

Marcelo Chiara Bertolami *
Vinicio Bertolami *

EFEITO DO PROBUCOL SOBRE AS LIPOPROTEÍNAS DE BAIXA DENSIDADE EM PACIENTES RESISTENTES À DIETOTERAPIA

A fim de verificar a ação do probucol sobre as lipoproteínas de baixa densidade determinadas pela ultracentrifugação e sobre o colesterol e triglicérides dosados quimicamente, submetemos 17 pacientes com hiperlipidemia primária, resistentes à dietoterapia, ao uso desse medicamento durante 90 dias (mantendo a dieta).

Após 90 dias houve: 1) redução significativa das Sf 0-20 de 10,4%; 2) redução significativa das Sf 20-400 de 24,9%; 3) redução significativa da colesterolemia de 33,3%; 4) variação não significativa da trigliceridemia.

Antes de iniciar o medicamento, 12 pacientes, mantendo a dieta, tomaram placebo durante 90 dias. Nesse período não houve variação significativa das Sf 0-20 e Sf 20-400, nem dos níveis de colesterol e triglicérides.

Nas duas fases do estudo, o peso dos pacientes permaneceu estável. Os pacientes foram submetidos também a: exames bioquímicos, radiológico de tórax e eletrocardiográfico que, repetidos a cada 30 dias, não mostraram alterações significativas.

Não houve efeitos colaterais de importância com o medicamento.

Em conclusão, o probucol mostrou-se uma boa opção na terapêutica das hiperlipidemias primárias.

Em pacientes portadores de hiperlipidemia, é hoje aceito universalmente que a dieta orientada deva ser a etapa inicial da correção dessa perturbação metabólica.

Nos casos em que a dietoterapia não conduzir a valores de lipoproteínas considerados satisfatórios na clínica, mantida aquela, a terapêutica medicamentosa é recomendada. Nesse sentido, poucos são os medicamentos à disposição e, além disso, efeitos colaterais podem restringir ou contra-indicar o seu uso.

O probucol (4-4'-(isopropilideno)ditio) bis (2,6 di-*t*-butilfenol), de acordo com a literatura, constitui droga de utilidade, pela ação satisfatória sobre os níveis plasmáticos de colesterol, sem efeitos colaterais de importância¹⁻²⁷.

Com a finalidade de verificar a ação do probucol sobre as hiperlipidemias primárias resistentes à dietoterapia, empreendemos o presente trabalho, estudando as lipoproteínas séricas de baixa densidade pela ultracentrifugação e o colesterol e triglicérides séricos dosados quimicamente

MATERIAL E MÉTODOS

Selecionamos 17 pacientes portadores de hiperlipidemias primárias, sendo 10 do sexo feminino e

7 do sexo masculino, com idades variando de 36 a 73 anos (média = 58 anos). No material foi incluída uma paciente de 73 anos. Habitualmente nosso procedimento é ministrar medicação hipolipemiante apenas até cerca de 65 anos. Esse caso, biologicamente tem idade bem inferior à real, e por isso foi incluído.

Desses pacientes, 6 eram portadores de hipertensão arterial, 4 apenas dislipidêmicos e 7 apresentavam coronariopatia aterosclerótica (sendo 1 com infarto do miocárdio antigo, 3 anginosos e 3 submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. Todos estavam em situação clínica estável e nenhum deles era portador de arritmia cardíaca.

Os hipertensos estavam em uso habitual de diuréticos, enquanto que os demais não utilizavam qualquer medicamento com possível ação sobre seus níveis lipídicos.

Em nenhum dos casos havia insuficiência cardíaca ou renal, hepatopatia, pneumopatia, diabetes ou outras moléstias debilitantes.

Todos os pacientes estavam apenas com dieta, sem qualquer medicação hipolipemiante há pelo menos 6 meses.

* Médicos do Setor de Lipoproteínas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia do Estado de São Paulo.

Pela classificação de Fredrickson, baseada nos valores de ultracentrifugação, 8 pacientes foram considerados do tipo IIa, 8 do tipo IIb e 1 do tipo IV (classificação feita sob efeito da dieta e antes do início do medicamento). Todos os pacientes do tipo IIa e IIb tinham níveis plasmáticos de colesterol acima de 270 mg%.

A fim de verificarmos se, em dieta domiciliar, não ocorreriam variações tão grandes dos valores lipídicos que invalidariam as conclusões, mantivemos 12 pacientes, antes do estudo, com placebo durante 90 dias, além das restrições dietéticas individualizadas para seu tipo de dislipidemia. Neles, foram feitas determinações lipídicas de 30 em 30 dias, bem como controle de peso corpóreo.

Terminado o período de placebo nos 12 pacientes, incluímos no grupo outros 5, também resistentes à dietoterapia. Esses também tiveram seus níveis lipídicos controlados mensalmente durante 90 dias anteriormente ao início do medicamento.

Após essa primeira fase, iniciamos o estudo com probucol nos 17 pacientes.

Fizemos determinações dos níveis sanguíneos de: 1) colesterol e triglicérides por método químico; 2) lipoproteínas séricas de baixa densidade pela ultracentrifugação (método de De Lalla e Gofman²⁸). As lipoproteínas foram divididas pela ultracentrifugação em Sf 0-20 e Sf 20-400; 3) glicose; 4) ácido úrico; 5) uréia; 6) creatinina; 7) tempo e 8) atividade de protrombina; 9) transaminases glutâmico oxaloacética e pirúvica. Realizamos exame hematológico completo e exame de urina tipo I.

Todas as determinações acima mencionadas sempre foram feitas após jejum de 12 horas e na mesma amostra de sangue colhida de cada paciente.

Concomitantemente, procedemos aos exames clínico, eletrocardiográfico e radiológico de tórax em todos os pacientes.

Iniciado o medicamento na dose diária de 1 g (2 comprimidos de 250 mg após o café da manhã e 2 após o jantar), repetimos os procedimentos e determinações acima referidos aos 30, 60 e 90 dias, assim como fizemos minucioso interrogatório sobre possíveis efeitos colaterais.

Durante todo o estudo, orientamos os pacientes para que mantivessem a dieta restritiva que já vinham utilizando anteriormente.

RESULTADOS

As médias, os desvios-padrão das médias, as variações percentuais, as probabilidades e a significância estatística dos resultados obtidos nos 12 pacientes durante a fase de placebo encontram-se no quadro I.

No período placebo, não houve variação estatisticamente significativa do peso e não houve variação significativa das Sf 0-20, das Sf 20-400, bem como da colesterolemia e da trigliceridemia.

As médias, os desvios-padrão das médias, as variações percentuais, as probabilidades e a significância estatística dos resultados obtidos nos 17

pacientes durante a fase de probucol encontram-se no quadro II.

No período medicamentoso, não houve variação significativa do peso obtido mês a mês e, após 90 dias, houve diminuição significativa: 1) das Sf 0-20 (10,4%); 2) das Sf 20-400 (24,9%); 3) da colesterolemia (33,3%). A diminuição da trigliceridemia de 10,4% não foi significativa.

Não observamos modificações de importância em relação às outras variáveis estudadas.

QUADRO I - Médias e seus desvios-padrão, variações percentuais das diferentes variáveis estudadas no período placebo.

Variáveis		Valor			
		inicial	30 dias	60 dias	90 dias
Sf 0-20	X	697,8	691,1	659,5	713,3
	SE	42,06	36,56	37,35	47,40
	Dif				+2,2%
	P		>0,05	>0,05	>0,05
Sf 20-400	X	238,0	243,9	247,9	240~5
	SE	41,13	33,01	33,54	36,18
	Dif		+2,5%	+4,2%	+1,1%
	P		>0,05	>0,05	>0,05
Colesterolemia SE	X	337,3	344,2	344,8	322j
	SE	16,64	22,68	22,10	22,54
	Dif		+2,0%	+2,2%	-4,4%
	P		>0,05	>0,05	>0,05
Trigliceridemia SE	X	160,3	168,3	163,5	148,0
	SE	15,09	19,38	16,56	11,16
	Dif		+5,0%	+2,0%	-7,7%
	P		>0,05	>0,05	>0,05
Peso corpóreo	X	63,2	62,5	62,4	62,6
	SE	2,52	2,37	2,40	2,48
	Dif		-1,1%	-1,3%	0,9%
	P		>0,05	>0,05	>0,05

SE = média; SE = desvio padrão da média; Dif = variação percentual; P = probabilidades (> 0,05 = não significante).

QUADRO II - Médias e um desvios-padrão, variações percentuais das diferentes variáveis estudadas no período medicamentoso.

Variáveis		Valor			
		inicial	30 dias	60 dias	90 dias
Sf 0-20	X	655,9	714,5	663,4	640,1
	SE	40,59	47,71	36,20	41X
	Dif		-8,2%	-7,2%	-10,4%
	P		<0,05	>0,05	<0,001
Sf 20-400	X	210,4	162,8	175,2	rs8,i
	SE	32,55	31,58	29,64	28,38
	Dif		-22,6%	-16,7%	-24,9%
	P		<0,05	>0,05	<0,05
Colesterolemia	X	351,6	282,7	264,7	234,5
	SE	16,30	14,75	13,60	11,18
	Dif		-19,6%	-24,7%	-33,3%
	P		<0,001	<0,001	<0,001
Trigliceridemia	X	169,4	142,7	143,5	151,8
	SE	18,27	13,88	12,56	18,86
	Dif		-15,8%	-15,3%	-10,4%
	P		<0,05	>0,05	>0,05
Peso corpóreo	X	63,9	64,1	64,4	64,1
	SE	2,04	1,94	1,98	2,02
	Dif		+0,3%	+0,8%	+0,3%
	P		>0,05	>0,05	>0,05

X = média; SE = desvio padrão da média; Dif = variação percentual; P = probabilidades (> 0,05 = não significante, < 0,05 = significante, < 0,001 = altissimamente significante).

Não ocorreram alterações na morfologia dos complexos eletrocardiográficos e do ritmo cardíaco.

No exame clínico, somente um paciente apresentou hepatomegalia. (observada no 3.º mês após o início do probucol), não dependente

do aparecimento de insuficiência cardíaca ou de outra doença diagnosticada clinicamente. Seus exames laboratoriais (transaminases glutâmico oxaloacética e pirúvica, tempo e atividade de protrombina) não mostraram qualquer alteração. Esse paciente referiu, nessa ocasião, mal-estar geral, desconforto epigástrico e diarreia.

Em relação aos efeitos paralelos, apenas 2 pacientes apresentaram alterações do hábito intestinal, sendo um com fezes amolecidas e outro com obstipação intestinal discreta, que persistiram durante todo o período de tratamento, não impedindo a continuidade da medicação.

COMENTÁRIOS

A manutenção rigorosa das dietas domiciliares tem sido muito discutida. Será que pacientes em dieta domiciliar não teriam tão grandes variações de seus níveis lipídicos que invalidariam um possível efeito medicamentoso?

Procurando verificar tal possibilidade, fizemos em 12 pacientes um período de observação de 90 dias com placebo e dieta. Verificamos que, durante esse tempo, não houve variação com significado estatístico das médias dos valores lipídicos obtidos mensalmente (o mesmo ocorre observando-se os casos individualmente).

Com esse cuidado, podemos dizer que os resultados obtidos na outra fase da experimentação, com o uso do probucol, deveu-se exclusivamente à ação do medicamento, uma vez que a dieta foi mantida inalterada.

A média da redução dos níveis sanguíneos de colesterol assinalada na literatura é de cerca de 21%. No nosso material, a baixa foi de 33,3%. É possível que a explicação para essa ação mais acentuada por nós observada, resida no fato de que, em geral, em experiências de outros autores, parece não ter havido tanta preocupação com a dieta executada pelo paciente durante o período de observação. Talvez os pacientes sabendo que estariam em uso de um medicamento que diminuiria os níveis de colesterol, passassem a não evitar ou mesmo abusar de alimentos ricos em colesterol e gorduras saturadas, o que no final resultaria em menor efeito do medicamento.

Foi justamente para evitar tal possibilidade, que utilizamos o produto em hipercolesterolêmicos que mantinham dieta sem normalização de seus níveis lipídicos. É nossa orientação somente prescrever medicamentos quando a dieta por si só não é suficiente para a obtenção do resultado almejado.

Outro aspecto que valeria comentar seria o tipo de ação apresentada pelo medicamento sobre as lipoproteínas estudadas pela ultracentrifugação. Seria de se esperar que o efeito maior se fizesse sobre as Sf 0-20, uma vez que são elas as classes mais ricas em colesterol. Entretanto, o que ocorreu foi um efeito mais acentuado sobre as lipoproteínas das classes Sf 20-400, mais ricas em triglicérides. Não sabemos explicar o fato, é provável que se deva ao mecanismo de ação da droga.

Quando dosamos o colesterol por método químico extrativo, não conhecemos de que classes de partículas esse colesterol é extraído. Embora proporcionalmente, as partículas das classes Sf 20-400 não sejam as mais ricas em colesterol, possivelmente seja sobre esse colesterol que a ação do produto tenha seu efeito mais evidente.

Não encontramos na literatura por nós consultada nenhum trabalho estudando a ação do probucol sobre as lipoproteínas por ultracentrifugação. O que cabe salientar é que o efeito mais intenso sobre as classes Sf 20-400 do que sobre as Sf 0-20 ocorreu praticamente em todos os casos.

É fato de observação corrente que medicamentos que agem sobre as lipoproteínas das classes Sf 20-400 de modo preferencial, como por exemplo o clofibrate, o ácido nicotínico e a oxandrolona, podem, em alguns casos, ao mesmo tempo em que diminuem as Sf 20-400, elevar as Sf 0-20. Tal efeito traz como resultado uma baixa dos triglicérides e elevação do colesterol. Com o probucol porém, tal ocorrência não foi observada em nenhum caso, embora tenha havido, como já salientamos, uma baixa das Sf 20-400 mais acentuada, não houve elevação das Sf 0-20 e sempre resultando na diminuição do colesterol determinado quimicamente.

Quando organizamos o esquema de exames a serem realizados nos pacientes do estudo, incluímos também o lipidograma eletroforético. Realizamos essa análise ao iniciarmos o medicamento, aos 30 e aos 60 dias, porém, por não termos conseguido os kits necessários na colheita dos 90 dias, não pudemos observar os resultados da eletroforese nessa ocasião. Por essa razão, deixamos de lado no tratamento estatístico esses dados mas, aqui nos comentários, gostaríamos de referir que obtivemos, sob a ação do medicamento após 60 dias, uma diminuição das frações pré-beta de 3,1% (não significativa), beta de 11,8% (altamente significativa) e alfa de 19,5% (altíssimamente significativa). Em nenhum caso houve elevação das alfalipoproteínas sob a ação do medicamento.

É interessante observar que sob a ação do probucol, já notamos, logo no 1.º mês, diminuição dos níveis lipídicos obtidos tanto por dosagem química, como pela eletroforese e pela ultracentrifugação, com o efeito acentuando-se até o 3.º mês.

Analisando individualmente os resultados, classificamos como ação ótima do probucol, a diminuição da colesterolemia de 30% ou maior, ação boa a diminuição entre 20% e 30% e ação regular a diminuição menor que 20% após 90 dias do uso do medicamento.

Obtivemos, dos 17 pacientes que fizeram uso do medicamento, 10 com resposta considerada ótima, com média de diminuição do colesterol de 40,05%. Outros 5 pacientes tiveram boa resposta ao medicamento, com média de diminuição da colesterolemia de 25,72% e 2 pacientes com resposta regular, cuja média de redução da colesterolemia foi de 13,8%.

Analisando individualmente a diminuição das taxas de colesterol em 10 casos, com o uso do produto, chegou-se a valores ditos normais (250 mg%); em outros 6, a baixa do co-

lesterol, embora tivesse ocorrido, não chegou a valores normais. No paciente do tipo IV, a baixa do colesterol foi considerável, mas já partiu de valor abaixo do normal, enquanto os triglicérides permaneceram praticamente inalterados.

Cabe salientar que a ação mais ou menos intensa do probucol não dependeu dos valores iniciais do colesterol, parecendo haver mais uma resposta individual à droga, não relacionada com o nível lipídico.

Nenhum dos nossos pacientes apresentou elevação exagerada nem queda exagerada dos triglicérides sob a ação do probucol, como é descrito em alguns trabalhos da literatura^{5,11,18,21,22}.

Se considerarmos a ação do probucol perante cada tipo de dislipidemia da classificação de Fredrickson, não observamos diferenças quanto à resposta de cada tipo, aparecendo respostas ótimas em 3 pacientes do tipo IIa, 1 do tipo IV e 6 do tipo IIb; respostas boas em 4 do tipo IIa e 1 do tipo IIb e regular em 1 tipo IIa e 1 tipo IIb.

Não observamos qualquer alteração dos resultados do tempo de protrombina com o uso do probucol nem mesmo em um paciente que usava anticoagulante oral (phenprocoumarol).

Nos 17 pacientes do grupo, não houve aparecimento de arritmias no controle clínico e eletrocardiográfico, com o uso do probucol. A literatura do produto cita o aparecimento, em trabalhos experimentais²⁹ de fibrilação ventricular em cachorros submetidos a tratamento com doses habituais do medicamento, bem como em macacos, com doses bem acima das habituais. Porém, em observações em outros animais e em humanos, o fato não se repetiu.

A observação dos traçados eletrocardiográficos nos pacientes por nós acompanhados não mostrou o aparecimento de extra-sístolia. Entretanto, devemos salientar que nos nossos casos não havia, anteriormente ao estudo, nenhum paciente com arritmia.

Davignon e Leloir³⁰ não observaram, após 12 semanas de uso diário de probucol, alterações do intervalo QTc.

Após terminado o período de 90 dias do uso do probucol, mantivemos os pacientes apenas em dieta, sem o uso de qualquer medicação hipolipemiante. Decorridos 60 dias do término do medicamento, fizemos nova colheita de sangue em 16 pacientes, nos quais pudemos observar que os níveis de colesterol plasmático permaneceram abaixo dos valores habituais, na maioria dos casos.

Esse achado vem de encontro a estudos que demonstram ação residual do probucol após a suspensão do seu uso, provavelmente devida ao acúmulo em tecido adiposo, com posterior liberação lenta da droga para a circulação¹¹.

Em conclusão, baseados no material apresentado, consideramos o probucol como boa opção para a terapêutica das hiperlipidemias primárias resistentes à dietoterapia, por sua ação sobre as lipoproteínas de baixa densidade estudadas pela ultracentrifugação, bem como

sobre a colesterolemia, com boa tolerabilidade, praticamente sem efeitos tóxicos.

SUMMARY

In order to study the activity of probucol on low density lipoproteins (determined by ultracentrifugation) and on the cholesterol and triglycerides (determined by chemical assay), 17 patients with primary hyperlipidemia non responsive to diet were treated with probucol during 90 days (dietary control was maintained).

After 90 days the authors observed: 1) significant decrease (10.4%) in the Sf 0-20; 2) significant decrease (24.9%) in the Sf 20-400; 3) significant decrease of cholesterolemia (33.3%); and 4) non-significant variation of triglyceridemia. Before probucol, 12 patients under dietary treatment received placebo for 90 days. No significant variations of Sf 0-20 and Sf 20-400, cholesterol or triglycerides were detected.

In both phases the weight of the patients remained constant. The patients were submitted to biochemical testing, chest X ray and ECG, which were repeated at 30 day intervals and did not show significant variations. No major side effects were observed with this drug.

The authors concluded that probucol is a good therapeutical tool for treating primary hyperlipidemia.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Adolfo A. Cesar Finatti pela análise estatística efetuada. Ao grupo do laboratório de lipoproteínas do Instituto Dante Pazzanese pelas análises realizadas. Aos Laboratórios Lepetit S/A pelo fornecimento do placebo e do medicamento para os estudos.

REFERÊNCIAS

- Anderson, J. L.; Schroeder, J. S. - Effects of probucol on hyperlipidemic patients with cardiac allografts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1: 353, 1979.
- Beaumont, V.; Buxtorf, J. C.; Jacotot, B.; Beaumont, J. J. - Etude à court et long terme du probucol dans le traitement des hyperlipoprotéinémies du type II. *Med. Hyg.* 37: 3653, 1979.
- Cunha, G. P.; Cunha, C. L. P. - O probucol no tratamento da hipercolesterolemia. *Arq. Bras. Cardiol.* 37: 63, 1981.
- Danowski, T. S.; Vester, J. W.; Sunder, J. H.; Gonzalez, A. R.; Khurana, R. C.; Jung, Y. - Endocrine and metabolic indices during administration of a lipophilic bis-phenol, probucol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 12: 929, 1971.
- Drake, J. W.; Bradford, R. H.; McDearmon, M. & Furman, R. H. - The effect of (4,4'-(isopropylidenedithio) bis (2,6-di-t-butylphenol) (DH 581) on serum lipids and lipoproteins in human subjects. *Metabolism*, 18: 916, 1969.
- Fredrickson, D. S. - Probucoel en el control de las hipercolesterolemias. In: - *Advances en el control de las hiperlipoproteinemias. Unidad Metabolica Madrid 1977.* p. 119.
- Gennes, J. L.; Truffert, J. - Étude comparative de l'efficacité et de la tolérance du probucol et du clofibrate. *Méd. Hyg.* 37: 3646, 1979.
- Giannini, S. D.; Forti, N.; Ziliotto, E. E. - Avaliação da atividade do probucol sobre lípidos sanguíneos. *Arq. Bras. Cardiol.* 36: 139, 1981.
- 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) (DH581) in the management of hypercholesterolemia. *J. Am. Ger. Soc.* 22: 167, 1974.
- Heel, R. C.; Brodgen, R. N.; Speight, T. M.; Avery, G. S. - Probucoel: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with hypercholesterolaemia. *Drugs*, 15: 409, 1978.

11. Kritchevsky, D. - Pharmacologie du probucol. *Med. Hyg.* 37: 3622, 1979.
12. LeLorier, J.; Quidoz, S.; Cacan, S.; Huang, Y. S.; Davignon, J. - Efeitos aditivos da dieta e do probucol sobre os níveis de colesterol de pacientes com hiperlipoproteinemia tipo II. *Arch. Intern. Med.* 137: 1429, 1977.
13. Magill, P.; Whiting, C.; Harmmet, F.; Click, I.; Miller, N.; Lewis, B. - Probuco effects on metabolism of low density and high density lipoproteins in moderate hypercholesterolaemia. In VII International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism: Abstract Book. Milan, 1980.
14. Mann, J. I.; Jelfs, R.; Cassels, E.; Barker, K.; Simpson, H. C. R.; Carter, R. C. - Probuco in patients resistant to the lipid-lowering effects of cholestyramine. *Lancet*, 1: 450, 1981.
15. Martz, B. L. - The mode and site of action of probucol. Dow Chemical Indianapolis, 1979.
16. Martz, B. L. - Drug management of hypercholesterolemia. *Am. Heart J.* 97: 389, 1979.
17. McCaughan, D. - Usage prolongé du probucol dans l'hypercholestérolémie. *Méd. Hyg.* 37: 3657, 1979.
18. Miettinen, T. A. - Mode of action of a new hypocholesteremic drug (DH 581) in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 15: 163, 1972.
19. Molello, J.; Barnard, S.; LeBeau, J. - Résultats d'expériences sur le probucol et étude comparative de la morphologie du foie de rats ayant reçu du probucol, du fénofibrate ou du clofibrate. *Med. Hyg.* 37: 3630, 1979.
20. Mordasini, R.; Keller, M.; Riesen, W. F. - Les lipoprotéines sériques et les apoprotéines majeures (B, A1 et A2) chez les patients avec hypercholestérolémie primaire traités par le probucol. *Med. Hyg.* 37: 3649, 1979.
21. Nash, D. T. - Probuco: a new cholesterol lowering drug. *J. Med.* 6: 305, 1975.
22. Nash, D. T. - Safety and efficacy of probucol during one year of administration. *J. Clin. Pharmacol.* 14: 470, 1974.
23. Oliveira, J. M. de - Probuco e hipercolesterolemia. *Ars Curandi Cardiol.* 3: 1981.
24. Parsons, W. B. - Effect of probucol in hyperlipidemic patients during two years of administration. *Am. Heart J.* 96: 213, 1978.
25. Polachek, A. A.; Katz, H. M.; Sack, J.; Selig, J.; Littman, M. L. - Probuco in the long-term treatment of hypercholesterolaemia. *Cur. Med. Res. Op.* 1: 323, 1973.
26. Quintão, E. C. R.; Maranhão, R. C. - Ação do probucol no controle da hipercolesterolemia. *Arq. Brasil. Cardiol.* 34: 331, 1980.
27. Salel, A. F. - Probuco: a new cholesterol-lowering drug effective in patients with type II hyperlipoproteinemia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 20: 690, 1976.
28. De Lalla, O.; Gofman, J. M. - Ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins. In Glick, D. - *Methods of Biochemical Analysis*. Interscience, New York, 1954. p. 459.
29. Molello, J. A.; Gerbig, C. G.; Robinson, V. B. - Toxicity of (4,4-isopropylidenedithio) bis (2,6-di-t-butylphenol), probucol, in mice, rats, dogs and monkey: demonstration of a species-specific phenomenon. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 24: 590, 1973.
30. Davignon, J.; LeLorier, J. - Experience with probucol in the treatment of hypercholesterolemia. *Anais do VII Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism*. Milan, 1980.