

Sergio Diogo Giannini \*,  
Neusa Forti \*\*,  
Edgar Euclides Ziliotto \*\*

## AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DO PROBUCOL SOBRE LÍPIDES SANGÜÍNEOS

*Com a finalidade de verificar a ação do probucol sobre os lípides sangüíneos, foi administrada 1 g dessa substância diariamente, durante 3 meses, a 20 pacientes com hiperlipidemia primária.*

*Verificou-se que, por ação do probucol, houve: 1) diminuição significativa da colesterolemia média, não sendo significativa a variação da trigliceridemia; 2) variação média da colesterolemia de 21,3% (no período controle, essa variação foi de 8,4%); 3) independentemente dos níveis da colesterolemia controle, respostas ótimas em 10 casos, boas em 3, regulares em 4, e ausência de resposta em 3. Não foram observados efeitos paralelos que exigissem a suspensão da droga.*

*Os autores concluíram que o probucol é um medicamento eficaz para reduzir a colesterolemia, tem atividade constante e não induz o aparecimento de efeitos colaterais e tóxicos importantes.*

As tentativas de diminuição da colesterolemia e/ou trigliceridemia de pacientes hiperlipidêmicos objetivam: a) evitar a formação da placa aterosclerótica; b) diminuir a velocidade de evolução da doença aterosclerótica; c) estagnar ou fazer regredir o ateroma. Muito embora alguns recursos terapêuticos possam reduzir os lípides circulantes e determinar em animais de experimentação esses efeitos<sup>1</sup>, no homem a sua real validade na diminuição da morbidade ou mortalidade por aterosclerose ainda está por ser demonstrada. Os óbices encontrados em investigações que visem à profilaxia primária ou secundária da doença aterosclerótica dizem respeito à falta de medicamentos com efeitos hipolipemiantes que se mantenham eficazes e constantes por longos períodos e sejam desprovidos de efeitos tóxicos e indesejáveis significativos<sup>2</sup>.

É de investigação recente o probucol\*, droga com ação hipocolesterolêmica demonstrada em animais de experimentação e no homem<sup>3</sup>, e que atua, possivelmente, através da interferência na reabsorção intestinal de sais biliares e em menor escala, inibe a síntese do colesterol e reduz sua absorção<sup>4</sup>. Os diferentes relatos da literatura parecem indicar tratar-se de medicamento bastante promissor, em razão da intensidade da sua ação e dos

pequenos efeitos colaterais que determina.

O presente trabalho expõe os resultados obtidos com o emprego do probucol em pacientes com hiperlipidemias primárias, portadores de coronariopatia aterosclerótica.

### Casuística e métodos

Foram selecionados 20 pacientes com hiperlipidemia primária, cuja idade oscilava entre 44 e 65 anos, sendo 8 do sexo masculino e 12 do feminino. Dezenove pacientes tinham coronariopatia aterosclerótica clinicamente estável (entre eles, um com xantomatose tendinosa e dois com xantomatose plana) e em um a hiperlipidemia foi achado ocasional.

Esses indivíduos apresentavam, como denominador comum nos últimos 6 meses, colesterolemia superior a 250 mg/dl, em pelo menos duas determinações sucessivas. Após 20 dias de dieta não restritiva e sem ingestão de quaisquer medicamentos hipolipemiantes, foi feita nova dosagem que denominamos de valor controle. Simultaneamente foi determinada a trigliceridemia. Essas três determinações constituíram o período controle.

O probucol foi administrado na dose diária de 1,0 g (dois comprimidos de 250 mg após o

Lesterol - Laboratórios Lepetit S/A.

Trabalho realizado na Clínica Cardiológica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

\* Chefe de Clínica.

\*\* Assistente.

café da manhã e dois após o jantar), por três meses, durante os quais não foram sugeridas quaisquer restrições dietéticas. Após 1, 2 e 3 meses de tratamento (período medicamentoso) dosagens de colesterol e de triglicérides séricos foram repetidas, sendo anotados nessas ocasiões eventuais efeitos secundários.

Tendo presentes resultados preliminares que indicavam a inexistência de modificações significativas da trigliceridemia por ação do probucol, a atenção foi fixada para as variações da colesterolemia. Para avaliar, em cada caso, o eventual efeito da droga, tomou-se como valor de referência, a variação percentual obtida das duas últimas dosagens do período controle e se comparou com a variação percentual por ação do probucol, isto é, aquela obtida confrontando o valor controle com a média das três dosagens do período medicamentoso. Consideraram-se como "responsivos" os pacientes cuja diminuição da colesterolemia correspondesse a uma variação percentual, pelo menos superior a uma vez e meia à encontrada no período controle. Para classificar cada

caso qualitativamente, tomaram-se como ótimas as respostas que equivalassem a uma variação média pós-medicamentosa pelo menos três vezes superior à do período controle, como boas as respostas entre 2 e 3 vezes superior e como regulares as menores que duas vezes.

Objetivando verificar se a intensidade da resposta ao medicamento se relacionava com os níveis da colesterolemia controle, os pacientes foram separados em três grupos: colesterolemia acima de 400 mg/dl, entre 300 e 400 mg/dl e abaixo de 300 mg/dl.

Os valores controles da colesterolemia e da trigliceridemia e os do período medicamentoso foram comparados pelo teste de t para dados pareados, considerando-se o nível de significância de 95% de probabilidade ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Os valores da colesterolemia e da trigliceridemia constam das tabelas I e II. As médias desvios-padrão das médias do período controle do período medicamentoso estão na tabela III.

**TABELA I - Valores da colesterolemia (mg/dl) nos períodos controle e medicamentoso**

Pacientes	Período controle			Período medicamentoso		
	1.ª dosagem	2.ª dosagem	3.ª dosagem ( valor controle)	1 mês	2 meses	3 meses
MNB	1000	725	731	527	1000	670
FF	290	281	293	256	209	254
DMRS	322	375	376	305	290	320
IMB	399	400	384	357	431	472
AA	370	315	298	213	235	276
SC	312	395	296	272	212	291
FN	373	480	417	215	225	251
AAF	500	505	584	485	425	375
MG	499	438	419	227	285	168
SET	367	326	325	277	248	227
LMC	356	378	407	335	349	328
JDG	252	252	275	240	231	229
LNC	315	315	401	280	194	201
RTN	381	381	360	312	260	220
BPC	366	366	328	260	260	270
OCO	280	300	300	260	280	270
SPS	315	332	332	283	255	260
DMS	275	271	299	203	222	232
RB	309	301	362	255	250	250
CA	375	385	370	270	350	270

**TABELA II - Valores da trigliceridemia (mg /dl) no controle e no período medicamentoso**

Pacientes	Valor controle	Período medicamentoso		
		1 mês	2 meses	3 meses
MNB	670	1975	2130	831
FF	107	111	43	63
DMRS	326	256	230	206
IMB	50	46	75	71
AA	109	91	148	159
SC	89	72	81	132
FN	358	276	208	220
AAF	217	172	112	274
MG	189	249	218	142
SET	227	155	265	118
LMC	80	78	82	65
JDG	89	96	104	113
LNC	160	170	198	170
RTN	68	68	90	95
BPC	160	140	130	110
OCO	124	110	130	120
JPS	206	261	140	140
DM	136	95	86	51
RB	100	110	120	120
CA	120	105	115	125

O estudo comparativo entre os valores controles e os do período medicamentoso, elo teste t pareado, evidenciou que, por ação do probucol, houve diminuição significativa da colesterolemia média para as três determinações feitas, não sendo significativa a variação da trigliceridemia (tab. IV).

Cada caso individualmente pode ser melhor avaliado confrontando a variação espontâneas do período controle com a obtida por ação do probucol, ambas consideradas em termos percentuais (tab. V). Levando em conta os critérios arbitrários prefixados, três pacientes foram classificados como "não responsivos" (15%), 10 apresentaram ótima resposta (50%), em três a resposta foi considerada boa (15%) e quatro tiveram resposta regular (20%). A variação médica da colesterolemia por ação do medicamento foi de 21,3% contra 8,4% do período controle. Deve-se ressaltar, no entanto, que as variações no período controle foram para mais ou menos, sem orientação determinada, ao passo

que as variações observadas no período medicamentoso sempre foram no sentido de

diminuição dos valores da colesterolemia, com exceção dos pacientes MNB, IMB e SC.

**TABELA III - Médias e desvios-padrão das médias da colesterolemia e da trigliceridemia do período controle e do período medicamentoso.**

Variáveis	Período controle			Período medicamentoso		
	1.ª dosagem	2.ª dosagem	3.ª dosagem (valor controle)	1 mês	2 meses	3 meses
Colesterolemia (mg/dl)	382,80 ± 35,58	376,45 ± 23,60	377,85 ± 24,22	291,60 ± 18,65	310,55 ± 39,10	278,95 ± 16,33
Trigliceridemia (mg/dl)	218,71 ± 69,14	151,38 ± 33,84	141,36 ± 31,60	231,80 ± 93,07	235,25 ± 100,59	166,25 ± 37,10

Não houve relação entre níveis de colesterolemia prévia (valores controles) e qualidade de resposta (tab. VI).

Após a administração de probucol foram observados os seguintes efeitos secundários: aceleração do trânsito intestinal (3 casos), prurido (3 casos), flatulência (2 casos), constipação (1 caso), náusea (1 caso). Esses efeitos surgiram no decorrer dos primeiros dois meses, foram esporádicos e não exigiram a suspensão do medicamento e nem a prescrição de outras drogas. Não foram notadas alterações do quadro clínico e dos xantomias, a não ser a impressão subjetiva de “amolecimento” do xantoma por um dos pacientes.

**TABELA IV – Estudo comparativo das médias da colesterolemia (mg/dl) e da trigliceridemia (mg/dl) entre os valores controle e os do período medicamentoso.**

Variáveis	Controle	Valores médias		t
		Período medicamentoso		
Colesterolemia (mg/dl)	377,85	1 mês	291,60	6,85*
		2 meses	310,55	3,06*
		3 meses	278,95	4,74*
Trigliceridemia (mg/dl)	141,36	1 mês	231,80	0,79
		2 meses	235,25	0,74
		3 meses	166,25	0,81

\* significativo (p < 0,05)

**TABELA V - Variação percentual média da colesterolemia dos períodos controle e medicamentoso e qualidade da resposta à ação do probucol**

Pacientes	Variação percentual Controle	Média dos períodos medicamentoso	Resposta
MNB	8,2	0	Não responsivo
FF	4,2	18,3	Ótima
DMRS	0	18,8	Ótima
IMB	4,0	-9,3	Não responsivo
AA	5,3	18,9	Ótima
SC	25,0	12,7	Não responsivo
FN	13,1	44,7	Ótima
AAF	15,6	26,6	Regular
MG	4,3	45,8	Ótima
SET	0	22,8	Ótima
LMC	7,6	17,0	Boa
JDG	9,1	15,1	Regular
LNC	21,4	43,8	Boa
RTN	5,5	26,0	Ótima
BPC	10,3	19,6	Regular
OCO	0	10,0	Ótima
SPS	0	19,8	Ótima
DMS	10,3	26,9	Boa
RB	20,2	30,4	Regular
CA	3,8	19,8	Ótima
Média e desvio-padrão da média	8,4 ± 1,6	21,3 ± 3,0	

**TABELA VI - Qualidade de resposta à ação do probucol em relação aos valores controles da colesterolemia**

Valor controle da Colesterolemia (mg/dl)	Tipo de resposta			
	Ótima	Boa	Regular	Não responsivos
> 400	2	2	1	1
300 - 400	6	0	2	1
< 300	2	1	1	1
Total	10 (50%)	3 (15%)	4 (20%)	3(15%)

### COMENTÁRIOS

Salientamos inicialmente que nossa investigação coincide com as de diferentes pesquisadores que caracterizam o

probucol como droga exclusivamente hipocolesteremiante, pois não determina modificações significativas da trigliceridemia. É importante analisar, no entanto, se ela é possuidora de algumas qualidades que permitem sua inclusão no restrito arsenal terapêutico dos estados hipercolesterolêmicos. Consideramos que, para uso rotineiro, uma droga hipocolesterolêmica deve ter os seguintes atributos: a) capacidade de redução da colesterolemia superior à obtida com restrições dietéticas rígidas; b) atividade constante, com duradoura redução da colesterolemia; c) efeitos colaterais de pequeno significado, principalmente na utilização da droga por longos períodos; d) não determinar efeitos tóxicos.

Considerando as premissas acima, o probucol constitui eficaz medicação. De fato, a redução média obtida foi de 21,3%, superior à conseguida com procedimentos dietéticos restritivos (dietas pobres em gorduras saturadas e em colesterol), que está ao redor de 13%, segundo análise global de pesquisas de diferentes autores, feita por Buchwald e col.<sup>5</sup>. Nossos resultados confirmam que o probucol tem capacidade redutora de colesterolemia, fato observado por outros investigadores em pesquisas controladas. Revisão de Heel e col.<sup>3</sup> indica que as reduções médias estão entre 13 e 23%.

Nossa observação foi de duração curta (12 semanas), o que não permite concluir sobre sua ação a longo prazo, mas a constância dos efeitos do probucol tem sido demonstrada em diferentes investigações. Nash<sup>6</sup> obteve resposta constante (diminuição média de 21%) durante observação que durou um ano; Parsons<sup>7</sup> administrou a droga a 32 pacientes com colesterolemia superior a 255 mg/dl por dois anos, obtendo efeitos significativos e constantes. McCaughan<sup>8</sup> tem observação de cinco anos com diminuição média de 29%.

A análise precedente aborda a capacidade média de resposta do grupo à ação do probucol. Há contudo a se considerar a capacidade individual de resposta dos diferentes pacientes, dentro dos critérios pré-estabelecidos para analisar o comportamento de cada caso em particular. Nesse sentido verificamos que três dos pacientes foram catalogados como "não responsivos".

O critério estabelecido na metodologia é rigoroso para avaliar a resposta e assegura que a diminuição da colesterolemia não se deve a circunstâncias de variação espontânea individual, que pode atingir valores superiores a 15%<sup>3</sup>.

Ressaltamos também que, para avaliar a qualidade da resposta (excelente, boa e regular), confrontamos a variação espontânea observada no período controle com a variação do período medicamentoso, o que permite evidenciar que para alguns pacientes a resposta foi considerada excelente, muito embora a diminuição da colesterolemia tivesse sido aparentemente menor que a observada em outros cuja resposta foi tida como regular ou boa (tab. V).

De modo geral, a droga foi eficaz e não observamos efeitos colaterais ou tóxicos que obrigassem sua suspensão, confirmando as observações de outros investigadores<sup>6,10</sup>. Mesmo em pesquisas prolongadas apenas 3% de manifestações indesejáveis exigiram descontinuidade da terapêutica<sup>3</sup>.

Portanto, diferentes investigações indicam que o probucol apresenta atributos básicos como droga

hipocolesterolêmica: a) bom efeito redutor de colesterol, podendo ser utilizado em portadores de hipercolesterolemia, particularmente nos tipos IIa, IIb, III que se caracterizam por acentuados níveis de colesterolemia; b) atividade constante mantendo as respostas pocolesterolêmicas iniciais; c) mínimos efeitos indesejáveis, mesmo em uso prolongado; d) não determina efeitos tóxicos.

## SUMMARY

In order to determine the effects of probucol on the blood lipids, 20 hypercholesterolemic patients received a daily 1g dose of the drug during a period of 3 months. The authors observed that probucol caused: 1) a significant crease in the mean cholesterolemia but a non significant variation in the triglycerides. 2) the mean variation in the cholesterolemia was 21,3% (during the control period this variation was 8,4%); 3) in spite of the control cholesterolemic levels, excellent responses were observed in 10 cases, good in 3, regular in 4, and no response in 3. No side effects that caused discontinuation of medication appeared in the 20 patients studied.

The authors concluded that probucol is an effective hypocholesterolemic agent, its therapeutic activity is constant and without important toxic side effects.

## REFERÊNCIAS

1. Giannini, S. D.; Diamant, J. - Aterosclerose, doença reversível? Arq. Bras. Cardiol. 34: 77, 1980.
2. Carlson, L. A.; Rossmer, S. - Results of the coronary drug project: an interpretation. Atherosclerosis 22: 317, 1975.
3. Heel, R. C.; Brogden, R. N.; Speight, T. M.; Avery, G. S. - Probuco: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with hypercholesterolaemia. Drugs, 15: 409, 1978.
4. Miettinen, T. A. - Mode of action of a new hypocholesterolaemia drug (DH-581) in familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis, 15: 163, 1972.
5. Buchwald, H.; Moore, R.; Varco, R. L. - Surgical treatment of hyperlipoproteinemia. Circulation, 49 (supl. I): 1, 1974.
6. Nash, D. T. - Probuco - a new cholesterol lowering drug. J. Med. 6: 305, 1975.
7. Parsons, W. B. - Effects of probucol in hyperlipidemia patients during two years of administration. Am. Heart J. 96: 213, 1978.
8. McCaughan, D. - Probuco in the long-term management of hyperlipidemias. Presented at the Annual Meeting of the American Oil Chemists Society. New Orleans, April 1976 Apud 3.
9. Polachek, A. A.; Katz, H. M.; Sack, J.; Selig, J.; Lithman, M. L. - Probuco in the long-term treatment of hypercholesterolaemia. Curr. Med. Res. Opin. 1: 323, 1973.
10. Quintão, E. C. R.; Maranhão, R. C. - Ação do probucol no controle da hipercolesterolemia. Arq. Bras. Cardiol. 34: 331, 1980.