

PROBUCOL NO TRATAMENTO DAS HIPERLIPIDEMIAS

DAVID FEDER *, ANA LÚCIA LANGER **, EDUARDO ALEXANDRINO SERVOLO MEDEIROS ***,
MÁRCIA LOTTO ***, ORSINE VALENTE ****

A estreita relação entre acidentes vasculares e hiperlipidemias ^{1,2} tem constituído estímulo para a pesquisa de drogas hipolipemiantes, quer como único recurso, quer como auxiliar de medidas dietéticas ^{2,3}.

A gênese do processo aterosclerótico tem sido muito discutida, no entanto, os achados anatomopatológicos, histoquímicos e epidemiológicos não parecem deixar dúvidas sobre a participação do colesterol como elemento básico na formação da placa de ateroma ^{2,4,5}.

A relação colesterol/aterosclerose tem levado a uma série de pesquisas visando reduzir os níveis de colesterol plasmático numa tentativa de impedir ou deter a formação do ateroma ^{6,7}. Esta apresentação versa sobre o emprego do probucol, droga de investigação recente, com ação hipocolesterolêmica demonstrada em animais de experimentação e no homem ⁸.

Utilizaremos, neste trabalho, a classificação das hiperlipidemias propostas por Fredrickson e col. ⁹.

Propriedades químicas e farmacológicas do probucol

O probucol é uma droga não polar, com estrutura química própria, diferente dos produtos disponíveis com a mesma finalidade (fig. 1) ^{10,11}. O probucol é um agente redutor do colesterol plasmático que começou a ser experimentado em 1968 ¹¹ nos Estados Unidos, sendo autorizado para comercialização no início de 1977 ¹².

No homem, o medicamento é bem absorvido por via oral ⁶, porém a administração em dose única leva uma absorção limitada e variável ⁸.

Estudos realizados em animais mostraram que, durante administrações prolongadas de probucol, os níveis plasmáticos aumentam gradativamente, até que um nível estável é alcançado, após três e quatro meses de tratamentos. Nesse mesmo estudo, verificou-se também que a droga fica retida no tecido adiposo, chegando sua concentração a ser cem vezes maior que o nível plasmático⁸.

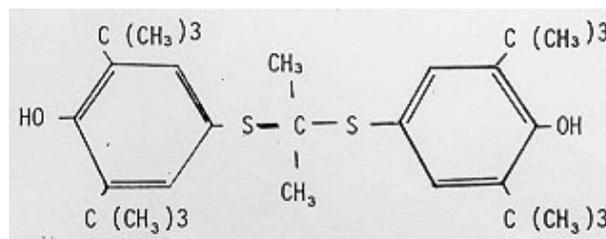


Fig. 1 - Estrutura química do probucol.

Durante a redução do colesterol no soro, tem sido observado um aumento da eliminação de ácidos biliares ¹³, gordura e água nas fezes ⁶. Além disso, há uma diminuição na absorção e síntese do colesterol sem acúmulo de precursores tóxicos, como o demosterol e 7-deidrocolesterol ⁷.

A bile é a principal via de eliminação do probucol ^{14,15}, sendo que pequena quantidade é excretada pela urina ⁶.

Em estudos realizados em 10 voluntários que receberam Ig de doses radioativas de probucol diariamente, durante três semanas, foi observado que cerca de 80% da dose foi excretada nas fezes nos primeiros quatro dias após a administração. Após cinquenta dias do término, ainda era possível detectar a presença de radioatividade no plasma⁸.

Atividade do probucol sobre os níveis de colesterol e triglicérides

O probucol foi, inicialmente, estudado por Barnhart e col. ¹¹, em macacos e ratos, que observaram uma diminuição de 27% a 30% nos níveis plasmáticos de colesterol. Os autores em outro estudo ¹² obtiveram redução significativa dos níveis plasmáticos de colesterol em ratos, sem alteração nos níveis dos triglicérides. Mostrou-se também que o nível do colesterol hepático foi reduzido em 65% nos ratos alimentados com clofibrate e em 9% nos ratos alimentados com probucol.

O probucol é uma droga que reduz a colesterolemia no homem ¹⁶. Miettinen ¹⁷ administrou 2 g/dia

* Professor-Auxiliar de Ensino da Disciplina de Farmacologia da Faculdade de Medicina do ABC.

** Bolsista da Disciplina de Pediatria da Escola Paulista de Medicina.

*** Acadêmico do 6.º ano da Faculdade de Medicina do ABC.

**** Professor-Adjunto de Clínica Médica da Escola Paulista de Medicina e Professor Adjunto de Endocrinologia da Faculdade de Medicina do ABC.

de probucol em 5 pacientes com hipercolesterolemia familiar por 5 semanas e obteve redução dos níveis plasmáticos de colesterol de 27%.

O probucol diminui os níveis plasmáticos do colesterol e aparenta ser efetivo para tratamento de hiperlipoproteimemia tipo IIa conjuntamente com dieta pobre em colesterol e gordura saturada. Entretanto, é menos efetivo que a colestiramina nesses pacientes. Nas hiperlipoproteinemias dos tipos IIb, III e IV, o probucol pode ser utilizado com outras drogas que diminuam a concentração plasmática dos triglicérides¹⁷.

Várias investigações revelam um decréscimo de 16 a 22% nos níveis plasmáticos de colesterol, em aproximadamente 75% de pacientes tratados com probucol, com ou sem dieta¹⁸⁻²³. Entretanto, em um estudo 24 de 13 pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar (IIa) que eram resistentes à terapêutica dietética isolada, com a adição de probucol, foi observado 8% de redução nos níveis séricos de colesterol em metade dos pacientes. Em pacientes com outros tipos de hiperlipidemias, tratados com dieta e probucol, os níveis séricos de colesterol diminuíram 9%. Em um recente estudo duplamente cego²⁵ ficou evidente que a redução da colesterolemia com probucol superava a do placebo. Quintão e Maranhão³ demonstraram também, em trabalho recente, o efeito nítido do probucol em relação ao placebo.

Frederico e col.²⁶ estudaram o efeito do probucol sobre os níveis plasmáticos do colesterol em 21 pacientes acompanhados em ambulatório (com níveis de colesterol acima de 260 mg/dl) e observaram redução de 15%, 22% e 25%, respectivamente, em 4, 8 e 12 semanas. Após 4 semanas de suspensão da droga, a redução foi de 21%. Os níveis séricos de colesterol mantêm-se reduzidos um mês após a suspensão da droga⁸, pois, o probucol é retido no tecido adiposo Peres²⁷ observou redução de 27,6% nos níveis de colesterolemia.

Giannini e col.²⁸ também verificaram uma diminuição significativa da colesterolemia média e uma não significativa variação da trigliceridemia. Duarte e Lavall⁶ observaram redução estatisticamente significativa dos níveis médios da colesterolemia após 4, 8 e 12 semanas de tratamento. Não foi observada variação estatisticamente significativa sobre os níveis dos triglicérides, o que já havia sido observado em outras investigações^{3,29-31}.

Porém, em alguns pacientes que apresentavam níveis muito elevados de triglicérides (600 a 3 000 mg/100 ml) o probucol mostrou algum efeito, o que também foi comprovado por outros autores^{30,31}.

Provavelmente, o maior número de pacientes tratados com o probucol e observados no maior espaço de tempo foi de Tedeschi e col.³². Os autores realizaram estudos clínicos envolvendo 1000 pacientes, com supervisão contínua de 450 deles, durante um período de observação de 10 anos. Setenta e oitenta por cento dos pacientes acompanhados apresentaram redução de 10% ou mais dos

níveis de colesterol durante todo o período de observação. No entanto, a mortalidade total, a mortalidade por doença coronária e a incidência de infarto não fatal não diferiram nos grupos tratados com probucol ou placebo.

Em quatro outros estudos^{21,31,33,34}, a redução da colesterolemia provocada pelo probucol manteve-se por um ano ou mais durante a administração continuada da medicação e em um estudo⁷ o efeito foi transitório.

Santos e col.³⁵ estudaram a ação do probucol sobre os níveis de colesterol e HDL-colesterol plasmático em pacientes com hipercolesterolemia e observaram redução da colesterolemia de 25% e 16% no 1.º e 2.º mês de tratamento, respectivamente. Os níveis de HDL-colesterol diminuíram continuamente, mas, a queda não foi estatisticamente significativa.

Um efeito marcante do probucol tem sido relatado em relação à capacidade do medicamento em reduzir o tamanho do xantelasma⁶ Harris e col.³¹ têm chamado a atenção para esse efeito do medicamento em relação à capacidade do medicamento era desaparecimento completo das lesões.

Nos estudos de Harris e col.³¹, ficou demonstrado o efeito do medicamento sobre os tipos II e III, enquanto que, praticamente, nenhum efeito foi observado nos tipos IV e V. Na opinião de Duarte e Lavall⁶, seus bons resultados devem-se, certamente, à predominância dos tipos II e III em seus pacientes.

As dietas e o condicionamento físico, embora eficientes na redução dos níveis de triglicérides³⁶, têm efeitos variáveis e inconstantes sobre o colesterol³⁷.

Geralmente, a redução da colesterolemia obtida com o uso do probucol é comparável à obtida por severas restrições dietéticas³⁸ ou uso de drogas como clofibrato e o beta-sitosterol³⁹⁻⁴¹. De acordo com a literatura sobre outras drogas^{40,42,43}, nota-se que o probucol tem efeito redutor dos níveis de colesterol menos intenso que a colestiramina, o ácido nicotínico, a D-tirona e a neomicina, porém, não apresenta os inconvenientes dessas medicações.

Mecanismo de ação do probucol

O mecanismo de ação do probucol ainda é desconhecido^{14,23,44}. A ação do probucol parece estar relacionada com o bloqueio da absorção intestinal do colesterol e/ou ácidos biliares^{7,20}. Existem evidências de que a ação do probucol consiste na diminuição da síntese e/ou na aceleração do catabolismo das lipoproteínas plasmáticas^{8,11}.

O probucol altera a reabsorção de ácidos biliares, o que sugere uma interferência na função normal do intestino, podendo causar diarreia como efeito colateral⁴⁵.

O efeito do probucol diretamente sobre as lipoproteínas de alta densidade (HDL) foi estudado, não parecendo haver modificações dessa fração lipoprotéica^{46,47}. No entanto, segundo alguns trabalhos^{25,48},

o probucol induz a uma substancial redução nos níveis de HDL colesterol e de apoproteína A-I. Dessa forma, a ação do probucol sobre as HDL merece maiores estudos.

Ação do probucol na aterosclerose experimental

O probucol reduziu a placa de ateroma induzida experimentalmente. Quando o probucol foi adicionado à alimentação de coelhos em dieta rica em colesterol, houve uma redução significativa na placa de ateroma comparada com a de grupos de controle⁴⁹.

Quanto ao colesterol, os dois componentes (LDL e HDL) parecem exercer efeitos opostos na aterogênese, sendo o LDL positivamente relacionado com a ocorrência de aterosclerose, enquanto o HDL está negativamente associado com a ocorrência da aterosclerose. A redução de HDL impediria o "clearance" de colesterol da parede arterial e portanto aceleraria o desenvolvimento da aterosclerose⁵⁰.

É certo que alguns estudos epidemiológicos europeus e americanos têm, recentemente, demonstrado resultados contraditórios sobre a eficiência de drogas na prevenção e tratamento das doenças isquêmicas e ateromatosas⁵¹. No entanto, o probucol lança-se como uma alternativa bastante promissora, porém, exigindo maiores estudos.

Administração e dose terapêutica

A associação de drogas e dietas ricas em ácidos graxos polinsaturados e pobres em colesterol tem sido recurso cada vez mais utilizado no controle das hiperlipidemias^{25,52,53}.

O probucol deveria ser usado apenas como um suplemento, quando os procedimentos primários (dieta adequada, emagrecimento e tratamento da causa básica da hipercolesterolemia) se mostrarem inadequados⁸. A dose recomendada para adultos é de 500 mg 2 vezes ao dia, tomadas pela manhã e à noite⁸. Uma diminuição nos níveis de colesterol costuma ocorrer nos 2 primeiros meses⁸.

Efeitos colaterais e contra-indicações do probucol

O probucol tem sido bem tolerado. A reação adversa mais comum tem sido a diarreia, cuja incidência relatada varia de 2 a 30% nos ensaios terapêuticos realizados^{8,17,54}. Flatulência, dor abdominal e náuseas podem acompanhar transitoriamente, não sendo necessário interromper a medicação¹⁷.

A administração de probucol em ratos e coelhos 40 produziu alterações da fertilidade, da gestação nem viscerais ou esqueléticas na prole desses animais (Lonelco Product Information, Dow Pharmaceuticals, 1977). No entanto, alguns autores¹⁷ não aconselham o uso do probucol durante a gravidez, o qual exige maiores estudos. Essas recomendações devem prolongar-se mesmo após a parada da medicação em

vista da persistência da droga no organismo por um ano ou mais em decorrência de sua distribuição^{21,31,33,34}.

Alterações nas transaminases, fosfatase alcalina bilirrubinas, creatinina, ácido úrico e glicemia foram relatadas ocasionalmente¹⁷.

De modo geral, a droga é eficaz, não produzindo efeitos colaterais e tóxicos que obriguem à suspensão do medicamento^{3,34}. Mesmo em pesquisas prolongadas, apenas 3% de manifestações indesejáveis exigiram descontinuidade da terapêutica⁸.

Importante ressaltar que nenhuma interação tem sido relatada até agora, entre probucol e insulina, hipoglicemiantes orais ou anticoagulantes^{18,55}.

O uso de outras drogas redutoras da colesterolemia^{1,40,42,43,56} como a colestiramina, ácido nicotínico, D-tirona e neomicina produz efeitos colaterais importantes: lesão hepática, náuseas, obstipação intestinal, hipotensão arterial, aumento da incidência de coronariopatias, etc., o que não foi encontrado com o uso de probucol. Portanto, o probucol destaca-se como uma alternativa para o tratamento das hipercolesterolemias.

REFERÊNCIAS

1. Oliver, M. F.; Heady, J. A.; Morris, J. N. et al. - A cooperative trial in primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate. *Br. Heart J.* 40: 1069, 1978.
2. Stamler, J. - Epidemiology of coronary heart disease. *Med. Clin. N. Amer.* 57: 5, 1976.
3. Quintão, E. C.; Maranhão, R. C. - Ação do probucol no controle da hipercolesterolemia. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 331, 1980.
4. Astrup, P.; Kjeldsen, K. - Carbon monoxide, confect of moderate carbon monoxide exposure. *Br. Med. S.* 1: 934, 1974.
5. Astrup, P.; Kjeldsen, K. - Monóxido de carbono, consumo de tabaco e aterosclerose. *Clin. Med. Amer.* 50: 323, 1974.
6. Duarte, G. M.; Lavall, M. - Efeitos do probucol sobre os níveis plasmáticos do colesterol e triglicérides. *Arq. Bras. Cardiol.* 37: 431, 1981.
7. Miettinen, T. A. - Mode of action. of a new hypocholesteremic drug. *Atherosclerosis*, 15: 163, 1972.
8. Heel, R. C.; Brodgen, R. N.; Speight, T. M. et al. - Probulcol: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with hypercholesterolemia. *Drugs*, 15: 409, 1978.
9. Fredrickson, D. S.; Levy, R. M.; Lees, R. S. - Fat transport in lipoproteins: an integrated approach to mechanisms and disorder. *N. Engl. J. Med.* 276: 32, 1967.
10. Davignon, J. - Probulcol en el control de las hipercolesterolemias. In: *Avances en el control de las Hiperlipoproteinemias*. Madrid, Universidad Autonoma, 1977.
11. Barnhart, J. W.; Sefranka, J. A.; Mc Iniosh, D. D. - Hypocholesterolemic effect of 4,4' - (isopropylidenedithic) bis (2,6 - dit-butylphenol) (probulcol). *Am. J. Clin. Nutr.* 23: 1229, 1970.
12. Barnhart, J. W.; Rytter, D. J.; Molello, - J. A. - An overview of the biochemical pharmacology of probucol. *Lipidis*, 12: 29, 1977.
13. Nestel, P. J. - Effects of probucol on lipoprotein protein kinetics. *Artery*, 10: 95, 1982.
14. Infante, R. - Probulcol: mechanism of action. *Nouv. Press. Med.* 9: 2976, 1980.
15. Marshall, F. N. - Pharmacology and toxicology of probucol. *Artery*, 10: 7, 1982.
16. Kritchevski, D. - probucol-lipid pharmacology. *Artery*, 10: 1, 1982.
17. Murphy, B. F. - Probulcol (Lorelco) in treatment of hyperlipemia. *Jama*, 238: 2537, 1977.

18. Danowski, T. S.; Vaster, J. W.; Sunder, J. H. - Endocrine and metabolic indices during administration of lipophilic bisphenol, probucol. *Clin. pharmacol. ther.* 12: 929, 1971.
19. Drake, J. W.; Bradford, R. H.; Mc Dearmon, M. et al. -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.
20. Kalams, Z.; Daequisto, M.; Kornett, G. S., Jr. - Biphenabid (probucol): New hypocholesterolemia agent. *Curr. Ther. Res.* 13: 692, 1971.
21. Nash, D. T. - Safety and efficacy of probucol during one year of administration. *J. Clin. Pharmacol.* 14: 470, 1974.
22. Polachek, A. A. Katz, H. M.; Sack, J. et al. - Probucol in long-term treatment of hypercholesterolaemia. *Curr. Med. Res. Opin.* 1: 323, 1973.
23. Salel, A. F.; Zelis, R.; Sodhi, H. S. et al. - Probucol: New cholesterol-lowering drug effective in patients with type II hyperlipoproteinemia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 20: 690, 1976.
24. Brown, H. B.; De Wolfe, V. G. - Additive effect of probucol on diet in hyperlipidemia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 16: 44, 1974.
25. Le Lorier, J.; Quidoz, S.; Cacan, S. et al. - Additive effects of diet and probucol on cholesterol levels of patients with type II hyperliproteinemia. *Arch. Inter. Med.* 137: 1429, 1977.
26. Frederico, R. E.; Jablonka, S.; Moraes, R. at al. - Probucol: estudo do efeito hipocolesterolemizante. *Rev. Bras. Med.* 39: 220, 1982.
27. Peres, M. L. - Efeito do probucol sobre o colesterol sérico. *Rev. Bras. Med.* 39: 310, 1982.
28. Giannini, S. D.; Forti, N.; Ziliotto, E. E. - Avaliação da atividade do probucol sobre lípides sanguíneos. *Arq. Bras. Cardiol.* 36: 139, 1981.
29. Colmore, J. DH-581: a new cholesterol lowering agent presented at American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics meeting. Atlantic City, New Jersey, 1969.
30. Parsons, W. B. - Effect of probucol in hyperlipidemic patients during two years of administration. *Am. Heart. J.* 96: 213, 1978.
31. Harris, R. S., Jr.; Gilmore, H. R.; Bricker, L. A. et al. - Long term oral administration of probucol 4,4' (isopropylidenedithio) bis (2,6-d-t-butylphenol) (DH-581) in the management of hypercholesterolemia. *J. Am. Ger. Soc.* 22: 167, 1974.
32. Tedeshi, R.; Taylor, H.; Martz, E. - Essai clinique concernant la severité et l'action hypocholestérolémizante du probucol. *Méd. Hyg.* 37: 3637, 1979.
33. Davignon, J. - Clofibrate and DH-581 in the long term treatment of primary hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis III. Proceeding of the third International Symposium Berlin, Springer-Verlag, 1974, p. 795.*
34. Nash, D. T. - Probucol a new cholesterol lowering drug. *J. Med.* 6: 305, 1975.
35. Santos, R. O.; Noriguchi, R. - Ação do probucol sobre os lípides sanguíneos. *Arq. Bras. Cardiol.* 39: 59, 1982.
36. Oscai, L. B., Patterson, J. A.; Board, D. L. et al. - Normalization of serum triglycerides and lipoprotein electrophoretic patterns by exercise. *Am. J. Cardiol.* 30: 775, 1972.
37. Department of Health - Heart Disease and Rehabilitation. Boston, Houghton Mifflin, 1979.
38. Grundy, S. M.; Ahrens, E. H., Jr. - The effects of unsaturated dietary fats on absorption, excretion, synthesis and distribution of cholesterol in man. *J. Clin. Invest.* 49: 1135, 1970.
39. Grundy, S. M.; Ahren, E. H., Jr.; Salon, G. - Mechanism of action of clofibratation cholesterol metabolism in with hyperlipidemia. *J. Lipid. Res.* 13: 531, 1972.
40. Grundy, S. M. - Treatment of hypercholesterolemia. *Am. Clin. Nutr.* 30: 985, 1977.
41. Lees, A. M.; Mok, H. Y. I.; Lees, R. S. et al. - Plantsterom as cholesterol lowering agent clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterol balance. *Atherosclerosis*, 28: 325, 1977.
42. Schade, R. W. B.; Vanit Laar, A.; Majoor, C. L. H. et al. - A comparative study of effects of cholestyramine and neomycin in the treatment of type II hyperlipoproteinemia. *Acta Scand.* 199: 175, 1976.
43. Valtonen, M. V.; Sioma Lainen, R. J.; Ylikahni, R. H. al. - Selection of multi resistant coliforms by long-term treatment of hypercholesterolemia with neomycin. *Br. Med. J.* 683, 1977.
44. Parsons, W. B. - Effect of a new cholesterol reducing (probucol) in hyperlipoproteinemic humans. *Circulation*, 16, 1972.
45. Nestel, P. J.; Billington, T. - Effects of probucol in low density lipoprotein removal and high density lipoprotein synthesis. *Atherosclerosis*, 38: 203, 1981.
46. Lewis, B.; Magill, P.; Whiting, C. et al. - Probucol on metabolism of low density and high density lipoprotein in moderate hypercholesterolaemia. VII International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism. Abstract may, 1980.
47. Mann, J. I.; Jelfs, R.; Cassels, E. et al. - Probucol in patients resistant to the lipid lowering effects of cholestyramine. *Lancet*, 1: 450, 1981.
48. Mellies, M. J.; Gartside, P. S.; Glarfelter, L. at al. - Effect probucol on plasma cholesterol high and low density lipoprotein cholesterol and apolipoproteins AI and A-II adults with primary hypercholesterolemia. *Metabolism*, 1 956, 1980.
49. Kritchevsky, D.; Kim, H. K.; Tepper, S. A. - Influence of 4,4'-(isopropylidenedithio) bis (2,6 - di-t-butylphenol) (DH 581) on experimental atherosclerosis in rabbits. *Proc. Exp. Biol. Med.* 136: 1216, 1971.
50. Hulley, S. B.; Cowen, R.; Widdowson, G. - Plasma high density lipoprotein cholesterol level. *Jama*, 238: 2269, 1977.
51. Confied, J. - Selected risk factors in coronary disease. *Arch. Environ. Health*, 19: 302, 1965.
52. Brooks, S. H. - Regression and progression of early f emoralatherosclerosis in treated hyperlipoproteinemic patients. *Intern. Med.* 86: 139, 1977.
53. Grundy, S. M.; Mok, H. Y. I. - Colestipol, clofibrate and pyhysterals in combined therapy of hyperlipidemia. *J. Clin. Med.* 89: 354, 1977.
54. Ieutemegger, F. - The effects of probucol in man. *Nour Press. Med.* 9: 2985, 1980.
55. Harris, R. S.; Gilmore, H. R- Bricker, L. A. at al. - Long-term oral administration of probucol (4,4' - isopropylidenedithio) bis (2,6 - di - t - butylphenol) - DH-581) on serum lipids and lipoproteins in human subjects. *Metabolism*, 9: 916, 1969.
56. Molello, J.; Bernard, S.; Lebeau - Resultats d'experience sur le probucol et étude comparative de la morphologie foi de rats ayant reçu du probucol, du henofibrate ou clofibrate. *Méd. Hyg.* 7: 3620, 1979.