

EFEITOS DA PANTETINA SOBRE LÍPIDES SANGÜÍNEOS

SÉRGIO DIOGO GIANNINI, NEUSA FORTI, FRANCISCO DI RIENZO, JOSÉ CARLOS CAMPANARI,
EDGAR EUCLYDES ZILIOUO

Com o objetivo de verificar a influência da pantetina sobre frações séricas do perfil lipídico (colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol, LDL-colesterol e VLDL-colesterol) e, por conseqüência, sobre os índices de risco coronário, os autores administraram 600 mg diários dessa droga, por via oral, durante 3 meses, a 38 indivíduos.

Os valores do colesterol total, dos triglicérides, de HDL-colesterol, de LDL-colesterol e do VLDL-colesterol foram determinados 3 vezes antes do início do tratamento, com intervalo de 15 dias (período de controle) e após 1, 2 e 3 meses do uso da droga (período medicamentoso).

Os indivíduos foram agrupados de acordo com a média dos valores do período de controle consideradas 3 variáveis: HDL-colesterol (grupo A - < 40 mg/dl; grupo B - ≥ 40 mg/dl), colesterol total (grupo C - < 250 mg/dl; grupo D - ≥ 250 mg/dl) e triglicérides (grupo E - < 160 mg/dl; grupo F - ≥ 160 mg/dl).

O estudo estatístico foi feito, em cada um desses grupos, considerando as frações do perfil lipídico e os índices de risco coronário, utilizando-se as médias do período controle e os valores do 1º, 2º e 3º mês de ingestão da droga.

A análise de variância, complementada pelo teste de Tuckey, revelou os seguintes resultados significativos: 1) elevação dos níveis séricos de HDL-colesterol nos grupos A e C; 2) diminuição da colesterolemia total e da fração LDL-colesterol nos grupos B e D; 3) diminuição dos valores dos índices de risco coronário no grupo B.

Não foram observadas modificações significativas da trigliceridemia e da fração VLDL-colesterol. Inexistiram relações de dependência, quando confrontados os valores médios de HDL-colesterol e os das variáveis colesterol total e LDL-colesterol, quer no período de controle, quer no , período medicamentoso.

Por ação da pantetina houve elevação das taxas séricas da fração HDL-colesterol em 67,7% dos indivíduos que apresentavam, no período de controle, níveis inferiores a 40 mg/dl e, em 66,6% dos hipercolesterolêmicos, houve diminuição da colesterolemia total.

Os efeitos paralelos dependentes do medicamento foram transitórios e de pequena intensidade, não exigindo sua suspensão.

Estando sobejamente, estabelecido o vínculo entre distúrbio do metabolismo lipídico e a aterosclerose, é contínua a busca de drogas capazes de trazer ao normal os níveis elevados de lípidos, objetivando modificar a evolução da doença, na tentativa de obter sua estabilização, diminuir a velocidade de sua progressão ou, se possível, conseguir a regressão. Os conhecimentos atuais indicam que o medicamento seria aquele que, destituído de quaisquer efeitos colaterais significativos a longo prazo, determinasse diminuição dos níveis séricos da fração lipídica considerada aterogênica (lipoproteína de baixa

densidade - LDL e elevasse a fração aceita como antiaterogênica (lipoproteína de alta densidade - HDL).

Vários pesquisadores¹⁻⁴ têm relatado a ação da pantetina, droga derivada do ácido pantotênico, sobre diferentes frações lipídicas sangüíneas, mas as respostas foram avaliadas em função de uma única dosagem de controle, insuficiente para apreciar variações individuais espontâneas. Além disso, não houve a preocupação em separar grupos de pacientes em função de valores considerados limites da normalidade para as diferentes frações, o que poderia fornecer informações sobre o tipo de alteração me-

tabólica com melhor resposta ao medicamento. Com esses cuidados, relatamos os resultados obtidos, em grupo de pacientes em seguimento no ambulatório na Clínica Cardiológica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 38 pacientes em controle no ambulatório na Clínica Cardiológica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo e que, voluntariamente, aceitaram participar da investigação. Destes, 12 eram do sexo feminino e 26 do masculino, com idades entre 39 e 68 anos (média 55,7 anos), sendo apenas um de cor preta. Excetuando 5 pacientes (3 clinicamente normais e 2 com hipertensão arterial primária), os demais apresentavam insuficiência coronária crônica. Do ponto de vista metabólico, 18 eram normolipidêmicos e 20 hiperlipidêmicos (colesterolemia total maior que 250 mg/dl e/ou trigliceridemia maior que 160 mg/dl).

Não foram sugeridas modificações dietéticas durante a investigação e foram feitas seis colheitas de sangue para dosagens bioquímicas, as três primeiras, com intervalos de 15 dias, sem o uso de drogas hipolipemiantes (período de controle - PC) e as subseqüentes, nos três meses seguintes (período medicamentoso-PM), respectivamente 4 (PM¹), 8 (PM²) e 12 (PM³) semanas da ingestão de 600 mg¹ diários de pantetina³, anotando-se, em ficha própria, eventuais efeitos colaterais.

Foram feitas as seguintes determinações séricas do perfil lipídico: 1) colesterol total (CT), método enzimáticos, 2) triglicérides (TG), método Soloni. Mod⁶; 3) HDL-colesterol - método de Wernick e Albers⁷. A partir dos valores obtidos para estas frações foram calculados os valores de: 1) VLDL - colesterol (TG/5, naqueles com TG inferiores a 400 mg/dl); 2) LDL - colesterol [CT - (HDL - colesterol) + VLDL-colesterol]; 3) índice de risco 1 (CT/HDL-colesterol); 4) índice de risco 2 (LDL-colesterol/HDL-colesterol).

Além das variáveis do perfil lipídico, foram determinadas as concentrações séricas da glicose, uréia, creatinina, transaminases glutâmico-oxalocética e pirúvica na terceira vez do PC e no PM¹, PM² e PM³.

Para avaliação dos resultados, os pacientes foram agrupados, tendo por base a média do PC, uma vez que análise de variância preliminar, com os valores das três dosagens de HDL-colesterol, CT e TG, não mostrou variações significativas.

Assim, constituíram-se os seguintes grupos: 1) grupo A - 20 pacientes com HDL-colesterol < 40 mg/dl e grupo B - 15 pacientes com valores ≥ 40 mg/dl, 2) grupo C com 20 pacientes com CT < 250 mg/dl e grupo D com 15 pacientes cujos valores eram ≥ 250 mg/dl; 3) grupo E - 19 pacientes

com TG < 160 mg/dl e grupo F com 16 casos com valores ≥ 160 mg/dl.

Os resultados foram submetidos ao seguinte estudo estatístico: 1) análise de variância, modelo fixo, com dois critérios de classificação, considerando-se os casos que tivessem todas as dosagens dos diferentes períodos, razão pela qual foram estudados apenas 35 pacientes; 2) comparação entre períodos pelo teste de Tuckey, quando o valor de F, fornecido pela análise de variância, fosse significativo; 3) determinação do coeficiente de correlação de Pearson (r) entre variáveis.

O nível de significância, adotado foi 0,05.

Para variáveis que exibiram alterações significativas, foram estabelecidos critérios arbitrários para apreciação qualitativa da resposta à ação da droga, considerando-se como ótimas variações ≥ 20%, boas entre 10 e 20%, regulares entre 5 e 10% e ineficazes as inferiores a 5%.

As variações dos índices de risco foram analisadas a partir dos casos que os apresentavam acima dos valores máximos normais em nosso serviço (IR = 4,9 e IR² = 3,1), determinando a frequência de respostas¹ que corresponderam à diminuição dos valores de controle.

RESULTADOS

Obtivemos os seguintes resultados, considerando-se os dados quantitativos:

1) Grupo A - O valor de F, obtido pela análise de variância, foi significativo apenas para HDL-colesterol (F = 3,2; F crítico = 2,7) e o teste de Tuckey mostrou diferenças significativas na comparação do período PC com os períodos PM¹, PM² e PM³ (tab. I). A variação maior ocorreu após o primeiro mês, elevando-se a média de 31,0 mg/dl para 36,5 mg/dl. Comparando-se as médias das dosagens do PC com as do PM em cada paciente, houve elevação em 13 (65%).

2) Grupo B - Na análise de variância das diferentes variáveis, houve diferença significativa na análise da: a) colesterolemia total (F = 10,2; F crítico = 2,8). O teste de Tuckey revelou diferença significativa entre PC e PM¹, PC e PM² e entre PM¹ e PM² (tab. II). A comparação da média das dosagens¹ de PM³ com a de PC para cada paciente mostrou diminuição da colesterolemia em 87% dos casos; b) LDL-colesterol (F = 9,0; F crítico = 2,8). Foram observadas, pelo teste de Tuckey, diferenças significativas entre PC e PM¹, PC e PM² e entre PM¹ e PM². Houve diminuição em 93,3% dos casos, quando comparados os valores médios de cada caso do PC com o correspondente do PM. Tanto em relação a CT quanto à fração LDL-colesterol, evidenciou-se diminuição progressiva dos valores médios.

c) índice de risco - (para IR¹, F = 3,6; F crítico 2,8; para IR², F = 4,4 e F crítico 1,2). As comparações entre os períodos demonstraram diferenças significativas entre PC e PM³ para IR¹ e IR², sendo

* Droga fornecida gentilmente pelos Laboratórios Sintofarma S/A.

TABELA I - Grupo A - Médias e desvios-padrão de frações lipídicas séricas e dos índices de risco coronário nos períodos controle e medicamentosos. Resultados das análises de variância.

Determinações	N	Período Controle		Período medicamentoso						Valor de F
		x	s	1.º mês		2.º mês		3.º mês		
				x	s	x	s	x	s	
Colesterol-total (mg/dl)	20	249,9	82,6	243,2	56,5	244,7	63,3	234,9	63,9	1,3
Triglicérides (mg/dl)	20	257,4	302,1	339,0	496,3	252,0	172,0	253,3	159,0	1,1
HDL-col (mg/dl)	20	31,0	5,4	36,5	9,2	32,9	9,1	33,0	7,2	3,2
VLDL-col (mg/dl)	16	35,2	13,4	38,2	18,9	373,1	15,8	38,6	16,9	0,3
LDL-col (mg/dl)	16	173,8	70,2	164,8	48,5	167,0	60,2	164,4	65,0	0,6
IR ₁	20	8,6	4,4	7,2	3,3	8,5	5,0	7,4	2,6	2,5
IR ₂	16	5,7	2,9	4,8	2,5	5,7	4,2	5,0	2,4	1,3

* significativo (p < 0,05). col - colesterol; IR₁ índice de risco 1; IR₂ índice de risco 2; N número de pacientes; \bar{x} = média; s = desvio padrão; F = valor obtido pela análise da variância.

TABELA II - Grupo B - Médias e desvio-padrão de trações lipídicas séricas e dos índices de risco coronário nos períodos controle e medicamentosos. Resultados das análises de variância.

Determinações	N	Período Controle		Período medicamentoso						Valor de F
		x	s	1.º mês		2.º mês		3.º mês		
				x	s	x	s	x	s	
colesterol-totaI (mg/dl)	15	251,2	55,4	237,4	48,1	221,6	42,7	216,7	40,5	10,2*
Triglicérides (mg/dl)	15	152,2	66,6	137,0	63,1	132,9	67,9	142,4	76,6	0,5
HDL-col (mg/dl)	15	47,1	5,8	47,2	8,7	46,1	10,1	46,8	9,2	0,1
VLDL-col (mg/dl)	15	29,4	11,2	27,4	12,6	26,5	13,5	28,4	15,3	0,2
LDL-col (mg/dl)	15	174,1	56,5	162,7	51,1	148,8	48,9	141,4	49,0	9,0.
IR ₁	15	5,3	1,4	5,2	1,6	4,9	1,5	4,7	1,4	3,6*
IR ₂	15	3,7	1,3	3,6	1,5	3,3	1,5	3,1	1,4	4,4*

* significativo (p < 0,05). col - colesterol; IR₁ índice de risco 1; IR₂ índice de risco 2; N número de pacientes; \bar{x} = média; s = desvio padrão; F = valor obtido pela análise da variância.

também significativa a diferença entre PM e PM (tab. II). Tomados os valores médios de cada caso do PC e comparados aos do PM, houve diminuição em todos.

3) Grupo C - Neste grupo, apenas houve variações significativas dos valores de HDL - colesterol (P = 2,94 e F crítico = 2,7). A única diferença verificada pelo teste de Tuckey ocorreu na comparação do PC com PM (tab. III), passando a média de 39,0 para 43,1 mg/dl.

4) Grupo D - A análise de variância mostrou existir variação significativa da CT (F = 5,3 e F crítico = 2,8) e dos níveis de LDL-col (P = 3,8 e F crítico = 2,8). Houve diminuição progressiva da média dos valores dessas duas variáveis, atingindo os níveis mais baixos no PM (tab. IV), sendo significativas as diferenças entre PC e PM e PC e PM. Em 80% dos pacientes houve diminuição da CT e de LDL-colesterol, quando comparados as médias de cada caso do PC e as correspondentes do PM.

TABELA II - Grupo B - Médias e desvio-padrão de trações lipídicas séricas e dos índices de risco coronário nos períodos controle e medicamentosos. Resultados das análises de variância.

Determinações	N	Período Controle		Período medicamentoso						Valor de F
		x	s	1.º mês		2.º mês		3.º mês		
				x	s	x	s	x	s	
colesterol-totaI (mg/dl)	15	251,2	55,4	237,4	48,1	221,6	42,7	216,7	40,5	10,2*
Triglicérides (mg/dl)	15	152,2	66,6	137,0	63,1	132,9	67,9	142,4	76,6	0,5
HDL-col (mg/dl)	15	47,1	5,8	47,2	8,7	46,1	10,1	46,8	9,2	0,1
VLDL-col (mg/dl)	15	29,4	11,2	27,4	12,6	26,5	13,5	28,4	15,3	0,2
LDL-col (mg/dl)	15	174,1	56,5	162,7	51,1	148,8	48,9	141,4	49,0	9,0.
IR ₁	15	5,3	1,4	5,2	1,6	4,9	1,5	4,7	1,4	3,6*
IR ₂	15	3,7	1,3	3,6	1,5	3,3	1,5	3,1	1,4	4,4*

* significativo (p < 0,05). col - colesterol; IR₁ índice de risco 1; IR₂ índice de risco 2; N número de pacientes; \bar{x} = média; s = desvio padrão; F = valor obtido pela análise da variância.

5) Grupos E e F - A análise de variâncias não mostrou modificações significativas para as duas variáveis (TG e HDLcol) estudadas (tab. V).

A análise qualitativa realizada, considerando-se 38 pacientes demonstrou que: a HDL-colesterol - houve elevação dos níveis em 17 pacientes (44,7%), ocorrendo

TABELA IV - Grupo D - Médias e desvios-padrão de frações lipídicas séricas e dos índices de risco coronário nos períodos controle e medicamentosos. Resultados das análises de variância.

Determinações	N	Período Controle		Período medicamentoso						Valor de F
		x	s	1.º mês		2.º mês		3.º mês		
				x	s	x	s	x	s	
Colesterol-total (mg/dl)	15	304,3	81,2	279,0	45,1	272,2	61,4	263,3	57,5	5,3*
Triglicérides (mg/dl)	15	302,6	365,4	392,6	599,9	248,7	188,3	239,1	166,9	1,4
HDL-col (mg/dl)	15	36,6	10,2	38,8	11,2	36,9	12,4	38,0	10,5	0,3
VLDL-col (mg/dl)	13	37,8	11,8	41,3	17,1	34,7	14,3	37,3	18,2	1,0
LDL-col (mg/dl)	13	222,1	73,1	195,8	46,0	194,1	62,0	193,2	70,3	3,8*
IR ₁	15	9,5	4,7	7,9	3,5	9,0	5,6	7,5	3,0	2,3
IR ₂	13	6,3	3,0	5,3	2,7	6,1	4,8	5,1	2,7	1,2

* Significativo (P < 0,05). col - colesterol; IR₁ - índice de risco 1; IR₂ - índice de risco 2; N - número de pacientes; x̄ = média; s = desvio padrão; F = valor obtido pela análise de variância.

respostas favoráveis em 15 pacientes (67,7%) com dosagem média de HDL-colesterol no período controle inferior a 40 mg/dl e em apenas 2 pacientes com essa fração acima de 40 mg/dl no PC. Houve, para o 1º grupo, 5 (22,7%) respostas ótimas, 6 (27,2%) boas, 4 (18,2%) regulares e para o 2º grupo, 2 (12,5%) boas (tab. VI, fig. 1); b) Colesterolemia total no grupo com média das dosagens do PC inferior a 250 mg/dl, ocorreu diminuição em 6 (30%) dos casos. No grupo de 18 pacientes com média superior a 250 mg/dl, houve diminuição em 12 (66,6%), sendo 4 (22,2%) com respostas ótimas, boas em 5 pacientes (27,7%) e regulares em 3 (16,6%) - (tab. VII, fig. 2); c) LDL colesterol - Em relação a esta variável, houve respostas ótimas em 6 pacientes (18,7%), boas em 8 (25%) e regulares em 4 (12,5%); d) IR₁ - Considerando os 29 pacientes com valores elevados de IR₁, houve diminuição em 19 (65,5%); e) IR₂ - Dos 26 pacientes com IR₂ acima do valor máximo normal, houve diminuição em 18 (69,2%).

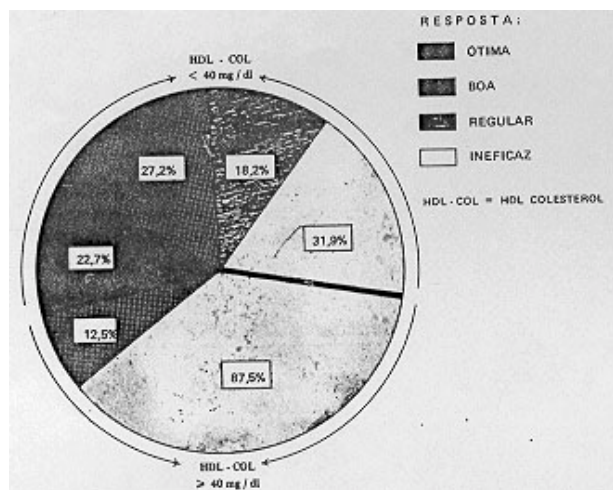


Fig. 1 - Respostas qualitativas da fração HDL - colesterol à ação da pantetina.

Considerando-se as médias do período controle e do período medicamentoso, não houve correlações significativas entre colesterolemia total e HDL-colesterol (r = -0,14 no PC e r = -0,31 no PM, sendo

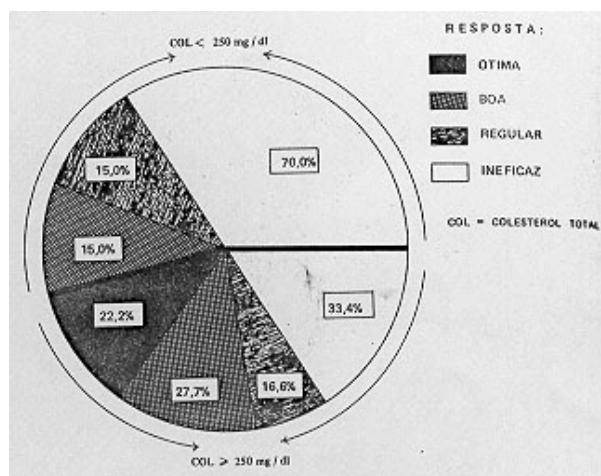


Fig. 2 - Respostas qualitativas da colesterolemia total à ação da pantetina.

r crítico = 0,35 para n=35) nem entre LDL - colesterol e HDL-colesterol (r = -0,09 no PC e r = - 0,30 PM, sendo r crítico = 0,33 para n = 38).

Não foram observadas variações significativas das concentrações séricas de glicose, creatinina, uréia, ácido úrico, transaminases glutâmico - oxaloacética e pirúvica.

Em relação a sintomas após o início do tratamento, dos 38 pacientes, 26 não tiveram quaisquer queixas e 12 as apresentavam: a) manifestações relacionadas ao aparelho digestivo, principalmente nos primeiros dias da ingestão da droga, foram relatadas por 8 pacientes (3 com náuseas e vômitos, 2 com diarreia; dor epigástrica, azia e prisão de ventre nos demais); b) manifestações cutâneas - um paciente teve urticária no terceiro dia da ingestão da pantenina e outro teve prurido difuso, discreto, que desapareceu sem qualquer tratamento adicional; c) manifestações cardíacas - um paciente relatou o aumento de palpitações, que correspondiam, a extrasístoles diagnosticadas clinicamente, mas esta queixa não teve correspondência com a avaliação clínica e não foi referida nas consultas subseqüentes; d) outras manifestações imprecisas foram relatadas por dois pacientes, um com adormecimento das mãos, sem qualquer correspondência com dados de exame físico e com

TABELA V - Grupos E e F - Médias e desvios-padrão das determinações séricas de triglicérides e HDL-colesterol. Resultados das análises de variância.

Grupos Variáveis	N	Período Controle		Período medicamentoso						Valor de F
		x	s	1.º mês		2.º mês		3.º mês		
				x	s	x	s	x	s	
E Triglicérides (mg/dl)	19	114,2	5,5	206,5	95,6	136,0	14,4	127,1	8,9	0,7
HDL-col (mg/dl)	19	40,2	2,2	42,8	1,8	40,2	2,4	42,4	2,5	1,4
F Triglicérides (mg/dl)	16	332,1	85,1	412,5	143,3	261,6	45,4	283,3	38,8	1,4
HDL-col (mg/dl)	16	35,5	2,4	39,0	3,1	37,8	3,0	34,8	2,2	2,0

col - colesterol; N – número de pacientes; \bar{x} = média; s = desvio-padrão; F = valor obtido pela análise de variância.

TABELA VI - Respostas qualitativas da tração HDL-colesterol à ação da pantetina.

Resposta HDL-col (mg/dl)	Ótima		Boa		Regular		Ineficaz	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 40 (n = 22)	5	22,7	6	27,2	4	18,2	7	31,9
= 40 (n = 16)	-	-	2	12,5	-	-	14	87,5
Total (n = 38)	5	13,1	8	21,0	4	10,5	21	55,2

Ótima - elevação = 20%; Boa - elevação entre 10 e 20%; Regular - elevação entre 5 e 10%; Ineficaz – elevação inferior a 5% ou ausência de resposta; col - colesterol.

TABELA VII - Respostas qualitativas da colesterolemia total à ação da pantetina.

Resposta Colesterolemia total (mg/dl)	ótima		Boa		Regular		Ineficaz	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 250 (n = 20)	-	-	3	15,0	3	15,0	14	70,0
= 250 (n = 18)	4	22,2	5	27,7	3	16,6	6	33,4
Total (n = 38)	4	10,5	8	21,0	6	15,8	20	52,6

Ótima - diminuição = 20%; Boa - diminuição entre 10 e 20%; Regular - diminuição entre 5 e 10%; Ineficaz diminuição inferior a 5% ou. ausência de resposta.

caráter temporário (referido só no primeiro retorno) e outro com aumento de diurese, sintoma persistente por dois meses.

Nenhuma dessas manifestações exigiu a suspensão da droga e não houve interrupção do tratamento em nenhum paciente em razão dos sintomas apresentados.

COMENTÁRIOS

A pantetina, D-bis (N-pantotenil - β - aminoetil)-disulfeto, é um derivado do ácido pantotênico, precursor da coenzima A. Estudos farmacológicos indicam que ela acelera a β oxidação dos ácidos graxos⁸ e, em ratos submetidos a dietas ricas em colesterol, previne sua deposição na parede da artéria⁹, determinando também aumento da atividade da colesterolesterase¹⁰.

Estudos clínicos¹⁻⁴ indicam que a droga interfere no

perfil lipídico sanguíneo, mas há controvérsias sobre seus efeitos em relação à colesterolemia e a trigliceridemia, talvez em razão da falta de avaliação prévias das variações espontâneas individuais. Nossa investigação mostrou a real possibilidade de elevação dos níveis séricos de HDL colesterol naqueles indivíduos com valores dessa fração inferiores a 40 mg/dl, sendo a resposta mantida durante os três meses de terapêutica, embora mais expressiva no primeiro mês. O mesmo não foi observado nos pacientes que tinham valores superiores a 40 mg/dl, nos quais não ocorreu variação significativa de HDL-colesterol, mas para estes houve queda de CT e de LDL-colesterol com conseqüente diminuição, também significativa, dos índices de risco coronário, sem que se verificassem variações de TG.

A separação de pacientes segundo níveis do CT permitiu evidenciar que, no grupo com níveis superiores a 250 mg/dl, ocorreu diminuição progressiva do valor médio de CT, sendo que ele foi significativamente inferior ao do PC, após dois e três meses de administração da pantetina. O mesmo efeito foi verificado para a fração LDL-colesterol. Com tais variações de CT e de LDL colesterol seriam esperadas diminuições significativas dos índices de risco 1 e 2, o que não foi verificado. Contudo, as médias desses índices no PM foram inferiores às do PC e, provavelmente, a falta de variação significante decorreu da existência de pacientes cujos níveis de HDL-colesterol eram elevados e nos quais a diminuição de CT e de LDL-colesterol foi pouco expressiva, com pequena repercussão sobre os IR. Foi, particularmente, interessante a observação de que, no grupo com CT < 250 mg./dl, houve elevação significativa da fração HDL, colesterol no primeiro mês de tratamento, mas sem se manter o efeito dos meses subseqüentes.

Diferentemente das observações de outros investigadores²⁻³, não observamos quaisquer modificações significativas dos TG e a fração HDL-colesterol não variou de modo significativo quando os pacientes foram agrupados segundo valores de TG maiores ou menores que 160 mg/dl, tomado como limite superior da normalidade.

Os resultados são indicativos, portanto, de que a ação da droga se faz através da elevação da fração HDL-colesterol, naqueles que a apresentam abaixo dos valores normais e diminuindo os níveis de CT e de LDL-colesterol em hipercolesterolêmicos, sem que ocorram modificações expressivas de TG e de VLDL-colesterol.

Estes efeitos poderiam estar na dependência dos seguintes mecanismos: 1) remoção do colesterol dos tecidos periféricos e seu transporte para o fígado, onde se processa seu catabolismo, atividade desempenhada pelas lipoproteínas de alta densidade (HDL) segundo Miller e Miller¹¹; 2) aceleração da atividade de β -oxidação dos ácidos graxos¹²; 3) inibição do sistema 3-hidroxi-3 metil-glutaril-coenzima. A redutase, impedindo a síntese do colesterol, por não permitir a transformação do ácido mevalônico nas frações que vão dar origem ao esteróide¹³.

Nossos resultados não são compatíveis com a hipótese de que a pantetina atue através de apenas um desses mecanismos. Recentemente, Ranganathan e col.¹⁴ investigaram seus mecanismos de ação em cultura de fibroblastos e verificaram a inibição de 80% da síntese de colesterol e depressão da síndrome de ácidos graxos, sem efeitos apreciáveis na biossíntese da DNA, proteínas e fosfolípides. Os autores referem que, provavelmente, a gênese do colesterol seja inibida na conversão de lanosterol para as etapas seguintes, mas não conseguiram definir se a inibição é por interação direta da pantetina com sistemas enzimáticos ou se é determinada pela atividade de algum metabólito da droga.

Itakura e col.⁴ verificaram que a droga não altera a atividade da lipase lipoprotéica, diminui a atividade do sistema lecitina-acil-transferase (LCAT) e determina a elevação das frações HDL e HDL₂, mas não altera a composição lipídica nem as apoproteínas dessas frações. Apesar dessas investigações, ainda é parcial o conhecimento dos mecanismos que justificam a elevação de HDL-colesterol e diminuição de CT, sobretudo considerada a capacidade seletiva de suas ações, segundo a alteração metabólica inicial, isto é, agindo no sentido de aumentar HDL colesterol apenas, naqueles pacientes que o apresentam em nível inferior ao normal, independentemente dos valores de CT e de TG, e determinando a diminuição de CT nos hipercolesterolêmicos, qualquer que seja o nível sanguíneo de HDL-colesterol.

Nossos resultados indicam elevações de HDL-colesterol que puderam ser consideradas ótimas e boas na metade dos pacientes, com valores médios do PC inferiores a 40mg/dl e diminuições ótimas ou boas do CT em 50% daqueles que no PC tinham valores acima de 250 mg/dl. Obviamente, esses efeitos refletiram-se nas relações CT/HDL-colesterol (IR₁) e LDL/ HDL colesterol, (IR₂), com diminuição desses valores em 65% dos pacientes.²

Embora nossas observações tenham sido restritas ao uso da medicação por três meses e, através delas não

tenhamos verificado efeitos colaterais significativos, obviamente, estudos longitudinais mais longos são indispensáveis, embora alguns realizados por outros investigadores^{2,4,15-17}, sejam concordantes quanto à boa tolerância e inocuidade do seu uso.

Aspecto interessante foi a verificação de inexistência de correlação entre HDL-colesterol e CT ou LDL-colesterol, tanto no PC quanto no PM, mostrando independência de modificações dessas variáveis. No PM, o valor de r esteve próximo do valor crítico, mostrando tendência de resposta simultânea com aumento de HDL-colesterol e diminuição de CT e/ou LDL-colesterol em alguns pacientes. Portanto, pode-se inferir que a atividade da droga se faz, independentemente, sobre essas frações lipídicas, sugerindo que mecanismos distintos de ação podem ocorrer, embora não tenhamos, até o momento, explicação para o achado.

A pantetina, em razão de seus efeitos sobre as frações lipídicas e de sua boa tolerância, pode ser incluída no arsenal terapêutico das drogas com possíveis efeitos antiaterogênicos.

SUMMARY

In order to test the influence of panthetine on plasma lipidic profile (total cholesterol-triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol and VLDL cholesterol) and consequently on the coronary risk indices, the authors administered 600 mg daily of panthetine, orally, during three months in 38 patients.

The values of this parameters were determined three times before the treatment beginning with an interval of 15 days (control period) and after one, two, three months of drug use (medicinal period).

The patients were put together according to the average of the control period values, considering three points: HDL cholesterol (group A < 40 mg/dl - group B \geq 40 mg/dl, total cholesterol (group C < 250 mg/dl - group D \geq 250 mg/dl) and triglycerides (group E < 160 mg/dl - group F \geq 160 mg/dl).

The statistical study was done in each of these groups, considering the fractions of the lipidic profile and the coronary risk indices, and using the averages from the control period and the values of the first, second and third month from the drug ingestion.

The variance analysis, completed by the Tuckey test, revealed the following significant results: 1) increase of serical level of HDL-cholesterol in groups A and C; 2) decrease of total cholesterolemia and fraction LDL-cholesterol in groups B and D; 3) decrease of coronary risk index values in group B.

No significant modification of triglyceridemia and VLDL-cholesterol were observed and there was no correlation between HDL cholesterol and the total cholesterol or LDL cholesterol, even in the control period as in the medicinal one.

Due to panthetine action there was increase of plasma HDL-cholesterol fraction in 67.7% of the patients with

average of the initial levels lower than 40 mg/dl and in the hypercholesterolemic subjects decrease of total cholesterolemia in 66.6%. The side effects were transitory and mild, not requiring the drug suspension.

REFERÊNCIAS

1. Yoshida, S.; Kuzuya, T.; Saito, T.; Matsuda, F.; Yamamoto, K.; Sakamoto, Y. - Clinical experience with pantethine to hyperlipemia in patients with diabetes mellitus. Proceedings of the 1st Symposium on Pantethine, Tokyo, 1976. p. 52.
2. Itakura, H.; Akanuma, Y.; Kosaka, K. - Effect on HDL-Cholesterol in long term administration of pantethine. Proceedings of the 3rd Symposium on Pantethine, Tokyo, 1979. p. 191.
3. Goto, Y.; Hata, Y.; Kumagai, A.; Saito, Y. - A double blind study on the effects on pantethine on hyperlipidemia. VII International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. Milan, 1980. p. 21.
4. Itakura, H.; Mursie, T.; Akanuma, Y.; Kosaka, K. - Increase on high density lipoprotein with pantethine observed more than one year and on the mechanism of its action. VII International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism, Milan, 1980, p. 20.
5. Allain, C. C.; Poon, L. S.; Chan, C. S. G.; Richmond, W.; Fu, P. C. - Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin. Chem. 20: 470, 1974.
6. Wahlefeld, R.; Bergmeyer, H. V. - Methoden der enzymatischen Analyse 3.ed. Verlag Chemic. Weinheim, 1974. tomo II. p. 1878
7. Wamick, G. R.; Albers, J. J. - A comprehensive procedure for estimating high density lipoprotein cholesterol. J. Lipid. Res. 19: 65, 1978.
8. Govier, W. M.; Gibbons, A. J. - Activity of pantethine in acylation of sulfanilamide by pigeon liver extract. Arch. Biochem. Biophys. 32: 347, 1952.
9. Shirai, K.; Matsuoka, N.; Saito, Y.; Kumagai, A.; Okuda, H. - Effects of pantethine on cholesterol ester synthesis in the arterial wall of rats on high cholesterol diet. Tohoku J. Exp. Med. 128: 355, 1979.
10. Shinomiya, M.; Matsuoka, N.; Shirai, K.; Morisaki, N.; Sasaki, N.; Murano, S.; Saito, S.; Kumagai, A. - Effect of pantethine on cholesterol ester metabolism in rat arterial wall. Atherosclerosis, 36: 75, 1980.
11. Miller, G. J.; Miller, N. E. - Plasma - high density - lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. Lancet, 1: 16, 1975.
12. Kameda, K.; Abiko, Y. - Stimulation of fatty acid metabolism by pantethine. Proceeding of the 3rd International Meeting on Low Molecular Sulfur-Containing Natural Compounds, Rome, Italy, 1979. p. 443.
13. Brown, M. S.; Goldstein, J. L. - Familial hypercholesterolemia defective binding of lipoproteins to cultured fibroblast associated with impaired regulation of 3-hidroxi-3-metil-glutaryl coenzyme A reductase activity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71: 788, 1974.
14. Ranganathan, S.; Jackson, R. L.; Harmony, J. A. K. -Effect of pantethine on the biosynthesis of cholesterol in human skin fibroblasts. Atherosclerosis, 44: 261, 1982.
15. Kajiyama, G.; Mizuno, T.; Yamada, K.; Kawamoto, T. et. al. - The effect of Pantosin on atherosclerosis. Med. Cons. and New Rem. 15: 1, 1978.
16. Avogaro, P.; Bittolo, G.; Fusello, M. - Effect of pantethine on lipids, lipoproteins and apolipoproteins in man. Curr. Ther. Res. 3: 488, 1983.
17. Gaddi, A.; Descovich, G. C.; Nosedà, G.; Fragiaco, C.; Colombo, L.; Craveri, A.; Montanari, G.; Sirtori, C. R. -Controlled evaluation of pantethine, a natural hypolipidemic compound, in patients with different forms of hyperlipoproteinemia. Atherosclerosis, 50: 73, 1984.