com as vastatinas deve ocorrer por períodos prolongados, talvez a vida toda, até porque as vantagens relatadas pelos vários estudos aparecem após um a dois anos.

Além dessas indicações, discute-se a utilização das estatinas na fase aguda da doença isquêmica do coração, aparentemente com boas perspectivas.

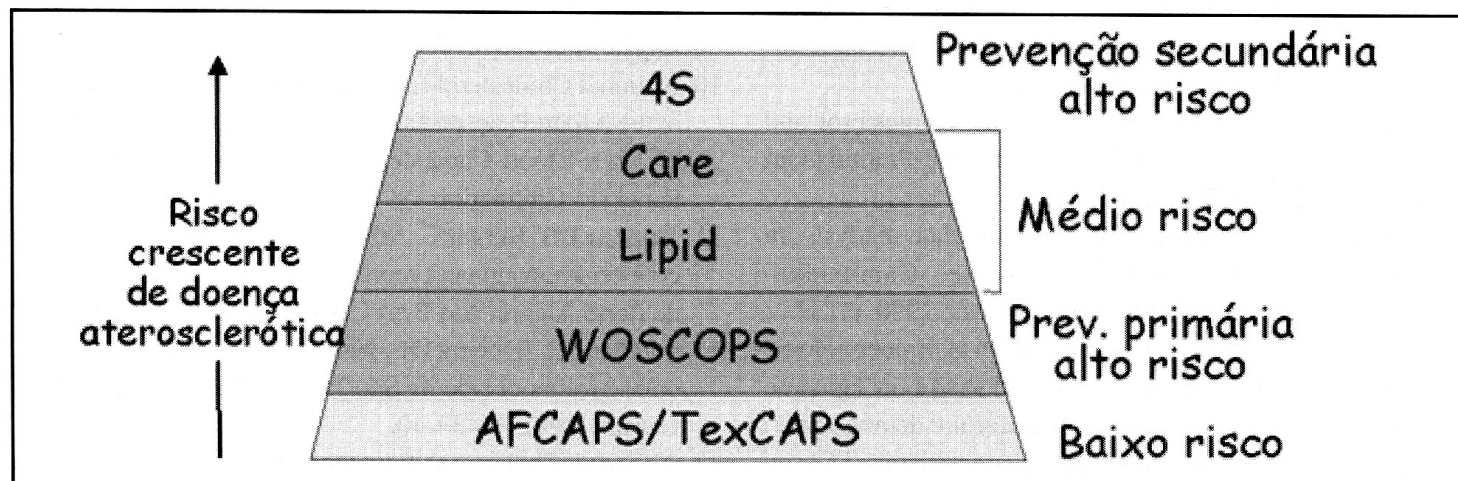


Figura 2. Relevância na prática clínica.

Lipids as a risk factor

OTÁVIO RIZZI COELHO, OSVALDO M. UETI, ADRIANA DE ALMEIDA

Coronary heart disease is the main cause of death in many countries. Total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol (LDL) are strongly positively associated with increased coronary heart disease in numerous primary and secondary prevention studies. An increased of 1% in LDL levels is associated in medium-term follow-up with a 2% increased risk of coronary heart disease. Studies with vastatin showed significant benefits of treatment on coronary heart disease and total mortality, fatal and non-fatal myocardial infarction and need for intervention by angioplasty or coronary artery bypass graft. In serial angiographic studies disease progression of established coronary plaque is reduced and regression of plaques is more frequent with drug therapy. New lesions formation appears reduced on treatment. These benefits apparent in most studies is beginning around one year but potentially available earlier in individual patients, it may be argued that treatment be initiated within days or weeks following myocardial infarction and appropriate treatment ought to be maintained for long time. Thus, higher cholesterol levels are associated with increased relative and absolute risk of future events including deaths. On the other hand, considerable evidence indicates that lowering of cholesterol and LDL levels can modify progression of atheromatous plaques and cause regression in some patients and promote significant reduction in events in patients with established disease.

Key words: cholesterol, coronary heart disease, mortality.

HiperAtivo 1999;2:138-44

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, et al. Lipoproteins, cardiovascular disease and death: The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1981;141:1128-31.
2. Stamler J, Wentworth D, Neaton J. Is the relationship between serum cholesterol and risk of death from coronary heart disease continuous and graded? *JAMA* 1986;256:2823-8.
3. Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. Final Report of Pooling Project. American Heart Association Monograph; 1978. p.60.
4. Anderson KM, Castelli WP, Levy DL. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987;257:2176-80.
5. Keys A, ed. Seven countries. A multivariate analysis on death and coronary heart disease. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1980. p.132.
6. Kogan A, Harris BR, Winkelstein Jr W, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke, in Japanese men living in Japan, Hawai and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *J Chron Dis* 1974;27:345-64.
7. Lipid Research Clinic Program. The Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention trial results I. Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-64.
8. Lipid Research Clinic Program. The Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention trial results II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-74.
9. Frick MH, Elo MO, Haapa K, et al. 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.
10. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1329-445.
11. Duncan BB, Berger C, Silva ML, et al. Níveis séricos de colesterol em amostra representativa da população adulta de Porto Alegre. *Arq Bras Cardiol* 1988;51:385-90.
12. Nicolau JC, Bechara DL, Nascimento SD, et al. Perfil do colesterol na cidade de São José do Rio Preto. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:433-40.
13. National Cholesterol Education Program Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood

- Cholesterol Reduction. *Circulation* 1991;83:2154.
14. Davies C, Rifkind B, Brenner H, et al. A single cholesterol measurement underestimate the risk of CHD. An empirical example from the Lipid Research Clinics mortality follow-up study. *JAMA* 1990;264:3044-6.
 15. Malinka DJ, Baron JA. Cholesterol and coronary heart disease. The importance of patient-specific: a tributable risk. *Arch Intern Med* 1988;148:2247-52.
 16. Halme I, Hyermann I, Helgeland A, et al. The Oslo Study: diet and antismoking advice: additional results from a 5-years primary preventative trial in middle-aged men. *Prev Med* 1985;14:279-92.
 17. Committee of Principal Investigators. A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978;40:1069-118.
 18. Derr AE, Jenderson KK, Schneider Jr JC, et al. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients — effect on serum cholesterol and mortality. *J Chron Dis* 1978;31:5-17.
 19. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-81.
 20. Conner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen-year mortality in coronary drug project patients: long term benefits with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-57.
 21. Carlson LA, Rosenhmer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by Combined Treatment with Clofibrate and Nicotinic Acid. *Acta Med Scand* 1988;223:405-18.
 22. Douwns JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TEXCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22.
 23. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
 24. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-5.
 25. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
 26. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
 27. Brown BG, Fuster V. Impact of management in stabilization and coronary disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers; 1996. p.191-205.
 28. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
 29. Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, et al. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:684-91.
 30. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994;89:2519-24.
 31. Dupuis J, Tardif C, Théroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelium function after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:380A.
 32. Spósito AC, Mansur AP, Coelho OR, et al. Additional reduction in blood pressure after cholesterol lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1999;83:1497-9.
 33. Lacoste L, Lam JYT, Hung J, et al. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1995;92:3172-7.
 34. Dangas, Badimon JJ, Smith DA, et al. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1294-304.
 35. Ricker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-44.
 36. Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD, et al. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81:578-81.
 37. Kesteloot H, Claeys G, Blanckaert N, Lesaffre E. Time course of serum lipids and apolipoproteins after acute myocardial infarction: modification by pravastatin. *Acta Cardiol* 1997;2:107-16.
 38. den Hartog FR. Early intervention with pravastatin in acute

coronary syndromes: preliminary data of the pravastatin in acute ischemic syndromes (PAIS). *Eur J Heart* 1998;19:4020.

39. Arntz HR, Wunderlich W, Schineitzer L, et al. Short and

long-term effects of maximal antilipemic therapy compared to conventional therapy on coronary lesions and clinical events in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 1997;17:35.