

## PROBUCOL EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO II COM HIPERCOLESTEROLEMIA

MANASSÉS CLAUDIO FONTELES \*, ADRIANA COSTA E FORTI \*\*, MANOEL TERTULINO DE FREITAS \*\*\*

---

*Com o objetivo de estudar os efeitos dos probucol nos níveis de colesterol de diabéticos controlados apenas com dieta ou com hipoglicemiantes orais e dieta, utilizamos um estudo duplo-cego cruzado nesses dois grupos de pacientes diabéticos. O probucol foi usado na dose de 500 mg, duas vezes ao dia.*

*Ficou demonstrado que, nos dois grupos de pacientes, ocorreu significativa diminuição nos níveis de colesterol, referendando os dados encontrados na literatura, especialmente em pacientes não-diabéticos.*

---

A associação entre hipercolesterolemia, aterosclerose e doença coronariana manifesta<sup>1-5</sup> motivou o interesse na pesquisa de drogas que, toleráveis ao uso prolongado, fossem eficientes do ponto de vista farmacológico. Na última década, um composto foi introduzido na prática clínica, o probucol 4,4 (isopropil denoditio) bis (2,6 di-*t*-butilfenol) que é uma substância não polar, com três grupos metílicos ligados a uma molécula composta de dois anéis tiofenólicos e uma ponta de isopropidileno<sup>6</sup>. O composto tem sido amplamente estudado quanto ao mecanismo de ação e seus efeitos bioquímicos e tóxicos.

Alguns trabalhos têm mostrado que o probucol reduz o colesterol sérico em animais de laboratório, inibindo a síntese de colesterol<sup>7</sup>, por bloquear processos enzimáticos<sup>8</sup>, provavelmente nas etapas iniciais de síntese<sup>9</sup>. Estudos em biopsias de pele em pacientes com hiperlipoproteinemia tipo II também demonstraram que o probucol interage com a síntese e o transporte do colesterol ao nível tissular<sup>10</sup>. Foi demonstrado também um efeito do probucol na absorção do colesterol e na síntese e excreção de ácidos biliares<sup>11,12</sup>, ebm como no processo de circulação êntero-hepática<sup>13</sup>. No entanto, Bell e col.<sup>14</sup> demonstraram, em ratos, que a ação do probucol não se devia a um aumento de velocidade de conversão do colesterol em ácidos biliares, não afetando, portanto, a atividade das enzimas da colesterologênese e da síntese de ácidos biliares de ester de colesterol.

O diabetes mellitus é considerado um desarranjo metabólico que envolve proteínas, lipídeos e carboidratos, já que a insulina está envolvida em várias etapas regulatórias do metabolismo intermediário. Por outro lado, é considerável o número de diabéticos com hipercolesterolemia<sup>15</sup>, o que representa um fator de risco nesses pacientes<sup>16</sup>, onde as lesões cardiovasculares são as causas mais importantes de morbidade e mortalidade<sup>17,18</sup>.

Há interesse, portanto, no estudo do controle de hipercolesterolemia em pacientes diabéticos, objetivo do presente trabalho, em que se propôs verificar os efeitos do probucol nos níveis de colesterol de diabéticos controlados com hipoglicemiantes orais e dieta.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados dois grupos de pacientes diabéticos portadores de hipercolesterolemia (colesterol de jejum superior a 250 mg%). O grupo I, com 7 pacientes, era controlado apenas com dieta enquanto no grupo II (4 pacientes) o controle era feito por dieta e hipoglicemiante oral. Os pacientes controlados apenas com dieta eram diabéticos tipo II, cujas glicemias podiam ser ajustadas sem o uso de hipoglicemiantes orais ou insulina e foram acompanhados por período superior a seis meses antes da realização do ensaio farmacológico.

---

Trabalho realizado na Universidade de Farmacologia Clínica do Centro de Ciências da Saúde (CCS) Universidade Federal do Ceará (UFC).

\* Professor-titular de Farmacologia. Vice-Diretor do CCS da UFC.

\*\* Professora-Assistente de Endocrinologia, Mestre de Endocrinologia e Consultora da OMS.

\*\*\* Médico do Hospital das Clínicas.

Não foram distinguidos nos critérios apresentados, sexo, cor, idade, tempo de duração do diabete e nem o tipo de hipercolesterolemia. Pacientes portadores de cardiopatias ou nefropatias foram excluídos do estudo.

As dosagens da colesterolemia, trigliceridemia e glicemia foram determinadas no laboratório central do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará, usando autoanalyzer do tipo Abbott.

O planejamento farmacológico seguido foi o duplo-cego cruzado, tendo sido utilizado o probucol na dose de 500 mg, 2 vezes ao dia, e placebo. No grupo controlado com dieta, o estudo consistiu de um total de 20 semanas, correspondentes a um período inicial de 8 semanas com tratamento pelo probucol, um período de 4 semanas de "washout" e finalmente mais 8 semanas com placebo. Os pacientes diabéticos sob controle com dieta e hipoglicemiante oral receberam, no período inicial de 8 semanas, um tratamento com placebo o no período final, após "washout", o tratamento pela probucol. Todos os pacientes eram examinados clinicamente a cada duas semanas, e as dosagens bioquímicas eram realizadas a cada 4 semanas. Os lotes de medicamentos estudados eram entregues aos pacientes a cada quatro semanas. Durante o exame clínico, o mesmo protocolo era seguido para cada paciente.

A análise estatística foi iniciada sem prévio conhecimento do código, mediante o estabelecimento de "scores", comparando as variações percentuais entre basal e pós-tratamento para as duas fases. O estudo foi feito mediante análise de cada indivíduo, o que permitiu a identificação da fase de probucol. Utilizou-se, então, um teste não paramétrico com base no modelo binomial, permitindo rejeitar a hipótese nula (ineficiência de tratamento hipolipemiante) com  $\alpha < 5\%$ , para os dois grupos em estudo. Deve-se referir que essa técnica foi escolhida dada a exiguidade do tamanho das amostras e a existência de indivíduos que não se submeteram a todas as dosagens previstas no estudo. Assim, para cada tipo de dosagem, em cada etapa, calcularam-se não somente as médias, bem como as medianas, pelo fato de essa medida não ser afetada facilmente por valores extremos.

## RESULTADOS

Antes da identificação dos grupos da análise duplo-cego cruzada, foi aplicada avaliação estatística, em que se atribuiu para cada paciente um "score" 1 se houvesse benefício do tratamento e 0, quando da ausência de resposta. O resultado do balanço dos "scores" coincidiu com o código pré-fixado. Como resultado das comparações efetuadas no grupo controlado por dieta (probuco/washout/placebo), verificou-se um "score" de 9 para o probucol, contra 2 para o placebo; no grupo que tomava hipoglicemiante oral (placebo/washout/probuco), o "score" foi de 5 para o probucol e 0 para o placebo. Isso

permitiu inferir quais os grupos tratados e quais os não tratados antes da abertura do código que, naturalmente, coincidiu com as previsões oriundas da análise.

**TABELA I - Níveis de colesterolemia (mediana e média) em estudo duplo cego de pacientes diabéticos controlados com dieta em uso de probucol.**

Semanas	Probuco		Wash out		Placebo	
	0	4	8	12	16	20
X	353,14	286,71	303,6	323,28	326,28	348,17
S	61,99	59,34	64,26	61,76	60,13	58,50
M	301	233	274	274	267	281

X = média; S = erro padrão da média; M = mediana.

**TABELA II - Níveis de trigliceridemia, em estudo duplo cego de pacientes diabéticos, controlados com dieta em uso de probucol.**

Semanas	Probuco		Wash out		Placebo	
	0	4	8	12	16	20
X	283,57	174,5	375,8	256	226,33	266,33
S	129,94	84,63	141,05	105,14	60,14	44,05
M	167	181,5	184	178	180,05	241

X = média; S = erro padrão da média; M = mediana.

Dos 10 pacientes do grupo I, 7 permaneceram até o final do tratamento. A análise estatística de colesterolemia, trigliceridemia e glicemia (tabelas I, II e III), demonstrou que a diminuição dos níveis de colesterol foi significativa durante o tratamento com o probucol. O gráfico I (média e mediana dos valores do colesterol) ilustra a queda sofrida pelos níveis sanguíneos de colesterol após o início do tratamento com o probucol; esse padrão foi mantido durante as 8 semanas de tratamento pela droga, subindo lentamente na fase de "washout" e voltando praticamente os níveis anteriores ao probucol, na fase da utilização do placebo. É possível, por esse gráfico, inferir um certo efeito residual do tratamento, de duração transitória, todavia. Embora os níveis glicêmicos tenham se mantido estáveis, com apenas pequenas flutuações, houve neste grupo um pico nos triglicéridios por volta da 8.ª semana, sem grande significado, já que o erro-padrão da média é muito grande e na análise dos dados individuais isso se deve provavelmente aos dados de um paciente.

Os dados de pacientes do grupo II foram mais incompletos que os do grupo I; 4 pacientes foram selecionados dos 6 que iniciaram o tratamento, já que 2 deles não realizaram todos os exames complementares previstos. Analisando o gráfico II correspondente à média e mediana dos valores de colesterol, observamos que na primeira fase, que diz respeito ao placebo, houve uma tendência para elevação

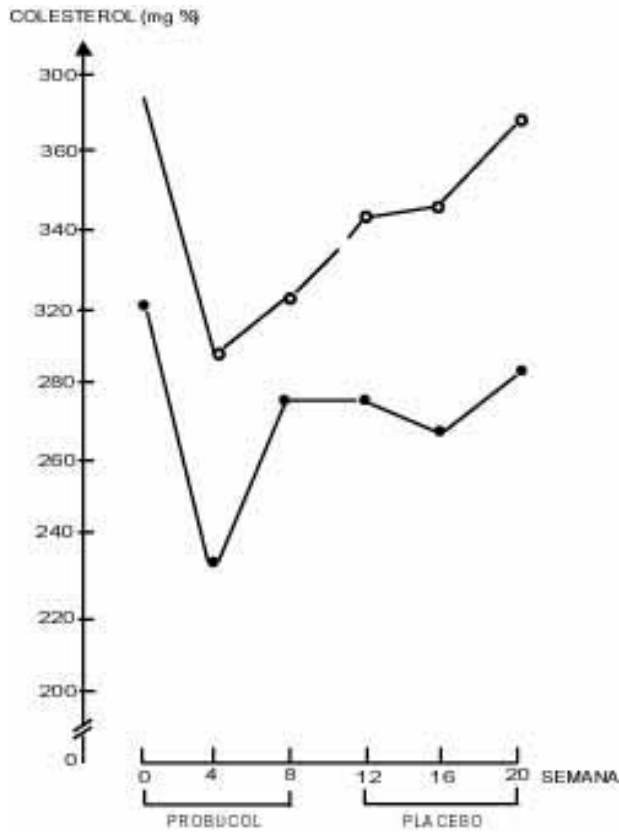


Gráfico 1 - Médias e medianas dos valores de colesterol sérico no grupo I.

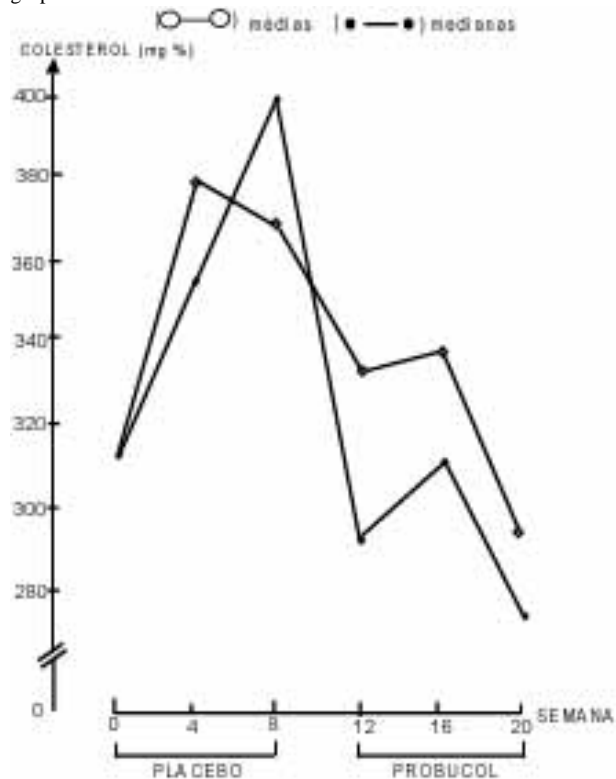


Gráfico 2 - Médias e medianas dos valores de colesterol sérico no grupo II.  
(○—○) médias (●—●) medianas

dos níveis colesterolêmicos e que a partir da 8.<sup>a</sup> semana, ocorreu uma queda acentuada do colesterol sérico refletindo, provavelmente, maior atenção aos padrões dietéticos associados ao melhor controle do paciente. Com o uso do probucol, essa queda se intensificou. Esses dados estão resumidos na tabela IV.

**TABELA III - Variação da glicemia em estudo duplo cego de pacientes diabéticos controlados com dieta, em uso de probucol.**

Parâmetros	Probucol			Wash out	Placebo	
	Semanas 0	4	8	12	16	20
X	96,57	128	106,83	113,57	109,28	114,33
S	3,26	20,19	9,13	5,79	9,22	8,48
M	98	106	101	115	107	121

X = média; S = erro padrão da média; M = mediana.

**TABELA IV - Níveis de colesterolemia, em pacientes diabéticos em uso de hipoglicemiante oral e probucol.**

Parâmetros	Placebo			Wash out	Probucol	
	Semanas 0	4	8	12	16	20
X	311	379	368,66	332,33	337	295
S	10,45	35,07	38,55	59,86	78,53	34
M	311	356	398	292	311	273

X = média; S = erro padrão da média; M = mediana.

Com relação aos níveis de trigliceridemia e glicemia os mesmos não se modificaram sob ação do tratamento com probucol (tab. V e VI).

**TABELA V - Níveis de trigliceridemia, em estudo duplo cego de pacientes diabéticos em uso de hipoglicemiante oral e probucol.**

Parâmetros	Placebo			Wash out	Probucol	
	Semanas 0	4	8	12	16	20
X	101	437,5	244,66	517	457,33	596
S	24,54	132,28	50,72	125,36	57,84	116,34
M	78	297	258	258	384	293

X = média; S = erro padrão da média; M = mediana.

**TABELA VI - Níveis de glicemia em estudo duplo cego de pacientes diabéticos em uso de hipoglicemiante oral e probucol.**

Parâmetros	Placebo			Wash out	Probucol	
	Semanas 0	4	8	12	16	20
X	128	167,25	165,66	143,33	165,33	163,33
S	17,38	18,69	27,36	9,41	19,94	31,89
M	130	168	176	130	165	142

X = média; S = erro padrão da média; M = mediana.

Embora o tempo de estudo desses pacientes tenha sido muito curto para se observar efeitos colaterais do probucol, ainda assim nenhum efeito tóxico ou sintomas indesejáveis foram detectados em função do tratamento medicamentoso.

## DISCUSSÃO

A redução do colesterol, como meio de evitar o progresso da aterosclerose, é fato bem definido<sup>19-12</sup> e daí o interesse no controle dos lipídeos séricos. O uso do probucol neste estudo visa à avaliação do produto em diabéticos. Entre nós, apenas duas publicações existem sobre o assunto<sup>22,33</sup>.

Nossos resultados, embora de amostra pequena, referendam aqueles desses autores, demonstrando eficiente declínio na colesterolemia durante o tratamento com 500 mg de probucol, duas vezes ao dia, tanto em pacientes controlados com hipoglicemiantes orais e dieta, como somente com dieta.

A diminuição do colesterol sérico em pacientes tomando probucol varia entre os diversos autores, correspondendo a variações de resposta de diferentes amostras de população. Nossos resultados no grupo I situam-se na média de 8,46% de queda na colesterolemia, que correspondem, aproximadamente, àqueles obtidos por Boyden e Totman<sup>23</sup>, Bateson e col.<sup>24</sup> e Schonfeld e col.<sup>25</sup>. Já no grupo II, a diminuição por nós observada foi de 11,23% situando-se portanto, dentro da faixa dos referidos autores. Já em outros estudos, a porcentagem de declínio do colesterol sérico variou de 15% até 27%<sup>26-36</sup>.

É possível que a diferença do tempo de tratamento a que foram submetidos os pacientes nos diferentes estudos tenha interferido na variação do percentual de declínio do colesterol<sup>19,37</sup>. Especula-se, no entanto, se esse efeito não seria dependente do melhor controle dietético a que os pacientes se submetem quando a visita clínica é mais freqüente, sendo que McCaugham<sup>30</sup> e Simons e col.<sup>35</sup> analisaram o tratamento com o probucol durante 2, 4 e 6 meses, verificando diferenças não significativas com o prolongamento do tratamento, o que mostra que a droga não carece de um período longo para a estabilização do seu efeito. Entre nós, os resultados de Giannini e col.<sup>18</sup>, comparando os efeitos dos medicamentos no 1.º, 2.º e 3.º meses de tratamento, não mostraram diferenças significativas nos dados apresentados, à medida que o tratamento progrediu com o tempo.

Com relação aos seus efeitos colaterais, provavelmente o mais discutido e de grande interesse para os pacientes diabéticos é a evidência em macacos rhesus de que o probucol afetaria o metabolismo do miocárdio, quando associado a um regime aterogênico, aumentando o intervalo QT e desencadeando arritmias<sup>39</sup>, fato esse não demonstrado no homem. Outros estudos demonstraram que o probucol diminui os níveis de HDL colesterol<sup>29,40-42</sup>, o que é considerado por alguns como fator de risco de

doença coronariana<sup>1,43</sup>. No entanto, vários trabalhos clínicos não tem demonstrado o aparecimento de arritmias significativas<sup>28,44</sup> ou alterações eletrocardiográficas<sup>54-47</sup> ou maior incidência de doença coronariana<sup>12,48</sup>, fato esse que comprova a segurança de administração deste agente nesses pacientes.

## SUMMARY

With the purpose of studying the effects of probucol on the cholesterol levels of diabetic subjects controlled through oral hypoglycemic agents and diet, we used a double blind crossover study in two groups of diabetic patients. Probucool was used in the dose of 500 mg twice a day.

It was demonstrated that in both groups of patients there was a significant decrease of the cholesterol levels, which confirms the data found in the literature, in non-diabetic subjects.

## REFERÊNCIAS

1. Castelli, W. P.; Doyle, J. T.; Gordon, T. - HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease: the cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation*, 55: 167, 1977.
2. Degennes, J. L.; Rouffy, J.; Chain, F. - Complications vasculaires cerebrales des xanthomatoses tendineuses hypercholesterolemiques familiais. *Bull. Soc. Med. Hosp.* 199: 569, 1968.
3. Jensen, J.; Blankenhorn, D. H.; Korneryp, V. - Coronary disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 36: 77, 1967.
4. Slack, J. - Risks of ischaemic heart disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet*, 2: 1380, 1969.
5. Stone, N. J.; Levy, R.; Fredrickson, D. S.; Verter, J. - Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation*, 49: 476, 1974.
6. Marshall, F. N. - Pharmacology and toxicology of probucol. *Artery*, 10: 7, 1982.
7. Barnhart, 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.
8. Cortese, C.; Marenah, C. B.; Miller, N. E.; Lewis, B. - The effects of probucol on plasma lipoproteins in polygenic and familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 44: 319, 1982.
9. Leloir, J.; Dubreuil-Quidoz, S.; Lussier-Cacan, S.; Yung-Sheng, H.; Davignon, J. - Diet and probucol in lowering cholesterol concentrations: additive effects on plasma cholesterol concentrations in patients with familial type II hyperlipoproteinemia. *Arch. Int. Med.* 137: 1429, 1977.
10. Beaumont, J. L.; Jacotot, B.; Buxtorf, J. C.; Silvestre, M.; Beaumont, V. - Effects of probucol on the cholesterol content of skin in type II hyperlipoproteinemias. *Artery*, 10: 71, 1982.
11. Miettinen, T. A. - Mode of action of a new hypercholesterolemic drug (DH-581) in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 15: 163, 1972.
12. Miettinen, T. A.; Huttunen, J. K.; Kuusi, T.; Kumlim, T.; Mattila, S.; Naukkarinen, V.; Strandberg, T. - Clinical experience with probucol with special emphasis on mode of action and long term treatment. *Artery*, 10: 35, 1982.
13. Jirsa, M.; Marecek, Z.; Kerdac, V.; Kucerova, L. - Effects of probucol on bile composition in man. *Artery*, 10: 44, 1982.
14. Bell, G. D.; Kitchingman, G.; MacDonald, I. A.; Middleton, A.; Middleton, B.; White, D. A. - Some studies in the rat into the possible mechanism of action of the hypercholesterolaemic drug probucol. *Br. J. Pharmacol.* 74: 776, 1981.
15. Colwell, J. A. - Atherosclerosis in diabetes mellitus. *J. Chron. Dis.* 34: 1, 1981.

16. Fuller, J. H.; Shipley, M. J.; Rose, G.; Jarret, R. J.; Keen, H. - Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance. *Lancet*, 1: 1373, 1980.
17. Kannel, W. B.; McGee, D. L. - Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*, 59: 8, 1979.
18. Paz-Guevara, A. T.; Hsu, T. H.; White, P. - Juvenile diabetes mellitus after forty years. *Diabetes*, 24: 559, 1975.
19. Fellin, R.; Mannzato, E.; Baggio, G.; Crepadi, G. - Valutazione del rapporto rischio beneficio nel trattamento farmacológico delle iperlipidemie primitive. *Brasi. Raz. Ter.* 11: 243, 1981.
20. Melico-Silvestre, A. A.; Jacotot, B.; Buxtorf, J. C.; Beaumont, V.; Beaumont, J. L. - Study of free and esterified cholesterol in skin in atherogenic hyperlipidemias. *Path. Biol.* 29: 573, 1981.
21. Shekelle, R. B.; Shryock, A. M.; Paul, O.; Lepper, M.; Stamler, J.; Liu, S.; Raynor, W. J. - Diet, serum cholesterol and death from coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 304: 65, 1981.
22. Wajchenberg, B. L.; Giorno Filho, A. - Efeito hipocolesterolemiantes do probucol em pacientes diabéticos. *Rev. Med. (Cardiol.)*, 2: 351, 1983.
23. Boyden, T. W.; Totman, L. - Synergistic effects of probucol and cholestyramine to lower serum cholesterol. *J. Clin. Pharmacol.* 21: 48, 1981.
24. Bateson, M. C.; Flabane, A. M.; Clarke, A.; Bouchier, I. A. D. - Probucool and hypercholesterolaemia. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 11: 531, 1981.
25. Schonfeld, G.; Witztum, J.; Basich, P. Probucool further lowers the serum cholesterol of colestipol - treated patients with hypercholesterolemia. *Artery*, 10: 99, 1982.
26. Baker, S. G.; Jofre, B. I.; Mendelsohn, D.; Seftel, R. C. - Treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia with probucol. *S. Afr. Med. J.* 62: 8, 1982.
27. Cunha, G. P.; Cunha, C. L. P. - O probucol no tratamento da hipercolesterolemia. *Arq. Bras. Cardiol.* 37: 63, 1981.
28. Duarte, G. M.; Lavall, M. - Efeitos do probucol sobre os níveis plasmáticos do colesterol e triglicérides, *Arq. Bras. Cardiol.* 37: 431, 1981.
29. Glueck, C. J. - Colestipol and probucol: treatment of primary and familial hypercholesterolemia and amelioration of atherosclerosis. *Ann. Int. Med.* 96: 475, 1982.
30. McCaughan, D. - The long-term effects of probucol on serum lipid levels. *Arch. Int. Med.* 141: 1428, 1981.
31. Oliveira, J. M. - Probucool e hipercolesterolemia. *Ars Curandi (Cardiol.)*, 3: 46, 1981.
32. Perez, M. L. F. - Efeito do probucol sobre o colesterol sérico. *Rev. bras. Med.* 39: 310, 1982.
33. Quintão, E. C. R.; Maranhão, R. C. - Ação do probucol no controle da hipercolesterolemia. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 331, 1980.
34. Santos, R. O.; Moriguchi, Y. - Ação do probucol sobre os lípidos sanguíneos. *Arq. Bras. Cardiol.* 39: 59, 1982.
35. Simons, L. A.; Balasubramanian, S.; Beins, D. M. - Metabolic studies with probucol in hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 40: 299, 1981.
36. Smud, R.; Smud, B. S.; Isola, E. H. - Comparación de probucol y clofibrato: estudio doble ciego cruzado. *Invest. Med. Intern.* 9: 313, 1982.
37. Federico, R. D.; Jablonka, S.; Moraes, R.; Reis, L. C. F. - Probucool: estudo do efeito hipocolesterolemiantes. *Rev. bras. Med.* 39: 220, 1982.
38. Giannini, S. D.; Forti, N.; Ziliotto, E. E. - Avaliação da atividade do probucol sobre os lípidos sanguíneos. *Arq. Bras. Cardiol.* 36: 139, 1981.
39. Eder, H. A. - The effects of diet on the transport of probucol in monkeys. *Artery*, 10: 105, 1982.
40. Magill, P.; Whiting, C.; Hammett, F.; Click, I.; Miller, N. E.; Lewis, B. - Probucool: effects on the metabolism of low density and high density lipoproteins in moderate hypercholesterolaemia. *Artery*, 10: 88, 1982.
41. Miettinen, T. A.; Huttunen, J. K.; Kuusi, T.; Kumlim, T.; Mattila, S.; Naukkarinen, V.; Strandberg, T. - Effect of probucol on the activity of postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase. *Clin. Chim. Acta.* 113: 59, 1981.
42. Nestel, P. J. - Effects of probucol on lipoprotein kinetics. *Artery*, 10: 95, 1982.
43. Miller, N. E.; Thelle, D. S.; Ford, O. H.; Mjos, O. D. - The Tromso heart study high density - lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case control study. *Lancet*, 1: 965, 1977.
44. McCaughan, D. - Nine years of treatment with probucol. *Artery*, 10: 56, 1982.
45. Bertolami, M. C.; Bertolami, V. - Efeito do probucol sobre as lipoproteínas de baixa densidade em pacientes resistentes à dietoterapia. *Arq. Bras. Cardiol.* 38: 483, 1982.
46. Davignon, J.; Lussier-Cacan, S.; Dubreuil-Quidoz, S.; Lelo rier, J. - Experience with probucol in the treatment of hypercholesterolemia. *Artery*, 10: 48, 1982.
47. Pasquali, R.; Biso, P.; Baraldi, G.; Parenti, M.; Melchionda, N.; Labo, G. - Long-term treatment with probucol in patients with primary hypercholesterolaemia: effect on total and HDL cholesterol. In: Lenzi, S.; Descovich, C. - *Atherosclerosis Etiopathogenesis Clinical Evaluation and Therapy*. Bologna, Editrice Compositori, 1982. p. 437.
48. Tedeschi, R. E.; Marz, B. L.; Taylor, H. A.; Cerimele, B. J. - Safety and effectiveness of probucol as a cholesterol lowering agent. *Artery*, 10: 22, 1982.