



Procaína: Efeitos farmacológicos e toxicológicos

Bulcão, R.P.¹; Arbo, M.D.²; Roehrs, M.³; Paniz, C.¹; Cervi, F.L.⁴; Thiesen, F.V.⁵; Leal, M.B.⁶; Garcia, S.C.^{1*}

¹Laboratório de Análises e Pesquisas Toxicológicas, Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

²Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul, Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde, Porto Alegre, RS, Brasil.

³Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

⁴Especialista em Toxicologia Aplicada, Instituto de Toxicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

⁵Faculdade de Farmácia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

⁶Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Recebido 30/08/2010 / Aceito 06/12/2010

RESUMO

A procaína é um anestésico local utilizado há décadas por dentistas. Atualmente, tem sido utilizada para tratar a depressão, aumentar a libido e agir em processos inflamatórios e no emagrecimento, entre outras utilidades. Porém, existem críticas acerca do tratamento com essa substância isolada ou associada. A falta de embasamento científico para sua utilização torna seu uso infundado e subjetivo, podendo ser muitas vezes nocivo ao indivíduo. Portanto, este artigo tem como objetivo buscar evidências científicas das ações sistêmicas da procaína que comprovem seus efeitos para tais finalidades. Foi realizado um levantamento na literatura científica e concluiu-se que, exceto por um possível efeito antidepressivo, até o momento não existem dados que comprovem os efeitos alegados para a procaína. Devido a isso, os usos atuais não se justificariam no tratamento de doenças crônicas ou no combate ao envelhecimento. Além disso, esta revisão enfatiza a necessidade da realização de estudos para avaliação farmacológica e toxicológica da procaína, bem como a necessidade de aplicar-se ensaios *in vivo* e *in vitro* na avaliação da segurança de preparações farmacêuticas que contenham essa substância, a fim de comprovar as inúmeras indicações de uso.

Palavras-Chave: Procaína. Antienvelhecimento. Antidepressivo. Anestésico. Toxicologia.

INTRODUÇÃO

Em 1892, Alfred Einhorn, bioquímico austríaco, iniciou pesquisa para obter substitutos sintéticos da cocaína, resultando na descoberta, em 1905, de uma substância

sintética produzida a partir da combinação, em solução aquosa, de dois produtos que ocorrem naturalmente no corpo humano: ácido *p*-aminobenzoico (PABA), integrante do complexo vitamínico B, e dietilaminoetanol (DEAE). Essa nova substância foi denominada *procaína*, sendo o primeiro anestésico local sintético injetável (Ritchie & Greene, 1990; Alves & Guanais, 1998; Suwalsky et al., 2005). Constitui-se em um anestésico local utilizado em procedimentos odontológicos, funcionando através do bloqueio da iniciação e condução do impulso nervoso e da diminuição da permeabilidade da membrana axonal pelo bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem. Além do efeito anestésico, essa substância possui efeito antidepressivo devido à inibição da enzima monoamino oxidase (MAO) e parece ter, também, um efeito “antiestresse”, já que inibe o hormônio cortisol - grande agente do estresse (Ferris et al., 1977).

O envelhecimento da população é uma preocupação mundial e tem sido a raiz de muita discussão na última década. A estimativa, considerando a população mundial, é que o número de pessoas com 60 anos de idade ou mais aumentará em mais de 300% nos próximos 50 anos, de 609 milhões (observado em 2000) para quase dois bilhões em 2050. Na América do Sul e, mais especificamente, no Brasil, o aumento da população idosa, entre 2000 e 2050, será superior a 400%. Dessa forma, o envelhecimento tornou-se uma questão social importante e um problema de saúde pública. Nos idosos, a ocorrência de doenças crônicas, como as neurológicas e cardiovasculares, é uma das principais causas para o desenvolvimento de incapacidade associada ao processo de envelhecimento (Paniz et al., 2007).

Normalmente, as propostas mais comuns para aliviar o estresse e promover o bem-estar durante o envelhecimento normal do organismo podem englobar as mais diversas formas de terapias e formação de grupos de terceira idade, os quais promovem maior troca social e de experiências (por exemplo, em terapias de grupo, passeios, práticas desportivas, meditação, ioga, etc.). Entretanto, atualmente há um aumento na preocupação com a alimentação e a complementação medicamentosa, como, por exemplo, com

o uso de cloridrato de procaína, que ficou conhecida como *Gerovital H3* ou *GH3* (Pereira, 2004).

Um dos principais usos da procaína é na produção de analgesia. Entretanto, a procainoterapia tem sido largamente utilizada para outros fins. Seus efeitos combateriam a depressão, aumentariam a disposição e a libido, agiriam em processos inflamatórios, ajudariam a emagrecer e a diminuir o estresse (Ostfeld et al., 1977; Klaassen, 2001). Existem outros relatos de que sua ação poderia adiar o envelhecimento, normalizar a pressão sanguínea, melhorar as funções respiratórias, aumentar o vigor muscular e combater artrites (Zaché, 2003; Szatmari & Bereczki, 2008). Além disso, teria ação inibitória sobre o hormônio cortisol e ação estimulatória sobre a secreção do hormônio do crescimento (GH), no combate às úlceras pépticas, na diminuição da insônia, recuperação da pigmentação em cabelos grisalhos, no combate à calvície e ainda na normalização dos níveis de colesterol (Zaché, 2003; Szatmari & Bereczki, 2008).

O uso da procaína tem gerado inúmeras discussões no meio científico, sobretudo nas décadas de 50, 60 e 70. A responsável pela introdução da procaína na lista dos elixires da juventude foi a médica romena Anna Aslan, gerontologista e inventora do GH3 (uma preparação intramuscular de procaína). Na década de 50, foi descrito que os usuários do anestésico relatavam bem-estar e o processo de envelhecimento era amenizado (Olsen et al., 1978). Outro exemplo da utilização da procaína foi o KH3, uma formulação oral de procaína e hematóporfirina usada com a finalidade de aumentar a capacidade mental em idosos, mas que apresentou efeitos colaterais relevantes (Reynolds, 1993).

Na prática, é raramente associada a danos à saúde severos. Entretanto, isso não significa que sejam substâncias seguras, especialmente considerando os efeitos em longo prazo. Partindo do pressuposto de que podem ser usadas extensivamente durante um amplo período de nossa vida, é extremamente necessário garantir a segurança e eficácia da mesma através da toxicovigilância, conforme relatos na literatura.

Embora criticada pela comunidade científica, a procaína tornou-se largamente utilizada. Um dos principais usos das preparações que contêm procaína é para prevenir, reverter e interromper a demência e adiar o envelhecimento. Preparações contendo procaína são facilmente disponíveis em mais de 70 países e usados por mais de 100 milhões de pessoas. Vários destes produtos são largamente promovidos, podem ser comprados em vários países e através da internet. (Szatmari & Bereczki, 2008).

Tendo em vista as discussões em relação às novas aplicações da procaína, este trabalho tem como objetivo buscar evidências científicas que comprovem a eficácia do uso da procaína para essas finalidades. Foram efetuadas pesquisas desde 2003 em bases científicas, tais como: Medline, Pubmed, Scielo, Bireme, Lilacs e Scirus, sendo utilizadas, na busca, os seguintes termos: *Gerovital*, *procaína*, *KH3* ou *novocaína*.

ASPECTOS QUÍMICOS

A maioria dos anestésicos locais se apresenta na forma de aminas terciárias (mais raramente secundárias)

e estão distribuídos em duas categorias: aminoésteres (procaína) ou aminoamidas. Na estrutura química, o grupo amino representa a porção hidrofílica da molécula e facilita sua difusão em meio aquoso. O grupo aromático confere lipossolubilidade à molécula do anestésico, favorecendo sua transposição por barreiras celulares (Merck Index, 1989; Alves & Guanais, 1998). A designação química da procaína é 4-ácido aminobenzoico 2-dietilaminoetiléster e sua fórmula molecular é $C_{13}H_{20}N_2O$ (Abu-Salah & Gambo, 2005; Suwalsky et al., 2005), como demonstrado na Figura 1.

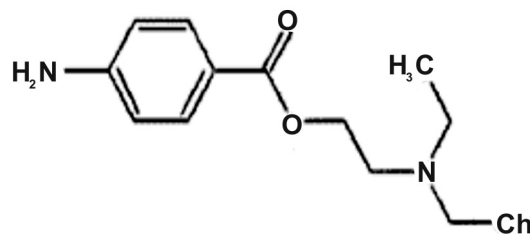


Figura1: Estrutura química da procaína.

FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

Em virtude da hidrólise rápida dos agentes anestésicos do grupo éster, não se conhece a fundo a farmacocinética da classe (Ritchie & Greene, 1990; Alves & Guanais, 1998). No entanto, a procaína é hidrolisada em ácido *p*-aminobenzoico e dietilaminoetanol, sendo rapidamente absorvida após a administração intramuscular e subcutânea (Ostfeld, 1977), e totalmente ineficaz quando aplicada topicamente por não conseguir ultrapassar a pele (Ritchie & Greene, 1990; Dolgado & Remers, 1991; British Nat Form., 1997).

A absorção sistêmica da procaína depende da dose, da concentração, da via de administração, da vascularidade tecidual local, do grau de vasodilatação e do estado fisiológico do paciente. A anestesia é obtida de três a cinco minutos após a administração e pode durar até uma hora (Ostfeld et al., 1977). No estômago, não se verifica absorção devido ao baixo pH, o que impede liberação da base; caso alguma porção seja absorvida, há inativação hepática. No trato geniturinário, a absorção é pequena, sendo nula na mucosa intacta da bexiga. Na faringe, é lenta, mas rápida e fácil na traqueia e nos brônquios, resultando em níveis elevados e risco de intoxicação (Freysz et al., 1988; Alves & Guanais, 1998). A distribuição para os tecidos é influenciada pelo metabolismo, visto que a procaína sofre hidrólise rápida e quase não se acumula no plasma ou em outros tecidos. A curta ação do anestésico deve-se também ao fato de se ligar muito pouco com proteínas, decrescendo, portanto, o tempo de atuação da droga (Loomis & Hayes, 1996).

Da corrente sanguínea, os anestésicos distribuem-se para os órgãos de grande perfusão (cérebro, pulmão, fígado e rins), chegando aos músculos e, por fim, aos tecidos de baixa perfusão (Alves & Guanais, 1998).

A procaína é metabolizada no plasma pelas pseudocolinesterases, resultando em dietilamina e PABA (Rang et al., 2001). Aproximadamente uma entre três mil

peçoas possui a forma atípica da pseudocolinesterase, que não hidrolisa ésteres como a procaína, resultando em tempo e níveis muito maiores do anestésico na corrente sanguínea, aumentando assim a meia vida de 7,7 minutos e, conseqüentemente, a toxicidade (Leikin & Paloucek, 1998). Assim, ocorre a hidrólise e só uma fração mínima do produto original é excretada pelos rins (menos de 2%). Dos produtos de hidrólise, o PABA aparece na urina principalmente conjugado, num total de 80 a 90%. A dietilamina, outro metabólito, aparece na urina 33,3% inalterada, sendo a restante degradada em outros metabólitos (Alves & Guanais, 1998; Leikin & Paloucek, 1998).

Por ser um anestésico local, a procaína impede a geração e a condução do impulso nervoso através de sua interação direta com os canais de sódio voltagem dependentes, bloqueando assim o fluxo de sódio para dentro da célula e impedindo o potencial de ação. Também compete ou interfere no mecanismo de ação do cálcio e pode interagir com outras drogas (Ostfeld et al., 1977; Rang et al., 2001).

EFEITOS ADVERSOS E TOXICIDADE

Os principais efeitos adversos são referentes ao sistema nervoso central (SNC) e ao sistema cardiovascular. Tais reações podem ser provocadas devido à alta concentração da droga no plasma, à alta dosagem ou à rápida absorção desta pelo paciente (Reynolds, 1993; Rang et al., 2001). Existem outros tipos de reações adversas, tais como sensação de queimação ao injetar a droga, dor, irritação e descoloração de pele, náusea, vômitos e hipertermia (Leikin & Paloucek, 1998).

No SNC, pode produzir efeitos como excitação, depressão, intranquilidade, cansaço, ansiedade, tontura, embaçamento da visão, tremores, entre outros, podendo evoluir para convulsões crônicas (Klaassen, 2001).

Em relação ao sistema cardiovascular, causa vasodilatação por ação direta sobre o músculo da parede vascular, com ação hipotensora intensa. No miocárdio, promove a diminuição da excitabilidade elétrica, da velocidade de condução e da força de contração. Também são citados na literatura decréscimo do débito cardíaco, arritmia ventricular, bloqueio e diminuição dos batimentos cardíacos (Ritchie & Greene, 1990; Alves & Guanais, 1998).

Os fenômenos alérgicos causados pela procaína são atribuídos ao PABA. As manifestações mais frequentes são edema, rinite, broncoespasmo e dermatite alérgica. Na literatura, há registro de reações de hipersensibilidade em pacientes após o uso de Gerovital, que, além de vitaminas e antioxidantes, contém procaína (Forstrom et al., 1977; Somsen & Schut, 1998). No músculo liso, deprime contrações no intestino intacto e pode relaxar o músculo liso vascular e brônquico (Ritchie & Greene, 1990). No sangue, se administrada em doses elevadas, pode ocasionar lise eritrocitária. Observações por SEM (scanning electronic microscopy) indicaram que, na concentração de 3mM procaína, mudanças na forma dos eritrócitos foram induzidas *in vitro*. As hemácias sofreram uma alteração morfológica quando mudaram suas formas bicôncavas para forma de estomatócitos (Alves & Guanais, 1998;

Suwalsky et al., 2005). No aparelho respiratório, causa broncodilatação por ação direta e depressão respiratória. Em caso de doses tóxicas, produz depressão generalizada do sistema nervoso central (Leikin & Paloucek, 1998).

Somsen & Schut (1998) relataram o caso de um paciente intoxicado que apresentou um quadro de rabdomiólise e insuficiência renal devido à autoinjeção de procaína contida na droga gerovital. Esse caso ilustra o efeito nocivo da autoadministração da procaína.

Foram observadas reações oculares como miose, visão borrada, diplopia e perda da acuidade auditiva transitória. Os sinais e sintomas observados em casos de overdose foram arritmias cardíacas, tonturas, coma, taquipneia progredindo para apneia, taquicardia, hipertensão e midríase (Leikin & Paloucek, 1998).

Em ratos, a dose letal determinada (DL_{50}) foi de 45 mg/kg pela via intravenosa, 230 mg/kg pela via intraperitoneal, 630 mg/kg pela via intramuscular, 800 mg/kg pela subcutânea e 500 mg/kg por via oral (Loomis & Hayes, 1996).

Algumas interações foram relatadas, como o uso concomitante de procaína com ácido acetilsalicílico, digitálicos, anticolinesterásicos e succinilcolina. Sabe-se que pode antagonizar a ação de sulfonamidas, além de provocar aumento das reações adversas com antidepressivos tricíclicos, fenotiazínicos, inibidores da MAO, sedativos e vasopressores (Leikin & Paloucek, 1998).

Algumas condições que exigem avaliação de risco e benefício são bloqueio cardíaco, choque, idade, estado de saúde, doenças agudas graves, inflamação ou septicemia na região da injeção anestésica, insuficiência hepática, lactantes, mulheres em trabalho de parto, pressão intra-abdominal aumentada, entre outras. Não é indicada para pessoas com hipersensibilidade à própria procaína, ao PABA e a outros ésteres com efeito anestésico local, doenças cérebro-espinais, bloqueio cardíaco, hipotensão e hemorragia gastrointestinal. Pacientes com doenças cardíacas, hipertireoidismo ou outras doenças endócrinas podem ser mais suscetíveis ao efeito tóxico dos anestésicos locais (Merck Index, 1989).

No estudo realizado por Szatmari & Bereczki em 2008, foram relatados relativamente poucos efeitos adversos relacionados ao tratamento com procaína; apenas alguns transitórios, como agitação, tonturas, dores de cabeça e outros persistentes, como cefaleia e lúpus eritematoso sistêmico.

DISCUSSÃO

A procaína é um anestésico local que tem sido utilizado como agente antienvhecimento e para o tratamento de várias doenças crônicas nos últimos 30 anos. A droga é comumente indicada para prevenir ou amenizar várias dores decorrentes da idade, incluindo artrite, arteriosclerose, depressão, psicose senil, impotência, entre outras (Ostfeld et al., 1977; Klaassen, 2001). Entretanto, não existe um consenso quanto a essas indicações para seu uso.

Atualmente, tem sido discutida, na mídia, a indicação da procaína por alguns médicos e o uso entre personalidades do meio artístico e esportivo. De acordo com alguns médicos que prescrevem a terapia, esses efeitos estariam

justificados. Em contrapartida, o principal argumento dos críticos a esse tratamento é a falta de embasamento científico para sua utilização. Isso demonstra a necessidade da realização de mais pesquisas para comprovar tais efeitos (Zaché, 2003; Szatmari & Bereczki, 2008).

Embora muitos trabalhos sem embasamento científico descrevam grandes benefícios atribuídos à procaína (Gerovital H3 – basicamente 2% de procaína), estudos científicos não demonstraram qualquer melhoria no estado físico e mental em pacientes idosos com arteriosclerose cerebral ou doenças degenerativas crônicas, incluindo demência senil (Gerovital H3, 1979). Em relação ao efeito antidepressivo atribuído a essa substância, os resultados dos estudos são controversos. Alguns autores relataram uma diferença significativa entre o grupo tratado com placebo e o grupo tratado com procaína em um estudo duplo-cego, chegando a sugerir um efeito da procaína superior ao da imipramina, um antidepressivo tricíclico (Kurland & Hayman, 1974; Zung et al., 1976; Sakalis et al., 1974). Somado a isso, outro estudo sugeriu a procaína como um inibidor da MAO, o que justificaria seu uso como antidepressivo (Jarvik, 1975). Entretanto, outros relatos demonstraram o efeito inibidor da MAO inexistente, mesmo com altas doses de procaína (MacFarlane, 1974; Jarvik & Milne, 1975). Em um estudo com 25 pacientes com depressão moderada tratados com procaína, não foi demonstrado melhora quando comparados ao grupo tratado com placebo (Zwerling et al., 1975; Olsen et al., 1978). Sua ação como inibidor da MAO fraco e reversível foi demonstrada apenas *in vitro* e não *in vivo* (Hrachovec, 1972; MacFarlane & Besbris, 1975; Fuller & Roush, 1977).

Os efeitos do Gerovital H3 vêm sendo estudados há algumas décadas. Zwerling et al., (1975) publicaram um estudo em que se procurou verificar o efeito da procaína nas habilidades cognitivas, no relacionamento interpessoal e nos sintomas psiquiátricos de pacientes da psiquiatria geriátrica. Os pacientes receberam injeções de 5 mL de Gerovital ou placebo durante seis semanas, aumentando a quantidade para 10 mL nas três semanas seguintes. Os resultados do estudo foram inconsistentes, com uma grande variabilidade de medidas, levando os autores a concluir que o Gerovital H3 não tem efeito positivo no funcionamento psicológico nem fisiológico desses pacientes. Depois desse grupo, diversos outros estudos mostraram a ineficiência dessa forma de procaína (Zwerling et al., 1975; Olsen et al., 1978; Rissanen et al., 1990; Alves, 1998).

Fischman et al., (1983) compararam os efeitos subjetivos, psicológicos e cardiovasculares da procaína com a cocaína e com placebo. Embora a procaína não seja considerada uma droga de abuso, foi clinicamente comprovado seu efeito sobre o SNC até mesmo com seu uso sendo apenas como analgésico e anestésico. Em doses usuais, a procaína não apresentou efeitos cardiovasculares relevantes, diferentemente do ocorrido quando administradas altas doses, ocasionando efeitos similares àqueles após uso da cocaína.

A estimulação no sistema límbico ocasionado pela administração de procaína pode ser o principal fator patogênico para sintomas neurológicos (Adinoff et al., 2002) e sintomas psiquiátricos da reação aguda não alérgica a benzilpenicilina (Síndrome de Hoigne's). Esta síndrome é desencadeada por repetidas injeções da droga,

ocasionando sintomas agudos (ansiedade, distúrbios, hiperatividade simpática, entre outros) semelhantes àqueles desencadeados por uma intoxicação por outros anestésicos locais, como a cocaína (Araskiewicz & Rybakowski, 1994).

Foi sugerido que a procaína estimulasse a liberação do hormônio do crescimento (GH). Entretanto, os estudos demonstraram que a procaína estimula apenas a liberação de ACTH (hormônio adrenocorticotrópico) e prolactina mas não afeta a liberação de GH (Kling et al., 1987; Kellner et al., 1987).

No caso de gravidez, a placenta permite a passagem da procaína, podendo apresentar níveis fetais equivalentes a 50% dos observados no sangue materno (Alves Guanais, 1998). Isso possibilita o questionamento sobre o fato de que alguns médicos estarem receitando a procaína para gestantes, alegando inocuidade (Kling et al., 1987; Kellner et al., 1987).

Por outro lado, Zhang et al., (1992) realizaram um estudo *in vitro* para avaliar o efeito protetor da procaína sobre o estresse oxidativo e citotoxicidade causados pela cisplatina. Os resultados demonstraram que a procaína na concentração de 2mM inibiu completamente a peroxidação lipídica induzida por cisplatina sem afetar a depleção de glutathione (GSH), mas potencializou a inibição da gliconeogênese e demonstrou certa proteção contra citotoxicidade induzida por cisplatina. Foi sugerido que a depleção de GSH, causada pela cisplatina, pode ser um fator determinante como causa do estresse oxidativo e subsequente toxicidade e que a procaína é um poderoso antioxidante e poderia ser um fármaco promissor na diminuição de alguns efeitos adversos da cisplatina.

Além disso, foi comparada a eficácia analgésica e os efeitos colaterais da procaína e da buprenorfina em pacientes com pancreatite aguda. Ambas foram administradas por infusão intravenosa, com a utilização de outros analgésicos concomitantemente. Os pacientes, recebendo buprenorfina, demandaram uma quantidade menor de analgésicos adicionais do que os que receberam procaína. Os efeitos colaterais foram comparáveis em ambos os grupos, com exceção de um leve aumento da sedação do grupo que recebia buprenorfina. Concluiu-se que a aplicação intravenosa de procaína foi menos efetiva do que a buprenorfina, usualmente recomendada para alívio da dor em pancreatite aguda (Jakob et al., 2000).

Outro efeito demonstrado para a procaína foi atividade anti-inflamatória em coelhos, sugerindo benefícios em algumas doenças autoimunes ou inflamatórias (Vrabiescu et al., 1998).

Experimentos realizados em animais mostraram que a injeção intramuscular de procaína pode causar isquemia local e necrose (Forstrom et al., 1977). Já injeções intravenosas podem ocasionar danos no endotélio, com aumento da permeabilidade da parede do vaso, podendo resultar em edema. Injeções intramusculares de procaína benzilpenicilina foram associadas a dois casos fatais que, através da autópsia, revelou rhabdomiólise (Stanulovic et al., 1984; Somsen & Schut, 1998).

Recentemente, o efeito da procaína foi analisado em um estudo realizado por Szatmari & Bereczki (2008) sobre as funções cognitivas de pessoas saudáveis ou dementes. Foram encontradas várias limitações que condicionaram a interpretação dos resultados. A maioria dos estudos

realizados em que se utilizou procaina para efeitos cognitivos foram realizados antes da década de 1990 e não utilizaram critérios aceitáveis para o declínio cognitivo ou demência. Os pacientes idosos tinham diversas doenças crônicas; portanto, um subgrupo de análise não foi possível e, com isso, a maioria dos ensaios clínicos foi excluída da análise (Balaceanu et al., 1989). Nos dois estudos realizados com indivíduos sem patologias não foi possível demonstrar que todos os indivíduos eram realmente saudáveis. Esses estudos foram curtos e sem o acompanhamento da evolução do desempenho cognitivo desses pacientes, além de o tratamento ativo ter sido diferente em cada estudo, em termos de composição e administração. A procaina teve um efeito negativo sobre a demência de pacientes após um mês de tratamento, tal como o efeito resultante de um pequeno estudo realizado em 1961 por Cashman.

O aumento do uso indiscriminado de procaina para fins alternativos, sem embasamento científico, não ocorre somente no Brasil. Nos Estados Unidos, o FDA (Food and Drug Administration), órgão que regula medicamentos e alimentos, não aprova o uso do composto com finalidade de rejuvenescimento. No Brasil, a situação é semelhante; não há permissão oficial para se utilizar a procaina com esses objetivos. Por isso, as clínicas e os médicos que aplicam a terapia podem ser alvo de punição (Zaché, 2003).

O Ministério da Saúde romeno aprovou a droga em 1958 e o Ministério da Saúde brasileiro proibiu a venda em outubro de 1973, pois a droga entrava ilegalizada. Nos EUA, desde 1976 o FDA vem sistematicamente não aprovando seu uso para reverter o envelhecimento. Em 1985, a portaria número 4 do Ministério da Saúde resolveu que “os produtos com indicação geriátrica que contenham procaina deverão ter suas fórmulas modificadas pela substituição ou retirada de procaina”. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) foi criada dois anos depois e só permite o uso da procaina como anestésico odontológico. A Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG) também é contra o uso do GH3. No ano passado, foi solicitado junto à Anvisa, ao Conselho Federal de Medicina e aos Conselhos Regionais de Medicina a proibição da droga para uso de rejuvenescimento em território brasileiro. Tal assunto vem sendo estudado, exaustivamente, há várias décadas, sem resultados práticos. Como foi mencionada anteriormente, em 1977, uma coletânea de 285 artigos e textos, englobando um total de mais de 100 mil pacientes, foi bem clara ao afirmar que ‘exceto por um possível efeito antidepressivo leve e fugaz não há evidências convincentes de que a procaina (ou Gerovital) tenha algum valor no tratamento de doenças em pacientes idosos’ (Ostfeld et al., 1977). Tal fato foi corroborado pelo estudo de Goodnick & Gershon, de 1984. Os estudos com tal substância foram interrompidos por duas décadas devido à sua ineficácia. Porém, a propaganda exagerada e infundada sobre o produto, por interesses talvez de ordem financeira, deve aumentar a ocorrência de rabdomiólise (tipo de lesão muscular) e insuficiência renal devido à administração de procaina (GH3).

Em uma resolução publicada em fevereiro de 2010 (D.O.U. de 5 de fevereiro de 2010, seção I, p. 161), foram estabelecidas normas técnicas para regulamentar o diagnóstico e os procedimentos terapêuticos da prática ortomolecular e biomolecular, obedecendo aos postulados

científicos oriundos de estudos clínico-epidemiológicos. De acordo com o Art. 9º, têm vedados o uso e a divulgação no exercício da Medicina dos diagnósticos ou terapêuticos, procedimentos da prática ortomolecular e biomolecular, que empregam: “a procaina como terapia antienvhecimento, anticâncer, antiarteriosclerose ou voltadas para patologias crônicas degenerativas” devido a ausência de comprovação científica suficiente quanto ao benefício para o ser humano sadio ou doente (Brasil, 2010).

Outro ponto de vista pouco abordado é o fato de a intervenção baseada na procaina normalmente abranger atividades físicas, dietas e uma forte abordagem psicológica, além do seu uso concomitante com suplementos vitamínicos e minerais, fatores que podem ser os verdadeiros causadores dos efeitos positivos atribuídos a ela.

Até o momento, não existe embasamento científico que evidencie os benefícios atribuídos à procainoterapia. Os dados encontrados na literatura continuam de acordo com relatos e experimentos da década de 70 ou 80; inclusive, observa-se que os estudos com essa substância foram praticamente interrompidos há duas décadas devido à sua comprovada ineficiência. A propaganda exagerada e infundada sobre a substância está fazendo ressurgir o seu uso. Além disso, a Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia não aceita o uso da procaina como medida terapêutica para tratar o envelhecimento, pois alega a velhice não como uma doença, mas como uma etapa biológica da vida que ninguém pode evitar, além das reações adversas, as quais podem ocorrer com o uso indevido e inadequado dessa substância. Essa decisão deveria ser seguida pelas demais sociedades científicas e conselhos profissionais, pois, além de não trazer benefício algum para os pacientes, o uso de procaina pode trazer alguns efeitos adversos.

Esta revisão não fornece nenhuma evidência de benefício da procaina na prevenção e no tratamento da demência ou do antienvhecimento. Houve poucos efeitos adversos graves relacionados com o uso e o tratamento com essa substância em longo prazo. Entretanto, a procaina demonstrou ter um bom potencial para uso como antioxidante, mas deve ser melhor investigado para avaliar a sua aplicação clínica. Além disso, na maioria dos estudos realizados, os resultados foram semelhantes aos obtidos através do uso de placebos, de ordem subjetiva e, portanto, meramente psicológicas, com o agravamento, por ser um anestésico, ao reduzir a dor e postergar o aparecimento de doenças.

Há algumas evidências de estudos antigos, realizados com preparações de procaina, em que foi possível melhorar a memória em pessoas sem comprometimento cognitivo. Faz-se necessária uma investigação mais aprofundada a esse respeito devido a um grande interesse da população em geral sobre o assunto, bem como um forte *marketing* relacionado com a atividade da procaina isoladamente ou em preparações. Além disso, deveriam ser realizados mais ensaios a respeito de sua relação com a prevenção do declínio cognitivo, do envelhecimento e de outras doenças com metodologias mais atualizadas e padronizadas. Além disso, esta revisão sugere que o risco-benefício da procaina na prevenção e/ou tratamento de demências ou disfunções cognitivas não compensa o seu uso.

Como toxicologistas, sugerimos que haja a participação de profissionais, que trabalham na área,

em hospitais, cursos de atualização e aperfeiçoamento e palestras elucidativas, enfatizando a importância desse tema, visto que esse assunto não está esgotado, porém defasado, mostrando, assim, a necessidade de novas pesquisas que envolvam equipes multidisciplinares.

Por fim, esta revisão enfatiza a necessidade da realização de estudos para avaliação farmacológica e toxicológica da procaina, bem como a necessidade de aplicar-se ensaios *in vitro* e *in vivo* na avaliação da segurança de preparações farmacêuticas que contenham essa substância, a fim de comprovar as inúmeras indicações de uso.

ABSTRACT

Procaine: Pharmacological and toxicological effects

Procaine is a local anesthetic used by dentists for decades. Nowadays it is being used to treat depression, increase the libido and act on inflammatory conditions and also to induce weight loss, among other uses. However, there has been criticism of such treatments with this substance, alone or in combination. The lack of a scientific basis makes its use subjective and unfounded and often potentially harmful to the individual. Therefore, the aim of this review is to find scientific evidence of systemic actions of procaine that demonstrate its efficacy for such purposes. From a review of the scientific literature, it was concluded that, except for a possible antidepressant effect, so far there are no data proving the alleged effects of procaine. In view of this, the current use of this substance in the treatment of chronic diseases or as an anti-aging drug would not be justified. Moreover, this review emphasizes the need for pharmacological and toxicological studies on procaine and the need to carry out *in vivo* and *in vitro* safety trials on pharmaceutical preparations containing this substance, in order to prove or disqualify the indications for its use.

Keywords: Procaine. Aging. Antidepressant. Anesthetic, toxicology.

REFERÊNCIAS

- Abu-Salah KM, Gambo AH. An explanation for the efficacy of procaine in the treatment of sickle cell anaemia. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005; 37:835-41.
- Adinoff B, Devous MD, Best SE, Alexander D, Kelly Payne J, Williams M. Dose-response measures of rCBF and subjective changes following procaine in healthy female volunteers. *Psychiatry Res.* 2002; 114(3):123-35.
- Alves TCA, Guanais O. Anestésicos gerais. In: Silva P, editor. *Farmacologia.* 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1998. p.434-51.
- Araskiewicz A, Rybakowski JK. Hoigne's syndrome: a procaine-induced limbic kindling. *Med Hypotheses.* 1994; 42(4):261-4.
- Balaceanu Stolnici C, Manoiu A, Vrabiescu M. Gerovital h3 effects upon human cognitive behaviour and psychomotor capacity. *Rom J Gerontol Geriatr.* 1989; 10:277-84.
- Brasil. Resolução CFM Nº 1.938/2010. Estabelece normas técnicas para regulamentar o diagnóstico e procedimentos terapêuticos da prática ortomolecular e biomolecular, obedecendo aos postulados científicos oriundos de estudos clínico-epidemiológicos. *Diário Oficial da União*, de 5 de fevereiro de 2010, Seção I, p. 161.
- British National Formulary. London: British Medical Association; 1997. p.34.
- Cashman MD, Lawes TGG. A controlled trial of "Gerioptil". *Br Med J.* 1961; 1:554-6.
- Dolgado JD, Remers WA In: Lippincott JB, editor. *Textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry.* New York: Lippincott; 1991. p. 594.
- Ferris SH, Sathananthan G, Gerson S, Clark C. Senile dementia: treatment with deanol. *J Am Geriatr Soc.* 1977; 25(6):241-4.
- Fischman MW, Schuster CR, Rajfer S. A comparison of the subjective and cardiovascular effects of cocaine and procaine in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 1983; 18(5):711-6.
- Forstrom L, Hannuksela M, Idanpaan-Heikkila J, Salo OP. Hypersensitivity reactions to Gerovital. *Dermatologica.* 1977; 154(6):367-9.
- Freysz M, Beal JL, Timour Q, Bertrix L, Faucon G. Systemic toxicity of local anesthetics. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1988; 7(3):181-8.
- Fuller RW, Roush BW. Procaine hydrochloride as a monoamine oxidase inhibitor: Implications for geriatrics therapy. *J Am Geriatr Soc.* 1977; 25:90-3.
- Gerovital H3. *Med Lett Drugs Ther.* 1979; 21(1):4.
- Goodnick P, Gershon S. Chemotherapy of cognitive disorders in geriatric subjects. *J Clin Psychiatry.* 1984; 45(5):196-209.
- Hrachovec JP. Inhibitory effect of Gerovital-H3 on Monoamine Oxidase of rat brain, liver and heart. *Physiologist.* 1972; 15:3.
- Jakobs R, Adamek MU, von Bubnoff AC, Riemann JF. Buprenorphine or procaine for pain relief in acute pancreatitis. A prospective randomized study. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35(12):1319-23.
- Jarvik LF, Milne JF. Gerovital H3: a review of the literature. In: Gershon S, Raskin A, editors. *Aging, genesis and treatment of psychologic disorders in the elderly.* New York: Raven Press; 1975. p. 203-7.
- Kellner CH, Post RM, Putnam F, Cowdry R, Gardner D, Kling MA, Minichielli MD, Trettau JR, Coppola R. Intravenous procaine as a probe of limbic system activity in

- psychiatric patients and normal controls. *Biol Psychiatry*. 1987; 22(9):1107-26.
- Klaassen CD. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 6th. ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
- Kling MA, Kellner CH, Post RM, Cowdry R, Gardner D, Coppola R, Putnam F, Gold PW. Neuroendocrine effects of limbic activation by electrical, spontaneous, and pharmacological modes: relevance to the pathophysiology of affective dysregulation in psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1987; 11(4):459-81.
- Kurland M, Hayman M. Gerovital-H3 in the treatment of depression in a private practice population: A double-blind study. In: Annual Meeting of Academy of Psychosomatic Medicine, Scottsdale, AZ, Nov. 17-20, 1974.
- Leikin JB, Paloucek FP. Poisoning e Toxicology Compendium. Ohio: Lexi-Comp Inc; 1998.
- Loomis TA, Hayes AW. Loomis's essentials of toxicology. 2nd. ed. California: Academic-Press; 1996.
- MacFarlane MD. Procaine HCl (Gerovital H3): a weak, reversible, fully competitive inhibitor of monoamine oxidase. *Fed Proc*. 1975; 34(1):108-10.
- MacFarlane MD, Besbris H. Procaine (Gerovital H3) Therapy: Mechanism of inhibition of monoamine oxidase. *J Am Geriatr Soc*. 1974; 22(8):365-71
- Olsen EJ, Bank L, Jarvik LF. Gerovital-H3: a clinical trial as an antidepressant. *J Gerontol*. 1978; 33(4):514-20.
- Ostfeld A, Smith CM, Stotsky BA. The systemic use of procaine in the treatment of the elderly: a review. *J Am Geriatr Soc*. 1977; 25(1):1-19.
- Paniz C, Bairros A, Valentini J, Charão M, Bulcão R, Moro A, Grune T, Garcia SC. The influence of the serum vitamin C levels on oxidative stress biomarkers in elderly women. *Clin Biochem*. 2007; 40(18):1367-72.
- Pereira A, Freitas C, Mendonça C, Marçal F, Souza J, Noronha JP, et al. Envelhecimento, estresse e sociedade: uma visão psiconeuroendocrinológica. *Ciênc Cogn*. 2004; 1:34-53.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Gardner P. *Pharmacology*. 4th. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2001.
- Reynolds JEF. *Martindale: the extra pharmacopoeia*. 30th. ed. London: The Pharmaceutical Press; 1993.
- Rissanen V, Rissanen P, Tuomisto J. Procaine (Gerovital): no effect on the rehabilitation result in patients with back or hip disease. *Ann Med*. 1990; 22(3):151-6.
- Ritchie JM, Greene NM. Anestésicos locais. In: Goodman LS, Gilman AG, editor. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 8th. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1990. p. 205-17.
- Sakalis G, Oh D, Gerson S, Shopsin B. A trial of gerovital in depression during senility. *Curr Therap Res*. 1974; 16:15.
- Stanulovic M, Jahovlevic V, Roncevic N. Drug utilization in paediatrics: non medical factors affecting decision making by prescribers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984; 27:241-73.
- Szatmári Szabolcs, Bereczki Dániel. Procaine treatments for cognition and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 2, Art. No. CD005993.
- Somsen GA, Schut NH. Acute renal failure due to selfmedication. *Neth J Med*. 1998; 53: 45-6.
- Suwalsky M, Schneider C, Villena F, Norris B, Cardenas. A study of the perturbation effects of the local anesthetic procaine on human erythrocyte and model membranes and of modifications of the sodium transport in toad skin. *Biophys Chem*. 2005; 116:227-35.
- The Merck Index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 11th. ed. Centennial Edition. Rahway: Merck; 1989.
- Vrabiescu A, Radu D, Dolganiuc A, Bordea M, Olinescu A. Analysis by flow cytometry of the subpopulations of lymphocytes from the peripheral blood of procaine or diethylaminoethanol treated rabbits. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 1998; 57(2):111-24.
- Zaché J. Quero ser jovem: um anestésico e suplementos que incluem de vitaminas e aminoácidos tornam-se mania entre os que desejam adiar o envelhecimento. *Isto É Independente*. 2003; outubro; 1775: 72-7. [Cited 2003 oct. 23]. Available from: <http://www.istoe.com.br/reportagens/detalhePrint.htm?idReportagem=13941&txPrint=complete>.
- Zhang JG, Zhong L F, Zhang M, Xia YX. Protection effects of procaine on oxidative stress and toxicities of renal cortical slices from rats caused by cisplatin in vitro. *Arch Toxicol*. 1992; 66(5):354-8.
- Zung WW, Gianturco D, Pfeiffer E. Treatment of depression in the aged with gerovital H3: clinical efficacy and neurophysiological effects. *Psychopharmacol Bull*. 1976; 12(2):50-1.
- Zwerling I, Plutchik R, Hotz M, Kling R, Rubin L, Grossman J, Siegel B. Effects of a procaine preparation (Gerovital H3) in hospitalized geriatric patients: a double-blind study. *J Am Geriatr Soc*. 1975; 23(8):355-9.

