

DA INEFICÁCIA DA ADMINISTRAÇÃO DA PROCAÍNA,  
SULFADIAZINA, ÁCIDO p-AMINOBENZÓICO E ÁCIDO  
p-AMINOBENZÓICO OXIDADO, NA SOBREVIVÊNCIA  
DE CAMUNDONGOS FÊMEAS ♀

DORIVAL FONSECA RIBEIRO \*  
WALTER SIDNEY LESER \*\*  
FRANCISCO ANTONIO CARDOSO \*\*\*  
HELENA ALBA P. C. SILVA BALDO \*\*\*\*

I N T R O D U Ç Ã O

O interesse pelo uso da procaína em geriatria foi despertado pelas publicações de Aslan e colaboradores, a partir de 1956. Sobre o assunto Aslan tem escrito uma série de trabalhos<sup>2,11</sup>.

Declara Aslan :

“Observations made on 2.500 cases show that procaine is a substance which has a eutrophic effect on the entire organism. It can be stated that procaine lowers the biological reflection of the chronological age to below this age”.<sup>2</sup>

“Due to the trophic action of the substance, and its part in stimulating vital processes, it may prove to be one of the most valuable prophylactic and curative substances for the battle against old age. A comparison of the condition and mortality of the patients treated with H<sub>3</sub> and those patients undergoing other forms of treatment shows that this method represents a real step forward in the prophylactic and curative treatment of old age, and enhances our chances of prolonging healthy, active lives”.<sup>11</sup> Segundo Parhon e Aslan<sup>15</sup> “the action of procaine as a biocatalysing factor is connected with a gradual liberation of p-Aminobenzóic acid in the body”.

A principal crítica que se faz aos trabalhos de Aslan e colaboradores é a falta de planejamento e análise estatística dos resultados obtidos.<sup>16</sup> Nestas condições, as conclusões das publicações desses autores são passíveis de

---

Recebido para publicação em 3-1-1963

- ♀ Trabalho da Cadeira de Higiene Alimentar (Professor Francisco Antonio Cardoso) da Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo.  
\* Professor da Cadeira de Química Biológica da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo, falecido a 16-4-62.  
\*\* Professor da Cadeira de Medicina Preventiva da Escola Paulista de Medicina e da Cadeira de Higiene e Legislação Farmacêutica da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo.  
\*\*\* Professor da Cadeira.  
\*\*\*\* Instrutor da Cadeira.

dúvida, como referiu Chiu,<sup>12</sup> e, somente experimentos bem controlados poderiam estabelecer a exatidão das mesmas.

Leake<sup>14</sup> considera que os trabalhos de Aslan são suficientemente interessantes para pesquisas posteriores, acompanhadas de estudos experimentais, em animais de laboratório, que poderiam, em pouco tempo, esclarecer se a procaína adiará o processo de envelhecimento, prolongando a vida.

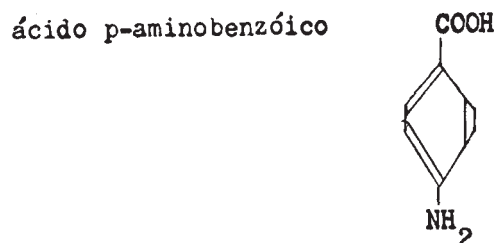
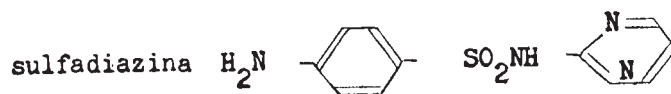
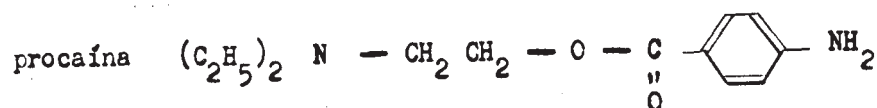
Hackmann<sup>13</sup> experimentou sulfadiazina por via oral em ratos e camundongos com sinais de senilidade e observou melhoras, representadas pelo crescimento de pêlo em zonas alopecicas, aumento de peso, prolongamento da vida, principalmente devido a ausência de pneumonia, quando comparados com o grupo controle.

Verzar<sup>16</sup> inoculou procaína e seus produtos de cisão (ácido-p-aminobenzóico e diethylaminoethanol) em ratos, durante 14 a 30 meses, concluindo que a sobrevivência dos mesmos não foi alterada, quando comparada aos controles da mesma ninhada.

Em consequência destes trabalhos houve interesse no meio médico e leigo pela procaína, e, daí entusiasmo talvez prematuro que só poderia ser fundamentado em informações clínicas e trabalhos de laboratório bem controlados.

Procurando dar uma contribuição para o esclarecimento do assunto, baseada em experiência de laboratório bem controlada é que realizamos este trabalho.

Interessados em conhecer até que ponto, moléculas como



e ácido p-aminobenzóico oxidado, têm atuação no prolongamento da vida de animais de laboratório, idealizamos a pesquisa que se segue.

## EXPERIMENTO

Com a finalidade de estudar qualquer possível efeito na prorrogação da vida de camundongos, determinado pela procaína, sulfadiazina, ácido p-aminobenzóico e ácido p-aminobenzóico oxidado, 310 camundongos brancos, fêmeas, linhagem C do Staten Serum Institut, Copenhagen, oriundos do Biotério Geral do Instituto Butantã, \* todos com mais de um ano de idade foram distribuídos ao acaso, por sorteio, em 5 lotes, sendo 2 de 80 e 3 de 50 animais.

Um dos lotes de 80 camundongos serviu de grupo testemunha; o outro lote de 80 camundongos foi destinado à experiência com procaína, enquanto que os restantes 3 lotes de 50 animais, serviram cada um para experiência com uma das seguintes substâncias: sulfadiazina, ácido p-aminobenzóico e ácido p-aminobenzóico oxidado.

Os animais foram redistribuídos ao acaso em 60 gaiolas, numeradas de 1 a 60, sendo que nas de números 1 a 50 ficaram 5 animais por gaiola, isto é, um representante de cada grupo e, nas de números 51 a 60 ficaram 6 animais por gaiola, sendo 3 deles do grupo testemunha e os outros do grupo procaína.

Havia interesse em estudar o efeito de cada uma dessas drogas na sobrevivência de animais, colocados em condições perfeitamente comparáveis. Para possibilitar a comparação dos resultados dos 5 lotes, as 50 primeiras gaiolas continham cada uma 1 animal de cada lote.

Sendo maior o interesse na verificação de qualquer possível ação da procaína na sobrevivência desses animais, o lote que recebeu procaína foi constituído de 50 animais, das 50 primeiras gaiolas, mais 30 animais, das 10 últimas gaiolas, perfazendo assim, um total de 80 animais. O mesmo foi observado com o grupo testemunha que também ficou constituído por 80 animais.

Das drogas mencionadas foram preparadas soluções aquosas de concentração  $\frac{M}{18}$ , as quais foram acondicionadas em ampôlas estéreis e conservadas ao abrigo da luz. Estas soluções foram administradas aos animais por via subcutânea, região dorsal, dose de 0,2 ml, três vezes por semana, às 2as., 4as. e 6as. feiras (0,2 ml de solução  $\frac{M}{18}$  correspondem a 3,03 mg de procaína, 2,78 mg de sulfadiazina, 1,52 mg de PABA, e 1,52 de PABA-oxidado). O grupo testemunha recebeu soro fisiológico (NaCl 8,5%) administrado nas mesmas condições.

Para o registro dos resultados foram anotadas diariamente as mortes ocorridas, fazendo-se a identificação pelo número da gaiola e pelo grupo a que

\* Agradecemos ao Instituto Butantã e ao Dr. Gastão Rosenfeld, chefe da Secção de Fisiopatologia do Instituto Butantã, terem nos fornecido os animais usados na nossa experiência.

GRAFICO I  
CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA DE CAMUNDONGOS DOS 5 GRUPOS EM EXPERIÊNCIA PARA OS ANIMAIS DAS 50 PRIMEIRAS GAIOLAS

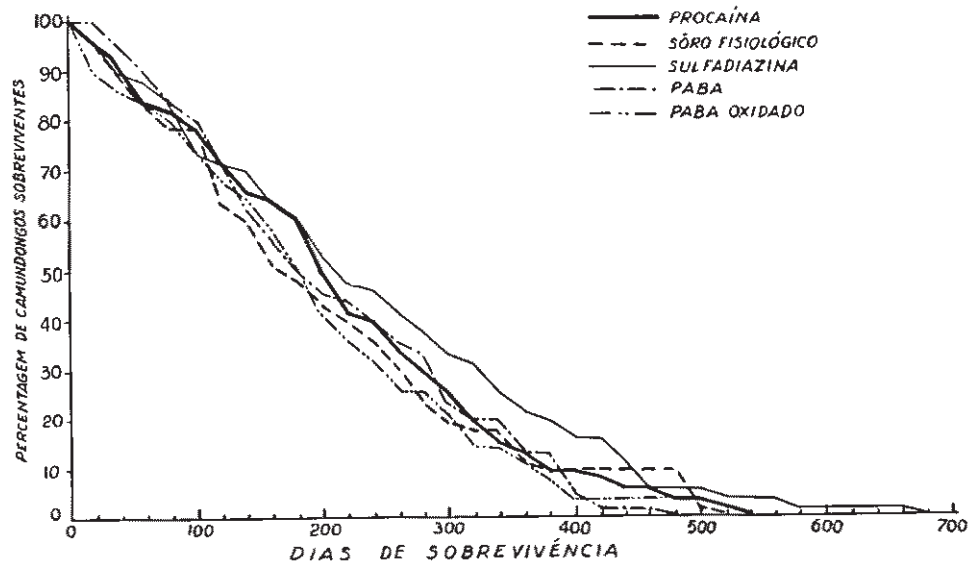
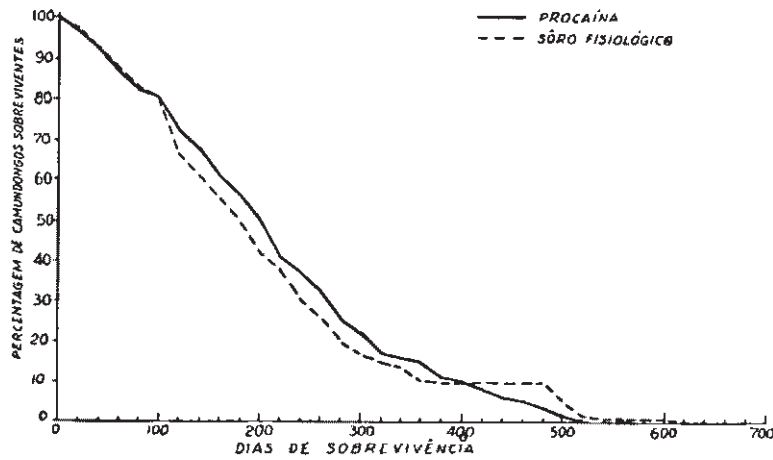


GRAFICO II  
CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA PARA OS 80 ANIMAIS INCLUIDOS EM CADA UM DOS GRUPOS QUE RECEBERAM PROCAÍNA OU SORO FISIOLÓGICO



pertencia o animal. Para cada animal morto calcularam-se os dias de sobrevivência, a partir do dia zero, que foi a data de início das inoculações. O último sobrevivente recebeu ao todo 290 inoculações, tendo a experiência se iniciado a 6/11/59 e finalizado a 25/9/61.

A tabela I registra os dias de sobrevivência para cada animal da experiência, pertencentes aos cinco lotes e que se encontravam nas 50 primeiras gaiolas.

A tabela II registra os dias de sobrevivência para cada um dos 80 animais do grupo testemunha e do grupo procaina.

O gráfico I registra as curvas de sobrevivência dos 5 grupos da experiência, para os animais das 50 primeiras gaiolas.

O gráfico II registra as curvas de sobrevivência para os 80 animais incluídos em cada um dos grupos que receberam procaina ou soro fisiológico.

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente.

Para fugir a qualquer admissão quanto ao tipo de distribuição da variável, adotaram-se métodos não paramétricos na análise estatística.

Para comparar o número de dias de sobrevivência correspondentes aos 5 grupos da experiência, utilizou-se o método de análise de variância por série, de Kruskal Wallis,<sup>17</sup> aplicado aos resultados das 50 primeiras, obtendo-se um H corrigido para os empates, de 2,34 ( $P > 0,50$ ).

Assim sendo, a um nível de significância de 5%, aceita-se que não há diferença entre as médias dos dias de sobrevivência dos 5 grupos.

Conclui-se que, os resultados obtidos, não permitiram comprovar efeito significativamente diferente, na prorrogação da vida dos animais entre as diversas substâncias administradas aos camundongos, nas condições da experiência.

Havendo maior interesse na comparação do tempo de sobrevivência no grupo testemunha com o do grupo procaina, utilizou-se o Teste U, de Mann

**TABELA I**

Sobrevivência de camundongos (em dias) após o início da experiência, segundo os diferentes tratamentos.

Grupo Testemunha	Grupo Procaina	Grupo Sulfadiazina	Grupo Paba	Grupo Paba oxidado
6	4	7	24	8
10	13	16	38	8
25	24	21	46	12
26	40	24	47	16
28	48	28	57	17
46	50	60	61	27
46	55	68	69	40
60	55	72	80	44
61	80	81	94	69
69	84	88	95	78
71	94	89	104	84
104	102	93	107	86
104	110	100	111	93
104	119	116	111	101
111	122	127	121	102
114	124	146	124	118
115	140	157	131	125
119	143	160	135	140
128	163	164	138	143
133	163	171	145	149
151	182	183	152	157
151	183	184	158	175
151	186	189	164	178
151	191	207	178	178
164	192	214	180	178
180	202	216	185	185
182	206	222	199	189
189	217	241	203	193
207	218	255	236	200
220	240	264	239	201
233	249	272	249	204
239	251	292	256	219
241	257	297	263	228
241	264	310	282	230
249	270	329	284	254
262	294	335	284	256
263	299	337	292	256
278	307	341	297	282
284	308	343	304	292
285	320	370	307	302
310	327	388	353	316
348	327	396	357	316
348	346	431	357	349
353	367	439	392	351
367	370	445	395	363
486	409	449	396	378
487	437	458	397	388
495	463	502	409	394
500	512	568	416	510
514	528	669	469	530

**TABELA II**

Sobrevivência de camundongos (em dias) após o início da experiência, segundo o tratamento (sêro fisiológico e procaina)

Grupo Testemunha	Grupo Procaina
6	4
10	12
25	13
26	24
28	38
38	40
46	48
46	48
47	50
60	55
61	55
69	67
71	76
82	80
91	84
98	94
102	101
104	102
104	105
104	109
105	110
109	119
110	122
111	124
114	134
115	140
119	142
128	143
133	147
133	152
133	153
142	163
151	163
151	163
151	176
151	182
164	183
165	186
166	191
180	192
182	201
182	201
186	202
187	203
189	206
207	217
213	218
219	226
220	236
223	240
232	243
233	249
236	251
238	257
239	264
241	266
241	270
249	270

TABELA II (cont.)

Grupo Testemunha	Grupo Procaína
259	280
262	286
263	294
278	299
278	307
284	308
285	320
288	327
310	327
339	346
348	363
348	367
353	370
367	399
486	409
487	428
495	437
500	447
512	463
514	484
525	512
601	528

Whitney, obtendo-se para os dois lotes de 80 animais, um valor de  $z$  corrigido para os empates de 0,627 ( $P > 0,26$ ).

Assim sendo, a um nível de significância de 5% aceita-se que a sobrevivência dos camundongos do grupo procaína é igual à sobrevivência dos do grupo testemunha.

Conclui-se que a procaína administrada aos camundongos não permitiu, nas condições da experiência, comprovar efeito significativo na prorrogação da vida destes animais.

Em face de tais resultados, verifica-se que, em camundongos fêmeas, nas condições já detalhadas, a procaína, a sulfadiazina, o PABA e o PABA oxidado, não tiveram ação estatisticamente significativa no prolongamento da vida dos animais, em confronto com o grupo testemunha, que recebeu nas mesmas condições, soro fisiológico.

Sem desejar extrapolar esta conclusão para outros animais de laboratório, ou mesmo para o homem, o que não seria lícito, ponderamos entretanto que este depoimento experimental negativo indica a necessidade de uma experimentação mais ampla e observações clínicas bem controladas, antes que se possa admitir qualquer influência dessas substâncias no prolongamento da vida do homem ou animais de laboratório.

### CONCLUSÃO

A procaína, a sulfadiazina, o ácido p-aminobenzóico e o ácido p-aminobenzóico oxidado, administrados por via subcutânea, na dose de 0,2 ml de soluções



$\frac{M}{18}$  três vezes por semana, a quatro grupos de camundongos não tiveram ação estatisticamente significativa na prorrogação da vida desses animais, em confronto com o grupo testemunha, que recebeu sôro fisiológico, o qual foi administrado nas mesmas condições.

#### RESUMO

Comparando-se o número de dias de sobrevivência de 5 grupos de camundongos, cada um compreendendo 50 animais, que receberam por via subcutânea doses tri-semanais (0,2 ml de solução  $\frac{M}{18}$ ) de procaina, sulfadiazina, ácido p-aminobenzóico, ácido p-aminobenzóico oxidado e sôro fisiológico, pelo método de análise de variância por série, de Kruskal Wallis,<sup>17</sup> obteve-se um  $H = 2,34$ . Comparando-se o tempo de sobrevivência de um grupo testemunha com um grupo procaina, grupos esses integrados pelos 50 animais anteriores e outros 30 a mais, pelo teste de Man-Whitney, obteve-se um  $z = 0,627$ . Conclui-se que a sobrevivência dos animais correspondentes aos quatros grupos da experiência não foi maior que a do grupo testemunha. Sugerem-se experimentações mais amplas e observações clínicas cuidadosas antes de se concluir a respeito da influência dessas substâncias no prolongamento da vida do homem e de animais de laboratório.

#### SUMMARY

By comparing the survival of 5 groups of mice wich received subcutaneous doses of a  $\frac{M}{18}$  solution of procaine, sulfadiazine, p-aminobenzoic acid, oxidated p-aminobenzoic acid, and physiological serum, three times a week, using Kruskal Wallis<sup>17</sup> one way analyses of variance by ranks, we obtained a  $H = 2,34$ ; each of these groups had 50 animals. By comparing the survival of one control group to the survival of a procaine group, using the Mann-Whitney U test we obtained a  $z = 0,627$ ; each group included 30 new animals besides the 50 already mentioned. We conclude that the survival of the animals belonging to the four groups used in the experiment was not different from the survival of the control group. We suggest further experimentations and careful clinical studies before any conclusions can be drawn about the action of these drugs in the life lengthening of men and laboratory animals.

#### REFERÊNCIAS

1. A REMEDY FOR AGING. *Lancet*, 1, 562-562, 1959.
2. ASLAN, ANNA. Eine neue Methode zur Prophylaxe und Beahndlung des Alters mit Novocain — Stoff  $H_3$  — eutrophische und verjüngende Wirkung. Inst. für Geriat. "Prof. Dr. C. I. Parhon" Bukarest. *Therapiewoche* (Karlsruhe), 7/1-2

- (14-22), 1956-1957. *Res. in. Excerpta Medica, Section XX. Gerontology and Geriatrics* 1 (1): Abstr: 46, 1958.
3. ——— Geriatrie in Rumänien. Inst. für Geriat. "Prof. C. I. Parhon", Bukarest. *Med. Klin.* 52/40 (1758-1760), 1957. *Res. in. Excerpta Medica Section XX Gerontology and Geriatrics.* 2 (6), Abstr: 844, 1959.
  4. ——— La novocaïne, procaine-substance H<sub>3</sub>, dans la thérapeutique de la vieillesse. Inst. de Gériat. "C.I. Parhon", Bucarest. *Rev. franç. Gerontology and Geriatrics* 2 (6), Abstr: 845, 1959.
  5. ——— La thérapeutique de la vieillesse. *Inform. Méd. Roumaine*, (82-92) April-June, 1959. *Res. in. Excerpta Médica. Section XX, Gerontology and Geriatrics*, 3 (7), Abstr: 1, 227, 1960.
  6. ——— Le traitement de l'ictus par la procaine — substance H. Inst. de Geriat. "C. I. Parhon". Bucarest. *Rev. franç. Gerontol.* 5/5 (439-447), 1959. *Res. in. Excerpta Médica, Section XX, Gerontology and Geriatrics* 3 (10): Abstr: 1743, 1960.
  7. ——— Neue Erfahrungen über die verjüngend Wirkung des Novocains, (Stoff H<sub>3</sub>) nebst experimentellen Klinischen und statistischen Hinweisen. Inst. für Geriat. "Prof. Dr. C. I. Parhon", Bukarest. *Therapiewoche* 8/1 (10-19), 1957. *Res. in. Excerpta Medica. Section XX Gerontology and Geriatrics* 2 (6), Abstr: 846, 1959.
  8. ——— Procaine therapy in old age and other disorders. (Novocaine factor H<sub>3</sub>). C. I. Parhon. Inst. of Geriat. Min. of Hlth and Soc. Welf. Bucharest. *Gerontologia Clínica*, 2/3 (148-176), 1960. *Res. in. Excerpta Medica Section XX, Gerontology an Geriatrics.* 4 (3). Abstr: 431, 1961.
  9. ——— Recherches sur l'action de la novocaïne (substance H<sub>3</sub>). Action eutrophique et rejeunissante, Inst. Geriat. "C. I. Parhon" Bucarest. *G. Geront*, 6/4, 1958. *Res. in. Excerpta Medica, Section XX Gerontology and Geriatrics.* 2 (5). Abstr: 685, 1959.
  10. ——— Recherches sur l'action de la novocaïne (substance H<sub>3</sub>) action eutrophique et rejeunissante. Inst. Gériat. "C. I. Parhon". Bucarest. 1957. *Res. in. Excerpta Medica. Section XX, Gerontology and Geriatrics* 2 (7). Abstr 968, 1957.
  11. ——— Ricerche sull'azione della novocaina (sostanza H<sub>3</sub>) Azione eutrofica e di ringiovanimento. Inst. Geriat. "C. I. Parhon" Bucarest. *Minerva Med.* (Torino), 49-75 (3570-3576), 1958. *Res. in. Excerpta Medica. Section XX Gerontology and Geriatrics* 3 (1). Abstr: 103, 1960.
  12. CHIU, G. C. "Rejuvenating" effect of procaine... *J. A. M. A.* 176 (6) 502-503, 1961
  13. HACKMANN, C. "Beobachtungen über die Beeinflussbarkeit von Alterserscheinungen bei Versuchstieren durch per orale Verabreichung von Verbindungen des 2-(p-aminobenzolsulfonamido) — pyrimidins. *Münch. med. Wschv.* 100 (47): 1814 — 1817, 1958.
  14. LEAKE, C. D. Russian and iron proposals for geriatric therapy. *Geriatrics* 14 (10): 670-673, 1959.
  15. PARHON, C. J. & ASLAN, A. Procaine as an eutrophic and rejuvenating factor in the prophylaxis and therapy of old age. Ist. de Geriat. Bucarest. *Acta geront.* (Milano), 8/1 (3-23), 1958. *Res. in. Excerpta Medica. Section XX Gerontology and Geriatrics* 2 (1). Abstr: 58, 1959.
  16. VERZAR, F. Note on the influence of procaine (novocain), p-aminobenzoic acid or diethylethanolamin on the aging of rats. *Gerontologia* (Basel) 3 (6): 351-358, 1959.
  17. WALLIS, K. *apud* SIÉGEL, S. Non parametric statistics. New York, Mc Graw-Hill Book Co., 1956. p. 184.