

Renato de Oliveira Santos *
Yukio Moriguchi **

AÇÃO DO PROBUCOL SOBRE OS LÍPIDES SANGÜÍNEOS

O probucol (4,4'-(isopropilideneditio) bis (2,6-di-t-butilfenol) foi administrado na dose de 1g por dia, a 17 pacientes com hipercolesterolemia primária, por um período de 2 meses. Ocorreu uma diminuição da colesterolemia de 25% e 16% no 1º e 2º mês de tratamento, respectivamente.

Os níveis do HDL-colesterol diminuíram continuamente de $64,10 \pm 13,34$ mg/dl no período de controle para $63,40 \pm 12,65$ mg/dl no 1º mês e para $60,20 \pm 10,39$ mg/dl no 2º mês, embora essa queda não seja estatisticamente significativa.

O probucol não diminuiu significativamente os níveis dos triglicerídeos sangüíneos.

Apenas um paciente apresentou distúrbios gastrintestinais, o que o levou a suspender o tratamento.

Na gênese da aterosclerose, doença multifatorial, estão envolvidos diferentes fatores, destacando-se a hipercolesterolemia, a hipertensão arterial e o tabagismo. O colesterol plasmático em jejum representa o somatório do colesterol plasmático encontrado nas diversas frações lipoprotéicas, quais, sejam o VLDL, o LDL, e o HDL. Sendo a hipercolesterolemia um importante fator de risco¹, o LDL-colesterol aterogênico² e o HDL-colesterol, antiaterogênico³ e, havendo a possibilidade regressão da aterosclerose^{4,5}, todo um esforço se faz necessário para controlar os níveis da colesterolemia e do colesterol nas diferentes frações lipoprotéicas.

Sob esse aspecto, o probucol (4,4'-(isopropilideneditio) bis (2,6,di-t-butilfenol) destaca-se, pois apresenta ação hipocolesteremiante e poucos efeitos colaterais. O seu mecanismo de ação é desconhecido, mas possivelmente atue inibindo, a formação da lipoproteínas e/ou diminua o transporte de colesterol da mucosa intestinal⁶⁻⁸. Além disso, não modifica de maneira significativa a incorporação de mevalonato ao colesterol⁷, nem aumenta os níveis de 7-deidrocolesterol ou de desmosterol em pacientes com hiperlipoproteinemia tipo II⁹, indicando que não influencia os estágios finais da biossíntese de colesterol⁶.

No presente trabalho, procuramos estudar a ação do probucol sobre a colesterolemia e níveis de HDL-colesterol

de pacientes hipercolesterolêmicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 17 pacientes clinicamente estáveis, sem manifestações clínicas da aterosclerose, portadores de hipercolesterol sérico acima de 250 mg/dl. Participaram 5 homens e 12 mulheres, com idade que variava de 45 a 71 anos. Todos eram de nível ambulatorial, estavam sob dieta livre e não faziam uso de quaisquer drogas hipolipemiantes.

O probucol foi administrado na dose de 1g por dia, sendo 2 comprimidos de 250 após o café da manhã e 2 comprimidos após o jantar.

O trabalho consistiu de um período de controle e um período de tratamento. No período de controle foram determinadas as concentração sangüíneas do colesterol, triglicerídeos e HDL-colesterol na 2ª e 1ª semana que antecederam o período de tratamento. Nesse último foram dosados as mesmas frações lipídicas a cada 4 semanas após o início da administração da droga. As taxas plasmáticas de HDL colesterol foram determinadas em 11 pacientes.

Os níveis sangüíneos de colesterol, total e de triglicerídeos foram determinados usando o Technicon Auto Analyser II¹⁰ e o HDL-colesterol por precipitação com heparina-manganês¹¹.

* Professor-Assistente de Geriatria da Faculdade de Medicina. Laboratório de Pesquisa do Instituto de Geriatria da PUCRS.

** Professor-Titular de Geriatria da Faculdade de Medicina. Diretor de Geriatria da PUCRS.

O teste "t" de Student para amostras pareadas foi empregado na análise estatística dos resultados obtidos.

RESULTADOS

O valores da colesterolemia e trigliceridemia estão representados na tabela I. No período de controle estão demonstrados os valores médios das duas semanas que antecederam o período de tratamento. Ocorreu uma diminuição significativa da colesterolemia, de 307,56 ± 54,40 mg/dl para 232,12 ± 44,82 mg/dl e 258,25 ± 45,56 mg/dl nos 1º e 2º mês, respectivamente. Essa diminuição representou

25% no 1º mês e 16% no 2º mês nos níveis de colesterol sanguíneo. No entanto, a colesterolemia aumentou significativamente (p < 0,05) do 1º para, o 2º mês de tratamento.

Os níveis dos triglicerídeos séricos mostraram discreta diminuição da 4ª para 8ª semana de tratamento, embora não seja estatisticamente significativa.

As taxas de HDL-colesterol diminuíram no 1º e 2º mês de tratamento, sucessivamente. Os níveis eram de 64,10 ± 13,34 mg/dl e passaram para 63,40 ± 12 mg/dl e 60,20 ± 10,39 mg/dl, não sendo estatisticamente significantes essas variações (fig. 1).

Tabela I - Colesterolemia e trigliceridemia nos períodos de controle e medicamentoso.

Pacientes	Período controle		Período medicamentoso			
	Colesterolemia (mg/100 ml)	Triglicerídeos (mg/100 ml)	Colesterolemia (mg/100 ml)		Triglicerídeos (mg/100 ml)	
			1.º	2.º	1.º	2.º
1	293	87	246	214	104	134
2	278	105	246	298	174	167
3	27	109	210	224	144	81
4	261	81	200	261	70	154
5	381	94	268	296	88	101
6	288	190	237	328	147	73
7	412	93	352	324	93	821
8	285	177	262	255	171	180
9	260	122	241	209	137	106
10	303	139	184	166	91	111
11	352	312	208	265	366	231
12	251	383	188	222	327	169
13	281	146	164	244	140	178
14	424	343	267	315	424	554
15	290	153	203	250	115	133
16	265	206	238	261	144	108
X	307,56	170,62	232,12	258,25	170,93	160,12
DP	54,40	95,71	44,82	45,56	105,74	113,71

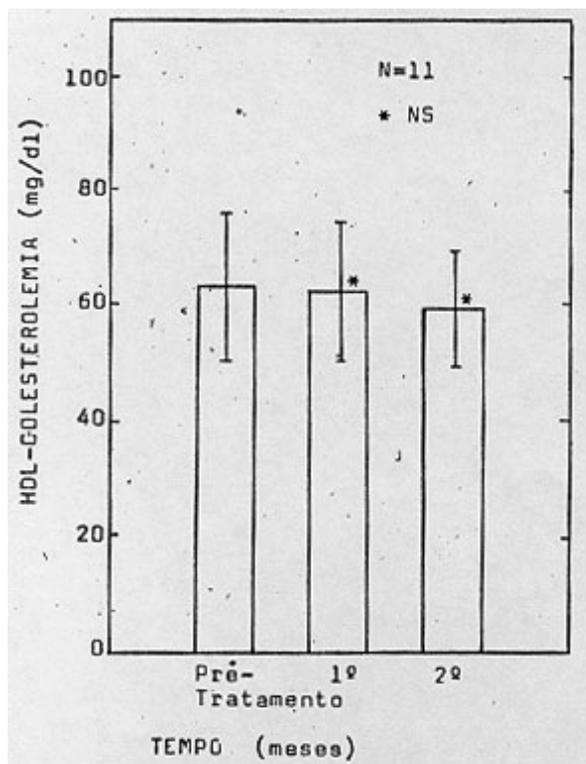


Fig. 1 - Efeito do probucol sobre a HDL-colesterolemia em 11 pacientes hipercolesterolêmicos.

Um paciente abandonou o tratamento por apresentar distúrbios gastrintestinais.

DISCUSSÃO

Segundo a literatura, o probucol reduziu a colesterolemia de 10% a 26%¹²⁻¹⁶. Em nosso trabalho, encontramos uma diminuição de 25% no mês e de 16% no 2º mês de tratamento, sendo que a menor redução no 2º mês talvez represente uma redistribuição do "pool" de colesterol do organismo. Essa flutuação da colesterolemia também pode ser observada nos resultados dos trabalhos de Quintão e Col.¹³, Giannini e col.¹⁶ e Nash¹⁴. Contudo, esse aumento do colesterol sérico não se aproxima dos valores iniciais, ocorrendo em seguida uma diminuição com manutenção dos níveis inferiores adquiridos, conforme pode ser observado em tratamentos a longo prazo^{14,17}. Como os níveis da HDL-colesterolemia diminuem continuamente, esse aumento da colesterolemia deve refletir aumento do LDL-colesterol. Uma modificação no "pool" do LDL-colesterol sob a ação do probucol foi demonstrada por LeLoirer e col.⁹.

Além das modificações das taxas de colesterol e LDL-colesterol, o probucol diminuiu os níveis do HDL-colesterol. Contudo, os valores do HDL-colesterol mantiveram-se dentro dos limites considerados normais 18. A lipoproteína de alta densidade (HDL) tem duas subfrações que são a HDL₂ (que está subdividida em HDL_{2A} e HDL_{2B}) e a HDL₃. A fração HDL_{2B} é

considerada ser antiaterogênica¹⁹, não tendo sido investigada no presente trabalho. Portanto, estudos posteriores são necessários para se observar o real efeito que o probucol exerce sobre as diferentes subfrações da lipoproteína de alta densidade.

Os níveis dos triglicerídeos plasmáticos não se modificaram durante o 1º mês de tratamento, mas diminuíram discretamente no 2º mês, de forma não significativa.

Durante todo o trabalho, apenas um paciente apresentou distúrbios gastrintestinais, o que o levou a suspender o tratamento.

Portanto, os resultados do presente trabalho confirmam os dados da literatura, pois demonstramos novamente a ação hipocolesterolemiantes do probucol, sua discreta ação sobre a trigliceridemia e a HDL-colesterolemia, associados a raros efeitos colaterais.

SUMMARY

Probucol (4,4'- (isopropylidenedithio) bis (2,6-di-t-butylphenol) was administered to 17 patients with primary hypercholesterolemia, at a dosage of 1g per day during a period of 2 months. Serum cholesterol decreased, 25% and 16% in the first and second months of treatment, respectively.

The HDL-cholesterol levels decreased continuously from 64.10 ± 13.34 mg/dl in the control period to 63.40 ± 12.65 mg/dl during the first month and to 60.20 ± 10.39 mg/dl during the second month. However, the reduction of HDL-cholesterol was not statistically significant.

The drug did not produce a significant decrease in serum triglyceride levels.

Only one patient interrupted the treatment, because of gastrointestinal disturbances.

AGRADECIMENTOS

Expressamos nossos agradecimentos aos Laboratórios Lepetit S/A pelo fornecimento do probucol e pela cooperação recebida durante a execução deste trabalho e a excelente assistência técnica de Alice Trevisol e Gessi Menezes Ramalho.

REFERÊNCIAS

1. Gotto, A. M. - Status report: plasma lipids lipoproteins and coronary artery disease. In Paoletti, R.; Gotto, A. M. (eds) - *Atherosclerosis Reviews*, Vol. 4, Ed. Raven Press, New York, 1979, p. 17.
2. Schettler, G. - Atherosclerosis, the main problem of the industrialized societies. Proceedings of the Fourth International Symposium on Atherosclerosis. Ed. Springer Verlag Berlin Heidelberg 1977 p. XXI.
3. Miller, G. J.; Miller, N. E. - Plasma high density: Lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. *Lancet*, 1:16, 1975.
4. Wissler, R. W. - Current Status of Regression Studies In Paoletti, R.; Gotto, A. M. (eds) *Atherosclerosis Reviews*, Vol. 3. Ed. Raven Press, New York, 1978, p. 213.
5. Malinow, M. R. - Regression of atherosclerosis in humans: Fact or myth? *Circulation*, 64: 1, 1981.
6. Heel, R. C.; Brogden, R. N.; Speight, T. M.; Avery, G. S. - Probucol: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with hypercholesterolemia. *Drugs*, 15: 409, 1978.
7. Miettinen, T. A. - Mode of action of a new hypocholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 15: 163, 1972.
8. Bornhart, J. W.; SeFranka, J. A.; McIntosh, D. D. Hypocholesterolemic effect of 4,4-(Isopropylidenedithio) - bis (2,6-di-t-butylphenol) (Probucol). *Am. J. Clin. Nutr.* 23: 1229, 1970.
9. LeLorier, J., DnBrenvil-Quidoz, S.; Lussier-Cacau, S.; Huang, Y. S.; Davignon, J. - Diet and probucol in lowering cholesterol concentrations. *Arch. Intern. Med.* 137: 1429, 1977.
10. 10. Technicon Methods No. SE 4-0026FC4. (1974) No SE 4-0023FE5 (1975). Technicon Instruments Corporation, Tarrytown, N.Y.
11. Burstin, M.; Samaille, J. - Sur un dosage rapide du cholesterol lié aux α -et, aux β -lipoproteines du serum. *Clin. Chin. Acta*, 5: 609, 1960.
12. Salel, A. F.; Zelis, R.; Sodhi, M. S.; Price, J.; Mason, D. T. - Probucol - A new cholesterol-lowering drug effective in patients with type II hyperlipoproteinemia. *Clin. Pharm. Therap.* 20. 690, 1976.
13. Quintão, E. C. R.; Maranhão, R. C. - Ação do probucol no controle da hipercolesterolemia. *Arq. Bras. Cardiol.* 34. 331. 1980.
14. Nash, D. T. - Safety and efficacy of probucol during one year of administration. *J. Clin. Pharm.* 14: 470, 1974.
15. Cunha, G. P.; Cunha, C. L. P. - O probucol no tratamento da hipercolesterolemia. *Arq. Bras. Cardiol.* 37. 63, 1981.
16. Gianinni, S. D.; Forti, N.; Ziliotto, E. E. - Avaliação da atividade do probucol sobre lípides sanguíneos. *Arq. Bras. Cardiol.* . 36: 139, 1981.
17. Parsons, W. B. - Effect of probucol in hyperlipidemic patients during two years of administration. *Am. Heart J.* 96: 213, 1978.
18. Fredrickson, D. S., Goldstein, J. L., Brown, M. S. -The Familial hyperlipoproteinemias, In Stanbury, J. B.; Wyngaarden, J. B.; Fredrickson, D. S. (eds) -*The Metabolic Basis of Inherited Disease*. Ed- McGraw Hill Book Company, 1978, cap. 30.
19. Nakamura, H. - Conferência pronunciada no Curso de Pós-graduação a Nível de Especialização em Geriatria, Instituto de Geriatria da PUC-RS, 1980.