

Gilberto Marcondes Duarte *
Marcílio Lavall *

Efeitos do probucol sobre os níveis plasmáticos do colesterol e triglicerídeos

O efeito da administração diária de 1 g de probucol sobre os lípides plasmáticos foi estudado em 17 pacientes hiperlipêmicos (7 com tipo IIa e 10 com tipo IIb de Fredrickson) em dieta livre, por um período de 12 semanas.

Foi observada redução estatisticamente significativa dos níveis médios da colesterolemia após 4, 8 e 12 semanas de tratamento, sendo de 22% a redução observada na última semana. Não foi observada variação estatisticamente significativa sobre os níveis dos triglicerídeos. A tolerância ao medicamento foi boa, não havendo modificações significativas do peso corporal, dos níveis da pressão arterial nem da frequência e ritmo cardíacos.

A redução eficaz dos níveis séricos do colesterol, mesmo com os pacientes em dieta livre, e o bom índice de tolerância observado fazem do probucol uma alternativa bastante atraente para o tratamento prolongado da hipercolesterolemia.

O probucol é um agente redutor do colesterol plasmático que começou a ser experimentado em 1968¹, nos Estados Unidos, sendo autorizado para comercialização no início de 1977². O produto tem sido utilizado basicamente como redutor dos níveis sanguíneos do colesterol, com efeitos variáveis sobre os triglicerídeos.

O probucol (fig. 1) é uma substância não polar, com três grupos metílicos em uma molécula composta por dois anéis tiofenólicos ligados por uma ponte isopropileno. Trata-se de um agente redutor do colesterol com estrutura química própria, diferente dos produtos disponíveis para essa finalidade³.

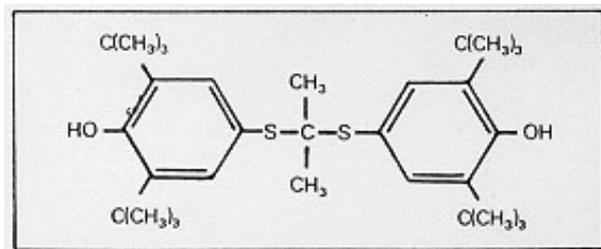


Fig. 1 – Estrutura química do probucol [(4,4'-isopropilideno)bis(2,6-di-t-butilfenol)] 3,4.

No homem o medicamento é bem absorvido por via oral, sendo que o seu emprego prolongado na dose 1g/dia determina aumento gradual dos níveis séricos da droga, até que o “steady-state” é alcançado, após 3 ou 4 meses. O probucol parece ser retido no tecido adiposo onde a concentração alcança níveis até 100 vezes maiores que os do plasma. Durante a redução do colesterol no soro, tem sido observado aumento da eliminação dos ácidos biliares, gorduras e água nas fezes. Além disso, há uma diminuição na absorção e síntese do colesterol, sem acúmulo dos precursores tóxicos do colesterol, como o desmosterol e 7-deidrocolesterol⁵. Não há redistribuição do colesterol em outros tecidos. A principal via de excreção do medicamento é a fecal (80%), sendo pequena a quantidade excretada pela urina⁶. Após a utilização a longo prazo, a eliminação é prolongada, sendo detectados níveis plasmáticos residuais até 6 meses após a interrupção do medicamento.

O mecanismo preciso de ação do probucol não foi ainda completamente demonstrado. Existem evidências de que a ação do medicamento é devida principalmente à inibição da síntese endógena das lipoproteínas e/ou redução da absorção do colesterol da alimentação ao nível da mucosa intestinal^{4,5}.

Objetivamos, neste trabalho, estudar a ação do probucol em pacientes portadores de hipercolesterolemia primária.

Trabalho realizado no Serviço Médico da Light - Rio de Janeiro.

* Assistente do Serviço.

Casuística e métodos

Foram escolhidos para este estudo 17 pacientes, todos do sexo masculino, com idades variando de 31 a 56 anos (média 48 anos), selecionados através do exame de Medicina Preventiva do Serviço Médico da Light (Rio). A seleção dos pacientes baseou-se no achado de níveis séricos de colesterol acima de 240 mg%, em duas dosagens consecutivas, com uma semana de intervalo. Entre os pacientes estudados, 11 (62,5%) apresentavam, concomitantemente, níveis de triglicérides plasmáticos superiores a 150% (tab. I).

Foram excluídos do estudo os pacientes portadores de condições que pudessem determinar hipercolesterolemia secundária, os portadores de doenças crônicas debilitantes, angina de peito grave, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral recentes, doenças importantes do trato digestivo e alcoólatras. Um paciente portador de diabetes compensado foi admitido no estudo.

Os pacientes eram inicialmente informados sobre as finalidades do estudo e admitidos no trabalho após permissão. Recomendava-se ao paciente manter dieta inteiramente livre durante o emprego do medicamento. Era realizada a anamnese, com ênfase especial sobre o aparelho cardiovascular e trato digestivo, alergias a drogas, medicamentos em uso ou já utilizados, principalmente com efeito hipolipemiante, consumo de álcool e fumo e história familiar. Em seguida, realizava-se o exame clínico completo e obtinha-se o ECG de repouso.

Os níveis plasmáticos de colesterol e triglicérides eram

determinados nos períodos pós-absortivos (após 12 horas de jejum), sendo colhidas duas amostras durante o período pré-tratamento (basal) e, em seguida após a 4.^a, 8.^a e 12.^a semana de tratamento.

Durante as 12 semanas de tratamento os pacientes utilizavam 2 comprimidos (500 mg) de probucol duas vezes ao dia, tomados durante ou após as refeições da manhã e da noite. Durante as avaliações mensais os pacientes em inquiridos especificamente sobre possíveis efeitos colaterais. Repetia-se o exame clínico com atenção especial para o tecido cutâneo, aparelhos circulatório e digestivo.

No início do estudo os pacientes apresentavam um peso médio de 75 kg, para uma altura média de 1,68 m. Quatro pacientes (21%) apresentavam hipertensão arterial discreta. Todos os pacientes apresentavam o ritmo sinusal regular, com frequência cardíaca média de 80 bpm. Um paciente era diabético, com níveis médios de glicemia de 160 mg% durante o período de observação. Dois pacientes eram portadores de insuficiência coronariana, sem quadro clínico de angina grave ou infarto recente.

Cinco pacientes (29%) apresentavam alterações do ECG de repouso: 2 traçados com sinais de HVE; 1 com zona de necrose em parede inferior; 1 com alterações difusas e inespecíficas da repolarização ventricular; 1 com extrasístoles ventriculares.

Seis pacientes (35%) já haviam feito uso de medicamentos com efeito hipocolesterolêmico (clofibrate) com bons resultados em 4 meses, mau resultado em um paciente e intolerância em outro (tab. I).

Tabela I - Dados referentes aos indivíduos que compõem a casuística.

N.º pacientes	Idade (anos)	ECG	Tipo dislipidemia	Medicação anterior	Resposta	Diagnóstico
1	55	N	II	clofibrate	ruim	-
2	43	HVE	II	a	-	HA
3	41	N	II	b	-	ILA
4	51	ARV	II	a	-	C. Isq.
5	31	N	II	b	-	-
6	52	N	II	b	-	-
7	40	N	II	b	-	-
8	43	N	II	a	-	HA
9	56	N	II	b	-	HA + diab.
10	51	N	II	clofibrate	boa	-
11	49	N	II	clofibrate	boa	-
12	54	N	II	b	-	-
13	48	Fibrose inter. EV	II	clofibrate	boa	C. Isq.
14	52	EV	II	a	-	C. Isq.
15	53	N	II	clofibrate	ruim	HA
16	53	HVE	II	clofibrate	boa	HA
17	49	N	II	a	-	-
				b	-	-
M	48	-	-	-	-	-

Os cálculos estatísticos para a estimativa da variância da distribuição das diferenças foram realizados por dois métodos diferentes, empregando-se em ambos a estatística “t” de Student. No 1.º caso empregou-se o método adotado por Snedecor⁷, utilizando-se a média aritmética simples das estimativas das variâncias. No 2.º caso, empregou-se a média aritmética ponderada das estimativas de cada variância, método recomendado por Bonini & Christinann⁸.

Resultados

O probucol foi bem tolerado, de modo geral. Dois pacientes queixaram-se de secura na boca e espontaneamente reduziram a dose do medicamento para 1 comprimido duas vezes ao dia (500 mg/dia). Esse sintoma

permaneceu em um paciente, mesmo com a redução da dose. Dois pacientes suspenderam o medicamento na 7.ª semana devido ao aparecimento de vômitos, tonteira e diarreia. Um paciente apresentou prurido e urticária, reduzindo a dose de probucol para 500 mg/dia. Em um caso houve relato de intolerância ao fumo (gosto amargo no cigarro), deixando o paciente de fumar durante o uso do medicamento. Houve, portanto, uma incidência de efeitos colaterais em 5 casos, com o desaparecimento dos sintomas logo após a suspensão ou redução da dose do medicamento.

Após 12 semanas de emprego de probucol, não foram constatadas alterações significativas do peso corporal, dos níveis da pressão arterial, da frequência cardíaca e do duplo produto (FC x PA sistólica). Não foram observadas também alterações do ritmo cardíaco (tab. II).

Tabela II - Peso, frequência cardíaca, pressão arterial e duplo produto antes e após a administração de probucol.

Peso	Antes			Peso	Após probucol		
	PC	PA	DP		FC	PA	DP
54	76	100/90	8360	-	-	-	-
73	76	135/80	10260	71	80	140/100	11200
70	86	160/90	13760	69	88	150/100	13200
62	64	140/80	8960	62	68	140/80	9520
97	80	140/100	11200	96	88	140/90	12320
92	88	135/85	11880	88	89	120/80	10680
66	80	140/80	11200	66	80	120/70	9600
43	80	140/80	11200	82	96	140/100	13440
77	76	125/80	9500	77	76	120/80	9120
54	72	130/80	9360	51	76	140/80	10640
87	81	135/80	11880	87	88	140/80	12320
68	84	140/80	11760	-	-	-	-
79	76	150/100	11400	81	88	160/100	14080
61	68	115/80	7820	61	68	120/80	8160
65	65	150/100	9750	66	84	120/80	10080
88	80	130/80	10400	86	80	150/100	12000
71	71	136/84	9994	75	82	136/87	9743

FC – frequência cardíaca (bpm); PA - pressão arterial (mm Hg); DP - duplo produto.

O nível basal médio de colesterol de 295 mg% reduziu-se para 229 mg% na 12.ª semana (-22%) - (p < 0,001), com o valor mínimo obtido no final da 4.ª semana (215 mg%) - (p < 0,001). Entre os 15 pacientes que concluíram o estudo, foi observada a normalização dos níveis sanguíneos de colesterol em 9 casos (60%). Quatro pacientes mantiveram valores discretamente superiores a 240 mg%, embora apresentassem redução média de 45 mg% em relação aos

valores basais. Um paciente não apresentou redução significativa. Em dois casos foram observados níveis de colesterol discretamente mais elevados após o emprego de probucol. Um desses pacientes era diabético. Em relação à redução dos níveis de colesterol, com o uso de probucol, pode-se considerar uma incidência de bons resultados em 21 pacientes, ou seja, 80% (tab. I - fig. 2).

Tabela III - Valores da colesterolemia e da trigliceridemia, antes e após a administração de probucol.

Variáveis	Semanas de tratamento	N	variáveis	Média	Desvio padrão	Desvio padrão da média	T
Colesterol basal	0	17	262-328	296	19,57	-	
Colesterol	4	16	132-312	215	45,50	12,06	3,385*
Colesterol	8	16	160-306	215	45,12	11,98	3,385*
Colesterol	12	15	148-330	229	52,16	13,60	3,385*
Triglicerídeos basal	0	17	99-1285	319	281,69	-	
Triglicerídeos	4	15	126-559	266	136,81	80,04	0,530
Triglicerídeos	8	16	59-510	229	132,04	78,68	0,854
Triglicerídeos	12	15	70-468	196	104,15	77,12	1,310

* p < 0,001; x média basal; y média após medicamento.

Em relação aos triglicerídeos, dos 11 pacientes que iniciaram o estudo, 7 concluíram o plano de trabalho com o probucol. Em nenhum paciente foi obtida a normalização dos níveis de triglicerídeos. Embora tenha sido observada

uma redução aparentemente uniforme e progressiva dos níveis médios de 310 mg% para 196 mg%, o estudo estatístico mostrou que a variação entre as médias não foi estatisticamente significativa. Esse fato é de certa forma

surpreendente se levarmos em conta redução, em casos individuais, de até 94 mg% (caso 3). Dois pacientes apresentaram valores mais elevados de triglicerídeos no final da 12.^a semana; em um caso coincidiu com o paciente diabético que havia apresentado colesterol mais elevado no final da observação (tab. III - fig. 3).

Na figura 4 podemos observar a superposição dos efeitos do probucol sobre os níveis de colesterol e triglicerídeos. Embora a queda porcentual dos níveis de triglicerídeos seja mais acentuada e uniforme, a diferença entre as variâncias só foi significativa em relação ao colesterol ($p < 0,001$).

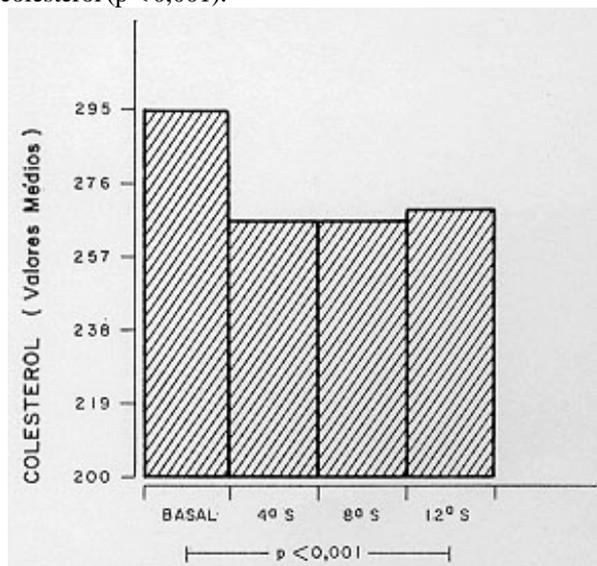


Fig. 2 – O probucol mostrou-se eficiente para redução dos níveis médios de colesterol plasmático em todas as fases do estudo ($p < 0,001$). Em 80% dos pacientes foram obtidos bons resultados com o emprego de medicamento.

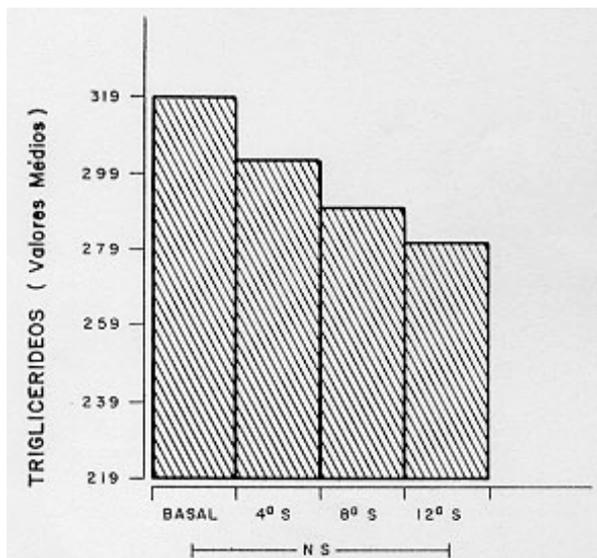


Fig. 3 – Em nenhum dos pacientes estudados foi observada normalização dos triglicerídios com o emprego do probucol. A variação entre os valores médios não foi estatisticamente significativa (NS).

Comentários

As doenças que têm como base o processo aterosclerótico são as responsáveis por mais de 70% da mortalidade dos países ocidentais ⁹. Embora esteja bem

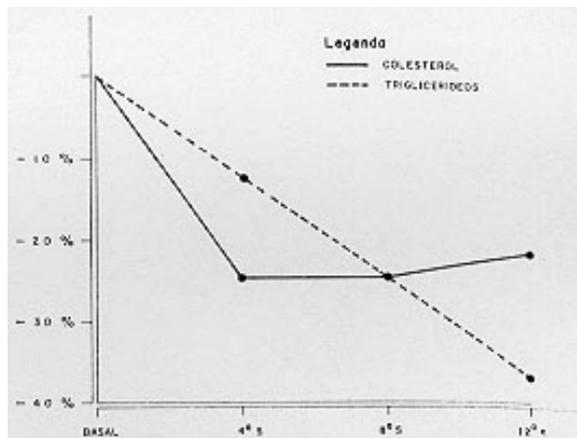


Fig. 4 – Embora o efeito do probucol sobre os triglicerídeos tenha sido aparentemente mais uniforme e acentuado do que sobre o colesterol, apenas em relação a esse último a diferença entre as variâncias foi significativa ($p < 0,001$).

estabelecida a relação entre a aterosclerose e os chamados “fatores de risco”, a sua causa básica permanece ignorada. A clássica teoria “infiltrativa” de Virchow, admitindo como fator básico na etiologia da placa de ateroma, o metabolismo anormal da parede arterial, permanece como autêntico desafio para explicar a gênese da aterosclerose. Astrup ¹⁰, mais recentemente, demonstra de modo extremamente elegante, através da microscopia eletrônica, o papel do monóxido de carbono (CO) na origem do processo aterosclerótico, principalmente se associado à hipercolesterolemia. O trabalho de Astrup ¹¹ dá realce ao papel do fumo na determinação e/ou aceleração da aterosclerose. Modernamente, Goldstein & Brown ¹² admitem a existência de receptores na superfície das células (fibroblastos, linfócitos e fibras musculares lisas da parede arterial) que permitiriam a captação do colesterol, a partir das lipoproteínas plasmáticas. Os receptores celulares teriam grande afinidade pelas lipoproteínas que carregam o colesterol no plasma humano, ou seja, as lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Assim, as células captariam as lipoproteínas e utilizariam o seu colesterol, reduzindo os seus níveis plasmáticos. No homem, uma série de defeitos genéticos bloquearia a ligação receptor/lipoproteína, impedindo a degradação das LDL pelas células. Como consequência, ocorreria acentuada elevação das lipoproteínas de baixa densidade no plasma e a instalação prematura da aterosclerose.

Embora ainda obscura sob vários aspectos a origem da aterosclerose, os achados anatomopatológicos, histoquímicos e epidemiológicos não parecem deixar dúvidas sobre a participação do colesterol como elemento básico na formação da placa de ateroma ^{10,11,13}. Tem sido sugerido que o transporte do colesterol a partir dos tecidos periféricos para o fígado, para subsequente metabolismo e excreção, possa ser uma função das lipoproteínas plasmáticas de alta densidade (HDL). Por outro lado, tem sido observada íntima relação entre baixos níveis de HDL com elevada incidência de cardiopatia isquêmica. A redução de HDL impediria o “clearance” do colesterol da parede arterial e portanto aceleraria o desenvolvimento da aterosclerose ¹⁴. Esses achados, de certa forma, guardam relação com as idéias originais de

Virchow e com os conceitos modernos de Goldstein e têm sido constantes nos estudos epidemiológicos.

A relação colesterol/aterosclerose tem levado a uma série de pesquisas visando a reduzir os níveis de colesterol plasmático, numa tentativa de impedir ou deter a formação do ateroma. Os estudos nesse sentido têm procurado atuar na redução do colesterol através de restrições dietéticas (colesterol exógeno), na diminuição da sua síntese (colesterol endógeno) ou acelerar a sua eliminação. As dietas e o condicionamento físico, embora eficiente na redução dos níveis de triglicérides¹⁵, têm efeitos variáveis e inconstantes sobre o colesterol¹⁶. Uma série de medicamentos (clofibrato, colestiramina, ácido nicotínico, dextrotiroxina, etc) tem sido utilizada para a redução da hipercolesterolemia. Contudo, os efeitos colaterais clínicos e os efeitos tóxicos, principalmente sobre o hepatócito têm limitado bastante o emprego terapêutico destas drogas a longo prazo^{17,18}.

Dentre os medicamentos mais recentes, dotados de efeito hipocolesterolêmico, o probucol parece constituir uma alternativa bastante atraente para o tratamento prolongado das hipercolesterolemias primárias. Com uma estrutura molecular original e um bom índice de tolerância, o medicamento é capaz de reduzir de maneira eficiente os níveis séricos do colesterol, mesmo mantendo-se o paciente em dieta livre. Nos pacientes por nós estudados, o probucol normalizou os níveis de colesterol plasmático na maioria dos casos. A aparente diminuição do efeito do medicamento na última semana do tratamento, deve-se, certamente, ao fato de que, na última avaliação, 5 pacientes haviam reduzido a dose e um paciente não fazia o emprego do medicamento há 30 dias.

Do ponto de vista hemodinâmico, nenhum efeito significativo foi observado sobre a pressão arterial, a frequência cardíaca e sobre o duplo-produto. Esses achados são importantes, do ponto de vista prático, possibilitando o emprego do probucol em portadores de doença isquêmica do miocárdio. Nessas circunstâncias, as drogas que aumentam os valores do duplo-produto (como a detirona), elevam o consumo de oxigênio do miocárdio (MVO₂), agravando, conseqüentemente, o quadro de insuficiência coronariana¹⁹.

Os efeitos que obtivemos do probucol sobre os triglicérides são comparáveis aos obtidos por outros autores²⁰⁻²³. Embora em alguns casos tenha havido redução significativa, a estimativa da diferença das variâncias feita por dois métodos distintos não mostrou redução estatisticamente significativa dos valores dos triglicérides após o emprego do medicamento. Vale a pena salientar que os efeitos mais evidentes ocorreram nos pacientes cujos níveis de triglicérides se mostravam mais elevados. Este aspecto já havia sido ressaltado, por Harris²³, em 1974, e Parsons²⁰, que observaram efeitos mais marcantes do probucol nos pacientes com níveis mais elevados de triglicérides (600 a 3.000 mg%). A diversidade de efeitos registrada nas últimas semanas de observação faz supor que o efeito cumulativo da droga se faça mais acentuado sobre os triglicérides do que em relação ao colesterol. Por outro lado, a relação dose/efeito do probucol sobre o

colesterol sanguíneo tem sido um fato já assinalado⁴.

Um aspecto que tem sido discutido ultimamente diz respeito ao papel real dos triglicérides na gênese da aterosclerose. Durante algum tempo, atribuiu-se aos triglicérides grande importância como fator etiológico no processo aterosclerótico. Os estudos epidemiológicos mais recentes, principalmente achados das comunidades de Framingham e Gottenburgo²⁴, sugerem que os triglicérides contribuem como fator de risco somente pela sua associação com o colesterol, com os níveis de açúcar do sangue e com as lipoproteínas de baixa densidade. Parece pequena a contribuição isolada dos triglicérides na determinação da aterosclerose, principalmente em relação à cardiopatia isquêmica²⁵. Já em relação ao colesterol, como vimos, os seus dois componentes (LDL e HDL) parecem ter efeitos opostos, sendo o LDL positivamente relacionado com a ocorrência da aterosclerose, enquanto o HDL está inversamente associado com a incidência da aterosclerose.

O efeito do probucol sobre as lipoproteínas de baixa densidade (HDL) foi estudado^{26,27}, não parecendo haver modificações dos níveis dessa fração lipoprotéica.

Um efeito marcante do probucol tem sido relatado em relação à capacidade do medicamento de reduzir o tamanho do xantelasma. Harris e col.²³ têm chamado a atenção para esse efeito do medicamento, observando em alguns pacientes, o desaparecimento completo das lesões. Nenhum dos nossos pacientes apresentavam xantelasmas e, portanto, esse efeito não pôde ser observado em nosso estudo. Outro aspecto interessante diz respeito à seletividade de ação do probucol quanto ao tipo de dislipidemia, segundo a classificação de Fredrickson²⁸.

Nos estudos de Harris²³, por exemplo, ficou demonstrado o efeito do medicamento sobre os tipos II e III, enquanto praticamente nenhum efeito foi observado nos tipos IV e V. Os bons resultados que obtivemos se devem certamente à predominância dos tipos II e III nos pacientes que examinamos.

Alguns estudos têm procurado comparar os efeitos do probucol com outros medicamentos indicados para o tratamento das dislipemias. Davignon²⁹, em 1974, fez comparação direta do probucol (1 g/dia) com o clofibrato (2 g/dia). Após 38 semanas de emprego do probucol, foi observada redução de 17% dos níveis de colesterol, comparado com 12% com o emprego do clofibrato durante 76 semanas. A concentração média dos triglicérides aumentou ligeiramente durante o uso do probucol, mas foi reduzida em cerca de 20% durante o emprego do clofibrato.

Em relação ao efeito do probucol comparado às dietas, no tratamento das hiperlipidemias, os resultados têm sido inconstantes. Brown³⁰, da Cleveland Clinic Foundation, não observou efeito adicional do probucol em relação às dietas nos tipos I a V de Fredrickson Le-Lorier³¹ observou efeito definido do probucol sobre os níveis de colesterol nos portadores de hipercolesterolemia do tipo II que não haviam respondido adequadamente à dieta. Nos pacien-

tes por nós estudados e, em um grande número relatado na literatura, o probucol mostrou-se eficaz mesmo na vigência da dieta livre^{3,5,20}.

Finalmente, gostaríamos de chamar a atenção para um aspecto importante em relação ao emprego do probucol que diz respeito à segurança na sua utilização no homem. Os estudos realizados por Danowski e col.³² não demonstraram nenhuma modificação significativa nos pacientes em uso de probucol, em relação às enzimas séricas, funções hepática, tireoideana e renal, esteróides plasmáticos e renais, hematimetria e teste de tolerância à glicose em pacientes normais e diabéticos. Em mulheres, tem sido relatada elevação dos níveis de ácido úrico. Eosinofilia transitória e elevação da creatina fosfoquinase têm sido observadas em alguns pacientes²³. Especificamente em relação ao cão, tem sido relatada hipersensibilidade espécie específica à adrenalina induzindo à fibrilação ventricular após a administração subaguda ou crônica do medicamento³³. No homem e em outros animais, entretanto, nenhuma evidência de toxicidade miocárdica tem sido observada, mesmo com o emprego de doses até 10 vezes maiores do que as doses terapêuticas utilizadas habitualmente¹⁸. Nos pacientes portadores de cardiopatia isquêmica que utilizamos neste estudo, embora em pequeno número, nenhum sinal de irritabilidade miocárdica foi registrado em qualquer fase do estudo com o probucol.

Limitações do nosso trabalho - O número relativamente pequeno de pacientes que examinamos, o período de observação e a falta de comparação dos efeitos do probucol com o placebo, possivelmente constituem as principais limitações deste estudo. Contudo, uma série de referências da literatura poderão complementar de certa forma o nosso trabalho. Provavelmente o maior número de pacientes tratados com o probucol e observados no maior espaço de tempo deve-se a Tedeschi e col.³⁴, em Indianápolis, Estados Unidos. Os autores realizaram estudos clínicos envolvendo 1000 pacientes, com supervisão contínua de 450, durante um período de observação de 10 anos. Setenta a 80% dos pacientes acompanhados apresentaram uma redução de 10% ou mais dos níveis de colesterol. A mortalidade total, a mortalidade por doença coronariana e a incidência de infarto não fatal não diferiu do grupo controle tratado com placebo. Em relação à comparação dos efeitos do probucol com o placebo, em estudos cego ou duplo-cego, vale a pena mencionar também o trabalho de LeLorier³¹, em 1977, tornando evidente o efeito hipocolesterolêmico do probucol em relação ao placebo. Entre nós, Quintão e col.²² demonstraram também, em trabalho recente, o efeito nítido do probucol em relação ao placebo.

Summary

The effect of 1g daily dose of probucol in plasma lipids was studied in 17 patients (7 with type IIa and 10 with type IIb, Fredrickson classification) receiving a normal diet, during a period of 12 weeks.

It was observed a statistically significant reduction of the serum cholesterol levels after 4, 8 and 12 weeks of treatment, being this reduction of 22% in the last week.

The triglycerides did not vary significant during the

same period. The drug was well tolerated with no changes in body weight, blood pressure and cardiac rythm.

The effective reduction of cholesterol blood levels in spite of having the patients in a normal diet plus the good tolerance observed, makes probucol an attractive alternative for the long-term treatment of hyperlipemias accompanied of hypercholesterolemia

Referências

1. Barnhart, J. W.; Sfranka, J. A.; McIntosh, D. D. - Hipocholesterolemia effect of 4,48-(isopropylideno) bis (2,6-di-butylphenol) (Probuco). *Am. J. Clin. Nutr.* 11 23: 1229, 1970.
2. Barnhart, J. W.; Rytter, D. J.; Molello, J. A - An overview of the biochemical pharmacology of probucol. *Lipids*, 12: 25, 1977.
3. Davignon, J. - Probuco en el control de las hipercolesterolemias. In *Avances en el control de las hiperlipoproteinemias*. Universidad Autónoma, Madrid, 1977.
4. Heel, R. C.; Brodgen, R. N.; Speight, T. M.; Avery, G. S. - Probuco: a review of its pharmacological properties and therapeutic use patients with hypercholesterolemia. *Drugs*, 15: 409, 1978.
5. Miettinen, T. A. - Mode of action of a new hypercholesterolemia drug (DH 581) in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 15: 163, 1972.
6. Martz, B. L. - The mode and site of action of probucol. *Comunicação pessoal*.
7. Snedecor, G. W.; Cochran, W. G. - *Statistical Methods*. 6 ed. The Iowa State University Press, 1967.
8. Bonini, E. E.; Bonini, S. E. - *Teoria e exercícios de estatística*. Fundação Getúlio Vargas, 1972, São Paulo.
9. W.H.O. Report n.º 5: myocardial infarction community register. *Public Health in Europe*, 1976. Apud Borhani, N.O. - Epidemiology of coronary heart disease. In Amsterdam, E. A.; Wilmore, J. H.; DeMaria, A. N. - *Exercise in Cardiovascular Health and Disease*. Yorke Medical Books, New York, 1977.
10. Astrup, P.; Kjeldsen, K. - Monóxido de carbono, confect of moderate carbon monoxide exposure. *Br. Med. J.* 1: 934, 1972.
11. Astrup, P.; Kjeldsen, K. - Monóxido de carbono, consumo, de tabaco y atherosclerosis. *Clin. Med. Amer.* 50: 323, 1974.
12. Goldstein, J. L.; Brown, S. B. - Atherosclerosis: the low-density lipoprotein receptor hypothesis. *Metabolism*, 26: 1257, 1977.
13. Borhani, N. O. - Epidemiology of coronary heart disease. In Amsterdam, E. A.; Wilmore, J. H.; DeMaria, A. N. - *Exercise in Cardiovascular Health and Disease*. Yorke Medical Books, New York, 1977.
14. Hulley, S. B.; Cohen, R.; Widdowson, G. - Plasma high-density lipoprotein cholesterol level. *JAMA*, 238: 2269, 1977.
15. Oscai, L. B.; Patterson, J. A.; Board, D. L.; Rothermel, B. L. - Normalization of serum triglycerides and lipoprotein electrophoretic patterns by exercise. *Am. J. Cardiol.* 30: 775, 1972.
16. Shepard, R. J. - Cardiac rehabilitation in prospect. In Pollock, M. L.; Schmidt, D. H. - *Heart Disease and Rehabilitation*. Houghton Mifflin Professional Publishers, Boston, 1979.
17. Oliver, M. F.; Heady, J. A.; Morris, J. N.; Cooper, J. - A cooperative trial in primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate. *Br. Heart J.* 40: 1069, 1978.
18. Molello, J.; Barnard, S.; Lebeau, J. - Résultats d'expériences sur le probucol et étude comparative de la morphologie du foi de rats ayant reçu du probucol, du fénofibrate ou du clofibrate. *Méd. Hyg.* 37: 3630, 1979.
19. Amsterdam, E. A.; Uges, J. L.; DeMaria, A. N.; Zelis, O. consumption in the evaluation of mechanisms and therapy of angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 33: 737, 1974.
20. Parsons, W. B. - Effect of probucol in hyperlipidemic patients during two years of administration. *Am. Heart J.* 96: 213, 1978.
21. Colmore, J. - DH 581: a new cholesterol lowering agent. Presented at American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics Meeting. Atlantic City, New Jersey, 1969.
22. Quintão, E. R.; Maranhão, R. C. - Ação do probucol no controle da hipercolesterolemia. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 331, 1980.
23. Harris, R. S.; Gilmore, 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. *Am. Ger. Soc.* 31: 167, 1974.
24. Kannel, W. B. - Cardiovascular disease: a multifactorial problem (insights from the Framingham study). In Pollock, M. L.; Schmidt, D. H. - *Heart Disease and Rehabilitation*. Houghton Mifflin Professional, Boston, 1979.
 25. Hulley, S. B.; Rosenman, R. H.; Bawol, R. D.; Brand, R. J. - Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 302: 1383, 1980.
 26. Lewis, B.; Magill, P.; Whiting, C.; Hammet, F.; Glick, I.; Miller, N. - Probucol effects on metabolism of low density and high density lipoproteins in moderate hypercholesterolaemia. VII International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. Abstract. Milan, May, 1980.
 27. Mann, J. L.; Jelfs, R.; Cassels, E.; Barker, K.; Simpson, H. C. R.; Carter, R. C. - Probucol in patients resistant to the lipid lowering effects of cholestyramine. *Lancet*, 1: 450, 1981.
 28. Fredrickson, D. S.; Levy, R. I.; Lees, R. S. - Fat transport in lipoproteins: an integrated approach to mechanisms and disorder. *N. Engl. J. Med.* 276: 32, 1967.
 29. Davignon, J. - Clofibrate and DH 581 in long-term treatment of primary hypercholesterolemia. Proceedings of the Third International Symposium on Atherosclerosis. Est. Brelin, Spring-Verlag, 1974.
 30. Brown, H. B.; Wolfe, V. G. - The additive effect of probucol on diet in hyperlipidemia. *Clin. Ther.* 16: 44, 1974.
 31. LeLorier, J.; DuBreuil-Quidoz, S.; Lussier-Cacan, S.; Huang, Y. S.; Davignon, J. - Diet and probucol in lowering cholesterol concentrations. *Arch. Ital. Med.* 137: 1429, 1977.
 32. Danowski, T. S.; Vester, J. W.; Sunder, J. H.; Gonzalez, A. R.; Khurana, R. C.; Jug, Y. - Endocrine and metabolic indices during administration of a lipophilic bis-phenol, probucol. *Clin. Pharm. Ther.* 12: 929, 1971.
 33. Marshall, F. N.; Lewis, J. E. - Sensitisation to epinephrine-induced ventricular fibrillation produced by probucol in dogs. *Toxicol. Appl. Pharm.* 24: 594, 1973.
 34. Tedeshi, R.; Taylor, H.; Martz, E. - Essai clinique concernant la sécurité et l'action hypocholestérolémiante du probucol. *Méd. Hyg.* 37: 3637, 1979.