

Gastão Pereira da Cunha *
Cláudio L. Pereira da Cunha **

O probucol no tratamento da hipercolesterolemia

Admitindo o valor da redução dos níveis do colesterol sangüíneo no tratamento da aterosclerose, estudamos o probucol em 38 pacientes portadores de hipercolesterolemia primária, com colesterol sérico igual ou acima de 275 mg/dl, mantida a dieta habitual. Havia 17 homens e 21 mulheres, com idades extremas de 28 e 72 anos (média de 57 anos). A dose diária era de 1.000 mg, administrada em duas tomadas iguais durante 12 semanas. Além do controle laboratorial comum, a dosagem de colesterol total e de triglicérides no sangue era feita antes do início do tratamento e a cada 4 semanas; realizavam-se eletrocardiograma e estudo radiológico do tórax no início e término do estudo.

Observamos que a média das taxas do colesterol sangüíneo no início do tratamento era de $325,8 \pm 44,0$ mg/dl, reduzindo a $241,1 \pm 59,4$ mg/dl, ou seja uma diminuição de 26% ($p < 0,001$) ao final do mesmo. Quanto aos triglicérides no sangue, o valor médio inicial foi de $210,0 \pm 104,3$, passando ao final para a média de $173,0 \pm 65,8$, ou seja queda de 17% ($p < 0,05$).

Os efeitos secundários atribuídos ao medicamento foram raros e leves (náuseas, flatulência, pirose, prurido), apenas uma paciente havendo suspenso seu uso logo no início por distensão abdominal severa.

Pelos resultados obtidos, pudemos comprovar a eficácia do probucol na redução da hipercolesterolemia, com efeito pouco expressivo em relação aos triglicérides sangüíneos.

A arteriosclerose é uma doença de origem multifatorial, e entre seus elementos determinantes encontra-se o aumento dos níveis do colesterol sangüíneo¹⁻³. A hipercolesterolemia é considerada um dos fatores de risco cardinais⁴⁻⁷, ao lado da hipertensão arterial e do tabagismo, não estando porém devidamente comprovado que sua redução diminua a incidência da aterosclerose ou reverta lesões ateroscleróticas constituídas⁸. Mesmo assim, está plenamente justificado o uso de drogas que assegurem a normalização dos níveis sangüíneos do colesterol, especialmente conhecendo-se o pobre efeito da dieta nesse tipo de dislipidemia. Os medicamentos habituais como a dextrotiroxina sódica, o ácido nicotínico, a colestiramina, o colestipol, neomicina, clofibrato, agem com eficácia maior ou menor, mas todos apresentam importantes efeitos adversos.

O probucol, disponível mais recentemente, apresenta-se como opção válida, parecendo efetivo e bem tolerado. Trata-se do[4,4'(isopropilideneditio) bis (2,6-di-butilfenol)]-(DH-581), cujo modo de ação não está ainda

bem definido, mas que proporciona redução na taxa do colesterol sangüíneo entre 10 e 30%⁸⁻¹⁵, o que procuramos comprovar no presente trabalho.

Casuística e métodos

Foram inicialmente estudados 40 pacientes considerados portadores de hipercolesterolemia primária, tendo pelo menos duas determinações recentes de colesterol sérico igual ou superior a 275mg/dl. Desse grupo, um paciente interrompeu o tratamento sem motivo e outro por apresentar intolerância à droga, restando então 38 pacientes que perfizeram a presente série. Havia 17 homens e 21 mulheres, com média etária de 57 anos, sendo os valores extremos os correspondentes a 28 e 72 anos. Todos pertenciam à raça branca.

Os pacientes foram incluídos no trabalho de modo sucessivo, desde que consentissem no estudo e tivessem residência próxima que permitisse o controle. Quando sob o uso de medicamentos capazes de interferir nos níveis séricos de lípidos, eram aqueles suspensos duran-

* Professor Titular de Clínica Médica, Livre-Docente, Universidade Federal do Paraná. ** Professor-Assistente, Doutor em Cardiologia, Universidade Federal do Paraná.

te vinte dias. Evitaram-se, também, estados patológicos diretamente vinculados ao metabolismo do colesterol.

A dose diária do probucol foi de 1000 mg (4 comprimidos), administrada em 2 tomadas, com o café da manhã e com o jantar. Todos os pacientes foram mantidos em sua dieta habitual. Antes da instituição da terapia era realizado o seguinte controle laboratorial: dosagem do sangue do colesterol, total, triglicerídeos, glicose, uréia, transaminases glutâmico-oxalacética e glutâmico-pirúvica; hemograma, análise parcial da urina. Após o uso da droga procedia-se à dosagem de colesterol e triglicerídeos séricos cada 4 semanas, encerrando-se o estudo ao cabo de 12 semanas.

Além de exame clínico inicial, realizavam-se estudo radiológico do tórax e eletrocardiograma convencional. Cada paciente era reavaliado ao fim de cada mês, repetindo-se ao final do estudo o exame físico, estudo radiológico do tórax e eletrocardiograma.

Na tabela I acham-se listadas as principais condições mórbidas levantadas nessa série.

Tabela I - Doença associadas.

Condição mórbida	N.º/casos
Hipertensão arterial	23
cardiopatia isquêmica *	10
Insuficiência arterial cerebral	4
Diabete melito	3
Astenia neuro-circulatória	3
Broncopatia crônica	2
Úlceras pépticas	1
Sem doença associada	

* 8 casos com angina de peito estável e 4 com infarto do miocárdio antigo.

Tabagismo pôde ser identificado em 12 pacientes e em 5 o hábito de usar bebidas alcoólicas, moderadamente sem etilismo declarado em nenhum. Conheciam a existência anterior de dislipidemia 25 pacientes, apenas em 5 tendo sido possível levantar informes sobre hiperlipidemia familiar. Os demais dados de laboratório obtidos encontravam-se praticamente dentro dos limites normais. Apenas um paciente tinha glicemia elevada (155 mg/dl).

Na análise estatística dos valores referentes às dosagens do colesterol e dos triglicerídeos obtidos foi aplicado o teste "t" de Student para observações pareadas, utilizando-se o "Statistical Package for the Social Sciences" do Centro de Computação Eletrônica da Universidade Federal do Paraná.

Resultados

Colesterol e triglicerídeos - Analisamos mais detidamente a ação do probucol sobre os níveis de colesterol, e triglicerídeos séricos no grupo, objetivo principal do trabalho. A média dos valores da colesterolemia pré-tratamento era $325,8 \pm 44,0$ mg/dl (média \pm desvio padrão), reduzindo-se ao final do estudo para $241,1 \pm 59,4$ mg/dl, o que representa a expressiva diminuição de 26,0% ($p < 0,001$). Levando em conta as dosagens intermediárias, observamos ao fim de 4 semanas a média de $261,3 \pm 68,0$ mg/dl e ao término da 8.ª semana a média de $249,4 \pm 62,0$ mg/dl.

Em relação à taxa inicial de colesterol, as cifras acima referentes a 4,8 e 12 semanas de tratamento revelaram diminuição acentuada, todas com significância estatística ($p < 0,001$). Considerando a variação verificada da 4.ª para a 8.ª semana, constatou-se redução significativa ($p < 0,05$) assim como da 4.ª para a 12.ª semana ($p < 0,01$). Da 8.ª para a 12.ª semana a diferença não foi significativa. A figura 1 ilustra o comportamento da colesterolemia no grupo estudado no decurso do tratamento.

Em relação às cifras de triglicerídeos séricos na série,

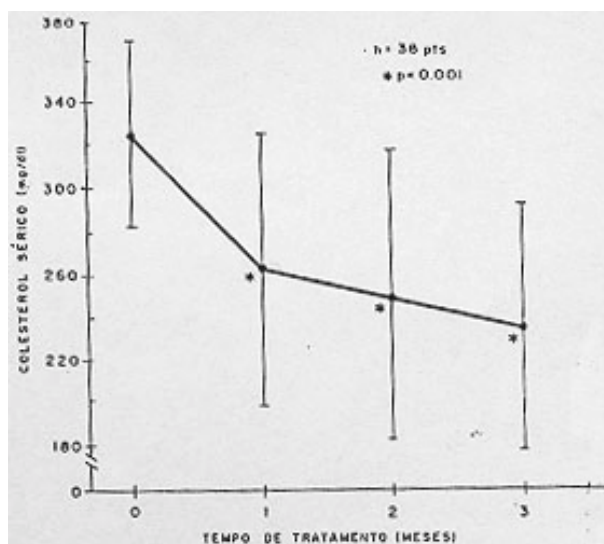


Fig. 1 - Colesterol sérico antes e ao final de cada mês da administração de probucol. Valores representam a média e seu desvio padrão. pts = pacientes; * = $p < 0,001$, em relação ao valor inicial.

registramos que a média obtida antes do tratamento foi de $210 \pm 104,3$ mg/dl (média \pm desvio padrão), com redução para $173,0 \pm 65,8$ mg/dl no final do período, o que corresponde a uma queda de 17% ($p < 0,05$). No que tange às determinações intermediárias, as médias obtidas foram de $177,0 \pm 73,8$ mg/dl ao final de 4 semanas e $191,9 \pm 149,2$ mg/dl após 8 semanas. Considerando a variação entre o pré-tratamento e ao término de 4 semanas houve redução dos níveis de triglicerídeos, ($p < 0,05$), o que não se observou ao fim de 8 semanas ($p > 0,1$). Também não foi significativa a diferença obtida entre as taxas de triglicerídeo determinadas ao final da 4.ª para a 8.ª semana da 4.ª para a 12.ª semana e da 8.ª para o final do tratamento. A figura 2 registra graficamente pequena variação existente na trigliceridemia durante a administração do medicamento. Em 12 casos, registrou-se aumento da trigliceridemia ao final do 3.º mês, em geral com acréscimos moderados.

Dados clínicos - Mantido sempre possível o regime alimentar anterior, o peso dos pacientes permaneceu em geral estável. Em 8 deles houve ao final dos três meses de tratamento redução de 1 kg e em 10 aumento também em torno de 1 kg; apenas em 4 houve no fim período queda ponderal em torno de 3 kg.

No decurso do tratamento não houve reações atribuíveis ao uso da droga, relativamente às diversas doenças associadas. Particularmente no tocante à cardiopatia isquêmica

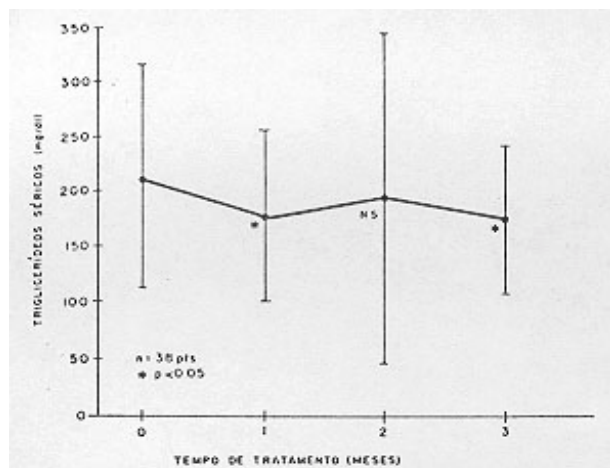


Fig. 2 - Triglicerídios séricos antes e ao final de cada mês da administração de probucol. Nota a variação menos significativa que a observada nos níveis de colesterol. Valores representam a média e seu desvio padrão. pts = pacientes; NS = variação não significativa; * = $p < 0,05$, em relação ao valor inicial.

oito pacientes tinham angina de peito, que se manteve estável e 4 deles infarto do miocárdio, não revelando qualquer agravamento no quadro. Os estudos radiológicos e eletrocardiográficos realizados no início e no final do uso da droga mostraram apenas as alterações próprias das doenças existentes, sem variações expressivas após o término do tratamento.

Efeitos secundários - A tabela II enumera as eventualidades em que, em 6 casos do grupo estudado, foram

Eventualidades	N.º ocorrências
Náusea	4
Distensão abdominal	2
Pirose	1
Prurido generalizado	1
Total	8

registrados efeitos adversos atribuídos ao tratamento.

Em todos os pacientes esses sintomas foram de intensidade moderada, sempre entre 8 e os 10 primeiros dias, cedendo espontaneamente. Apenas em um caso a sensação de flatulência e distensão abdominal foi intensa, levando o paciente a abandonar o uso do medicamento logo nos primeiros dias, por isso excluído da série.

Comentários

Parece inquestionável a importância do aumento da taxa de colesterol sanguíneo na aterogênese¹⁻³, considerado um de seus fatores de risco cardinais⁴⁻⁷, de valor maior na cardiopatia isquêmica e no sexo masculino⁶. Levando-se em conta os complexos lipoprotéicos que promovem o transporte do colesterol, são mais suscetíveis à aterosclerose os indivíduos que apresentem hiperbetalipoproteinemia correspondentes ao tipo IIa de Fredrickson¹⁶⁻¹⁸, com aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), ricas naquele esterol. Comportamento oposto apresentam as lipoproteínas de alta densidade

(HDL), e dentro delas, como elemento integrante, o HDL-Colesterol, que desempenharia função protetora, “anti-risco” ou “antiaterogênica”, inversamente associado à cardiopatia isquêmica e às demais manifestações da aterosclerose^{7,19}. Por isso, a rigor, seria preferível, ao invés de apenas realizar-se a dosagem do colesterol total, fazer também a determinação do HDL-Colesterol, caracterizando melhor o grupo e definindo eventual interferência da droga sobre aquela fração do esterol¹⁹. Isso, porém, demandaria técnicas especiais¹⁵ fora do alcance deste estudo. Enquanto algumas drogas, ao abaixarem o colesterol sérico reduzem o HDL-Colesterol, o que seria prejudicial, de acordo com trabalhos recentes^{20,21}, o probucol baixa a hipercolesterolemia vinculada ao aumento de LDL sem diminuir o HDL-Colesterol (fração HDL₂), o que lhe aumentaria a eficácia.

A ação do probucol sobre os triglicerídeos é variável, por vezes reduzindo seus níveis, outras ocasiões não interferindo em seus valores, em outras ainda elevando-os expressivamente, quando é indicada sua suspensão^{11,13}.

Em nosso trabalho obteve-se, como visto anteriormente, importante redução na taxa de colesterol total sérico que atingiu 26 %, pois a partir do nível médio inicial de 325,8 mg/dl alcançou-se o valor final médio de 241 mg/dl, o que está representado graficamente na figura 1. No que tange aos triglicerídeos, conquanto em alguns casos se tenha conseguido queda acentuada, a média inicial de 210,0 mg/dl chegou no final a 173,0 mg/dl, correspondendo ao percentual menos significativo de 17%. Embora em 12 casos houvesse aumento da trigliceridemia ao final do tratamento, foi esse pouco expressivo, nunca tendo sido suspenso o medicamento por esse motivo. Na figura 2 representamos os achados obtidos em relação aos triglicerídeos.

O mecanismo de ação do probucol não está de todo esclarecido, admitindo Kritchevsky²² que a redução da colesterolemia decorre de uma diminuição da absorção e da síntese do colesterol com um aumento dos ácidos biliares. Heel¹³ invoca a inibição da formação de lipoproteína e/ou uma perturbação no transporte de colesterol na mucosa intestinal para explicar a farmacodinâmica da droga. Martz²³ refere que o probucol baixa o colesterol sérico como resultado de uma excreção fecal aumentada de ácidos biliares, além de leve redução na síntese do colesterol, sendo que essas ações não resultariam no acúmulo de precursores tóxicos do colesterol como o demosterol e o 7-deidrocolesterol. Dentro dessa mesma linha de idéias, afirmam Salel e col.²⁴ ser o probucol um “bisfenol” que parece inibir a síntese hepática do colesterol, sem acúmulo das substâncias precursoras levando a menor deposição do esterol nos tecidos. Para esses autores o medicamento reduz também a absorção intestinal dos lipídeos e a síntese do colesterol na mucosa intestinal.

A redução dos lipídeos do sangue sob o uso da droga inicia-se de 5 a 11 dias, com período máximo entre 1 a 3 meses. Sua ação terapêutica prolonga-se a longo prazo^{9,10,25,26} em geral enquanto perdurar sua administração e com boa tolerância na imensa maioria dos casos.

Efeitos secundários podem ocorrer, em geral de pequena intensidade, sem necessidade de

suspensão do tratamento. Citam-se entre eles distensão abdominal, diarreia leve, aumento transitório do apetite, rara vez prurido anal. Pode existir eosinofilia transitória, aumento moderado da creatinofosfoquinase e do ácido úrico, esse apenas no sexo feminino, por mecanismo desconhecido. Contudo, não há descrição de crise de gota atribuída ao medicamento, nem agravamento da angina de peito, hipertensão arterial, diabete, negando-se também influência sobre anticoagulantes orais. Na tabela II, enumeramos os raros casos de nossa série que apresentaram efeitos adversos desse medicamento, apenas havendo uma paciente interrompido o tratamento logo no início, por alegar intolerável distensão abdominal.

Em relação à presença ou não de doenças concomitantes em nossa série, a tabela I apresentou as principais eventualidades registradas. Em nenhuma ocasião pôde ser atribuída ao medicamento usado qualquer interferência na evolução das enfermidades. Em dois casos nos quais identificamos a existência de xantelasma não pudemos constatar redução ou desaparecimento dos mesmos no decurso dos 3 meses do estudo, como registraram Haris e col.¹⁵ a partir do sexto mês da administração da droga.

Enfim, pelos dados que pudemos colher nesse grupo, confirmando o que vem sendo registrado na literatura, parece representar o probucol um recurso útil para o manuseio terapêutico das hiperlipidemias, em especial para a redução dos níveis do colesterol sanguíneo, com boa tolerância e praticamente sem conseqüências adversas.

Summary

To assess the effects of probucol as a cholesterol-lowering drug, 38 patients with serum cholesterol higher than 275 mg/dl were studied. There were 17 males and 21 females, ranging from 28 to 72 years of age (mean of 57 years). The daily dose of probucol was 1000 mg and the diet was unchanged. Cholesterol and triglycerides were controlled monthly; an ECG and a chest X-ray were done prior to and after the treatment.

Serum cholesterol was reduced from $325,8 \pm 44,0$ mg/dl to $241,1 \pm 59,4$ mg/dl ($p < 0,001$), that is, a 26% reduction from the initial value. Serum triglycerides changed from $210,0 \pm 104,3$ mg/dl to $173,0 \pm 65,8$ mg/dl ($p < 0,05$).

Side effects were rare (nausea, flatulence, pyrosis and pruritus); only one patient interrupted the treatment because of severe abdominal distension.

In conclusion, probucol was an effective cholesterol-lowering agent, with a mild effect on the serum triglycerides level.

Agradecimentos

Ao Dr. Henrique Koehler, pela análise estatística efetuada. Aos Laboratórios Lepetit S/A, que forneceram o medicamento e facilitaram a realização deste estudo. Ao Laboratório de Patologia Clínica (Santa Casa de Curitiba) que colaborou efetuando as análises.

Referências

1. Van Houte, O.; Kesteldot, H - An epidemiological survey of risk factors for ischemic heart disease in 42.804 men. I. Serum cholesterol value. *Acts Cardiol.* 27: 527, 1972.
2. Tibblin, G.; Wilhelmsen, L.; Werkö, L. - Risk factors for myocardial infarction and death due to ischemic heart disease and other causes. *Am. J. Cardiol.* 35: 514, 1975.
3. Kannel, W. B.; Castelli, W. P.; Gordon, T. - Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann. Inter. Med.* 90: 85, 1979.
4. Fejfar, Z. - Risk factors in ischaemic heart disease. *Acts Cardiol.* 25 (suppl. 1): 7, 1972.
5. Dick, T. B. S.; Stone, M. C. - Prevalence of three cardinal risk factors in a random sample of men and in patients with ischaemic heart disease. *Br. Heart. J.* 35: 381, 1973.
6. Oliveira, J. M. - Fatores de Risco Coronariano. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara-Koogan, 1978. p. 238.
7. Levy, R. I.; Feinleib, M. - Risk factors for coronary artery disease and their management. In Braunwald, E. - *Heart Disease*. Ed. W. B Saunders, Philadelphia, 1980. p. 1246.
8. Nash, D. T. - Probucol: a new cholesterol lowering drug. *3. Med.* 6: 305, 1976.
9. Polachek, A. A.; Katz, H. M.; Sack, J.; Selig, J.; Littman, M. L. - Probucol in the long-term treatment of hypercholesterolaemia. *Curr. Med. Res. Opin.* 1: 323, 1973.
10. Nash, D. T. - Safety and efficacy of probucol during one year of administration. *J. Clin. Pharmacol.* 14. 470, 1974.
11. Harris, Jr., R. S.; Gilmore III, H. R.; Bricker, L. A.; Kiem, I. M.; Rubin, E. - Long-term oral administration of probucol [4,4'-(isopropylidenedithio) bis (2,6-di-*t*-butylphenol)] (DH-581) in the management of hypercholesterolemia. *J. Amer. Ger. Soc.* 22: 167, 1974.
12. Fredrickson, D. S.; Castrillo, J. M.; Diaz Curtel, M.; Rapado, A. - Avances en el control de las hiperlipoproteinemias. Madrid, Ed. Fund. Jiménez Díaz, 1977 p. 119.
13. Heel, R. C.; Brodgen, R. N.; Speight, T. M.; Avery, G. S. - Probucol: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with hypercholesterolaemia. *Drugs*, 15: 409, 1978.
14. Parsons, W. B. - Effect of probucol in hyperlipidemic patients during two years of administration. *Am. Heart J.* 96: 213, 1978.
15. Quintão, E. C. R.; Maranhão, R. C. - Ação do probucol no controle da hipercolesterolemia. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 331, 1980.
16. Fredrickson, D. S.; Levy, R. I.; Lees, R. S. - Fat transport in lipoproteins: an integrated approach to mechanisms and disorders. *N. Engl. J. Med.* 276: 34, 94, 148, 215, 273. 1967.
17. Fredrickson, D. S. - Hiperlipidemia, orientación práctica para el médico. *Conc. Mod. Enf. Cardiovasc.* 41: 37, 1972.
18. Beaumont, J. L.; Carlson, L. A.; Cooper, G. R.; Fejfar, Z.; Fredrickson, D. S.; Strasser, T. - Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull. WHO* 43: 891, 1970.
19. Forti, N.; Giannini, S. D.; Diamant, - HDL-Colesterol e aterosclerose. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 485, 1980.
20. Riesen, W. F.; Keller, M.; Mordasini, R. - Probucol in hypercholesterolemia: a double blind study. *Atherosclerosis*. 36: 201, 1980.
21. Magill, P.; Whiting, C.; Hammet, F. N.; Lewis, B. - Probucol effects on metabolism of low density and high density lipoproteins in moderate hypercholesterolaemia. *Res. Comm. VII International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism.* Milão, maio/1980.
22. Kritchvsky, D. - Pharmacologie du probucol. *Méd. et Hyg.* 37: 3622, 1979.
23. Martz, B. - The mode and site of action of probucol. Indianapolis, Ed. Dow Chem. Co. Monogr. p. 10.
24. Salel, A. F.; Zelis, R.; Sodhi, H. S.; Price, J.; Mason, D. T. - Probucol: a new cholesterol-lowering drug effective in patients with type II hyperlipoproteinemia. *Clin. Pharmacol. Therap.* 20: 690, 1976.
25. Benumont, V.; Buxtorf, J. C.; Jacotot, B.; Beaumont, J. L. - Étude à court et long terme du probucol dans le traitement des hyperlipoprotéinémies du type II. *Méd. et Hyg.* 37: 3653, 1979.
26. Mc Caughan, D. - Probucol in the long-term management of hypercholesterolemia. In Nosedá, G.; Lewis, B.; Paoletti, R. - *Diet and Drug*; In Atherosclerosis Raven Press. N. York, 1980. p. 175.