

de níveis vibracionalmente excitados, na temperatura ambiente. Os espectros que obtivemos em temperatura ambiente e de nitrogênio líquido mostraram não ser correta esta interpretação. Mesmo com excitação de menor energia, 610 nm, pudemos observar a presença de harmônica de  $\nu_1$  (Mo-Mo) indicando efeito ressonante<sup>4</sup>. No estado sólido o alargamento das bandas e a presença de excitons pode acarretar uma passagem contínua de pré-ressonância para ressonância rigorosa, que é provavelmente o que ocorre neste caso.

6. Investigamos, recentemente, o espectro Raman ressonante do íon  $\text{RuO}_4^{2-}$ , obtendo o perfil de excitação para  $\nu_1$  (Ru-O) ( $820 \text{ cm}^{-1}$ ) e sua primeira harmônica. Os perfis mostraram uma diminuição de intensidade Raman na região da banda de absorção do  $\text{RuO}_4^{2-}$  em 465 nm, que foi interpretada como devida a efeito Raman anti-ressonante. Esse efeito, que ultimamente tem despertado muito interesse, foi interpretado<sup>5</sup> como resultante da interferência destrutiva entre dois termos do tensor de espalhamento. O caso mais usual em que ocorre essa interferência é quando na região de pré-ressonância de uma transição eletrônica

permitida existe uma transição proibida e a contribuição dos dois termos do tensor forem comparáveis e de sinais opostos.

O espectro de absorção do  $\text{RuO}_4^{2-}$  apresenta bandas em 465 e 375 nm, que foram atribuídas<sup>6</sup> à transição interna e de transferência de carga, respectivamente. Interpretamos os resultados obtidos como sendo devidos à contribuição dessas duas transições e usando as expressões de Stein e col.<sup>5</sup> calculamos o perfil teórico, que apresentou boa concordância com os valores experimentais.

\* Estes trabalhos tiveram suporte financeiro do CNPq e FAPESP.

<sup>1</sup> O. Sala e M.L.A. Temperini, Chem. Phys. Letters, 36, 652 (1975).

<sup>2</sup> L.A. Nafie, P. Stein e W.L. Peticolas, Chem. Phys. Letters, 12, 131 (1971).

<sup>3</sup> R.J.H. Clark e M.L. Frank, J. Am. Chem. Soc. 97, 2691 (1975).

<sup>4</sup> P.S. Santos, M.L.A. Temperini e O. Sala, Chem. Phys. Letters, no prelo.

<sup>5</sup> P. Stein, V. Miskowski, W.H. Woodruff, J.P. Griffin, K.G. Werner, B.P. Gaber e T.G. Spiro, J. Chem. Phys. 64, 2159 (1976).

<sup>6</sup> C.K. Jørgensen, Prog. Inorg. Chem., 12, 101 (1970).

## NOVIDADES CIENTÍFICAS

### Atividade Antimalárica de Polímeros Sacarídicos da Dapsona e Sulfadimetoxina\*

Andrejus Korolkovas, Elizabeth Igne Ferreira, José Divino Lima e Antoniana U. Krettli

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, C.P. 30780 - São Paulo, SP, Brasil

(Recebido em 19/5/78)

Algumas sulfonamidas e certas sulfonas são amplamente utilizadas no tratamento da malária e da lepra, em razão de sua alta atividade contra os agentes etiológicos dessas parasitoses. Entretanto, a toxicidade elevada, bem como o aparecimento de raças de parasitos resistentes a esses compostos, suscitam a necessidade de novos agentes terapêuticos contra os microrganismos causadores da malária e da lepra.

Entre os diversos meios de se conseguir novos fármacos está a modificação molecular, que consiste na síntese de homólogos, análogos ou congêneres de um composto químico com estrutura definida e atividade biológica bem conhecida. Um dos métodos de modificação molecular é a *latenciação*.

Entende-se por *latenciação* a incorporação de um composto biologicamente ativo em um transportador inativo que, após sofrer biotransformação, por via enzimática ou química, libera o fármaco ativo para exercer sua ação terapêutica. Esse tipo de modificação molecular visa a vários objetivos, dentre os quais conseguir fármacos de ação prolongada. Nesse sentido, como transportadores têm sido amplamente utilizados os mais variados polímeros, que podem ser incorporados ao composto ativo através de complexos, de ligações iônicas ou de ligações covalentes.

No presente trabalho<sup>1</sup>, como transportador foi utilizado o amido oxidado pelo periodato (dialdeído polimérico do amido, DAS), comercialmente conhecido como Sumstar-190. Os polímeros da sulfadimetoxina e dapsona foram preparados mediante reação dos grupos aminos primários livres desses fármacos com os grupos aldeídicos do amido oxidado, em meio tamponado (tampão borato/carbonato de sódio pH 10,5) e sob agitação, obtendo-se, dessa forma, as bases de Schiff correspondentes. As fórmulas propostas para ambos os polímeros estão representadas na Figura 1.

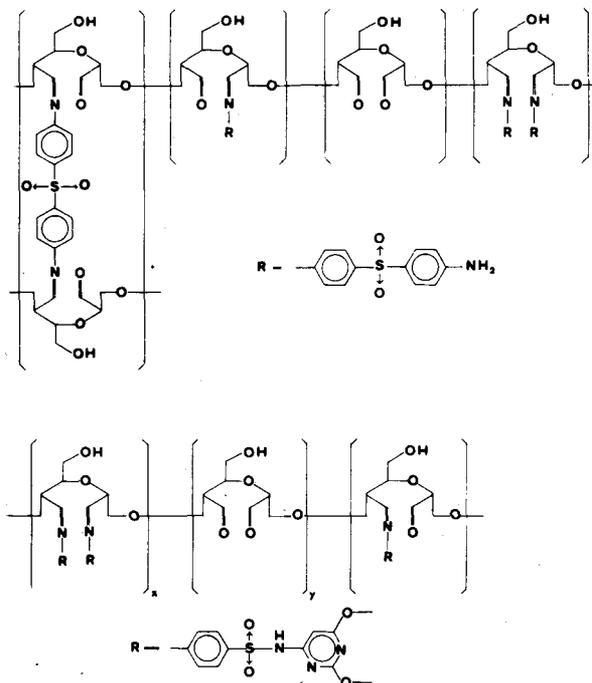


Fig. 1. Estruturas prováveis dos polímeros sacarídicos da dapsona e sulfadimetoxina, respectivamente.

Tais polímeros podem ser hidrolisados, *in vivo*, regenerando o amido oxidado e as amins ativas. O Sumstar-190, inativo contra a malária, poderia ser metabolizado a glicose, que é um produto útil ao organismo.

Os ensaios dos polímeros sacarídicos da dapsona (PS6) e da sulfadimetoxina (PS7) em malária experimental foram realizados no Departamento de Medicina Preventiva da Escola de Veterinária, UFMG, e Departamento de Parasitologia, ICB, UFMG e Centro de Pesquisas "René Rachou" da FioCruz, Belo Horizonte, MG. Grupos de 5 camundongos albinos foram infectados com *Plasmodium berghei*, raça NK65, por injeção intra-peritoneal de  $10^7$  eritrócitos parasitados por animal.

O tratamento desses animais foi iniciado 1 dia após a inoculação dos parasitos e se prolongou por 4 dias, com doses únicas diárias. Em alguns ensaios, grupos inoculados com o *P. berghei*, mas sem tratamento, foram mantidos junto a animais submetidos ao tratamento ou em gaiolas, previamente ocupadas pelos animais tratados, mas que não haviam sido limpas.

A Tabela 1 mostra a atividade dos polímeros PS6 e PS7, bem como dos fármacos dos quais derivam.

Por essa tabela, observa-se que a DME – dose mínima eficaz – do PS6 (6,25mg/kg p.o.) é a metade da do fármaco original – dapsona (12,5mg/kg p.o.). No caso do PS7, a DME é bem menor (50mg/kg p.o.) que a da sulfadimetoxina ( $> 200$ mg/kg p.o.). Esses resultados sugerem que a ligação covalente da sulfamida e da sulfona com o Sumstar-190 aumenta a atividade antimalárica, provavelmente devido à ação mais prolongada e à melhor absorção do

polímero resultante.

Pela Tabela II pode-se observar que animais não tratados, quando mantidos juntos com animais tratados ou em gaiolas previamente ocupadas por estes, apresentam cura parcial ou total. Tal fato pode ser explicado supondo que os dejetos dos animais tratados com o PS6 e PS7 contêm as substâncias de prtida – sulfadimetoxina e dapsona – e que, uma vez ingeridos pelos animais não tratados (coprofagia dos camundongos) exerceriam seu efeito terapêutico. Uma evidência indireta dessa hipótese é que nenhum dos animais não tratados, mantidos junto aos tratados com o PS7 em pequenas doses, foi curado, pois a sulfadimetoxina, em doses baixas, se mostrou totalmente inativa contra o agente causador da malária.

Trabalhos nesses sentido se justificam pela necessidade de obter novos fármacos mais potentes e menos tóxicos que os já existentes contra a malária pois, apesar de grandes esforços e realizações do programa de erradicação dessa parasitose, sob a responsabilidade da OMS e em execução desde 1950, esta moléstia continua sendo um problema prioritário em muitas regiões do mundo. Estima-se que hoje em dia ocorrem 200 milhões de infestações por ano, das quais 2 a 3 milhões no Brasil, causando 2 milhões de vítimas, enquanto os sobreviventes permanecem inutilizados por longos períodos de tempo. A Figura 2 mostra as zonas endêmicas de malária no Brasil.

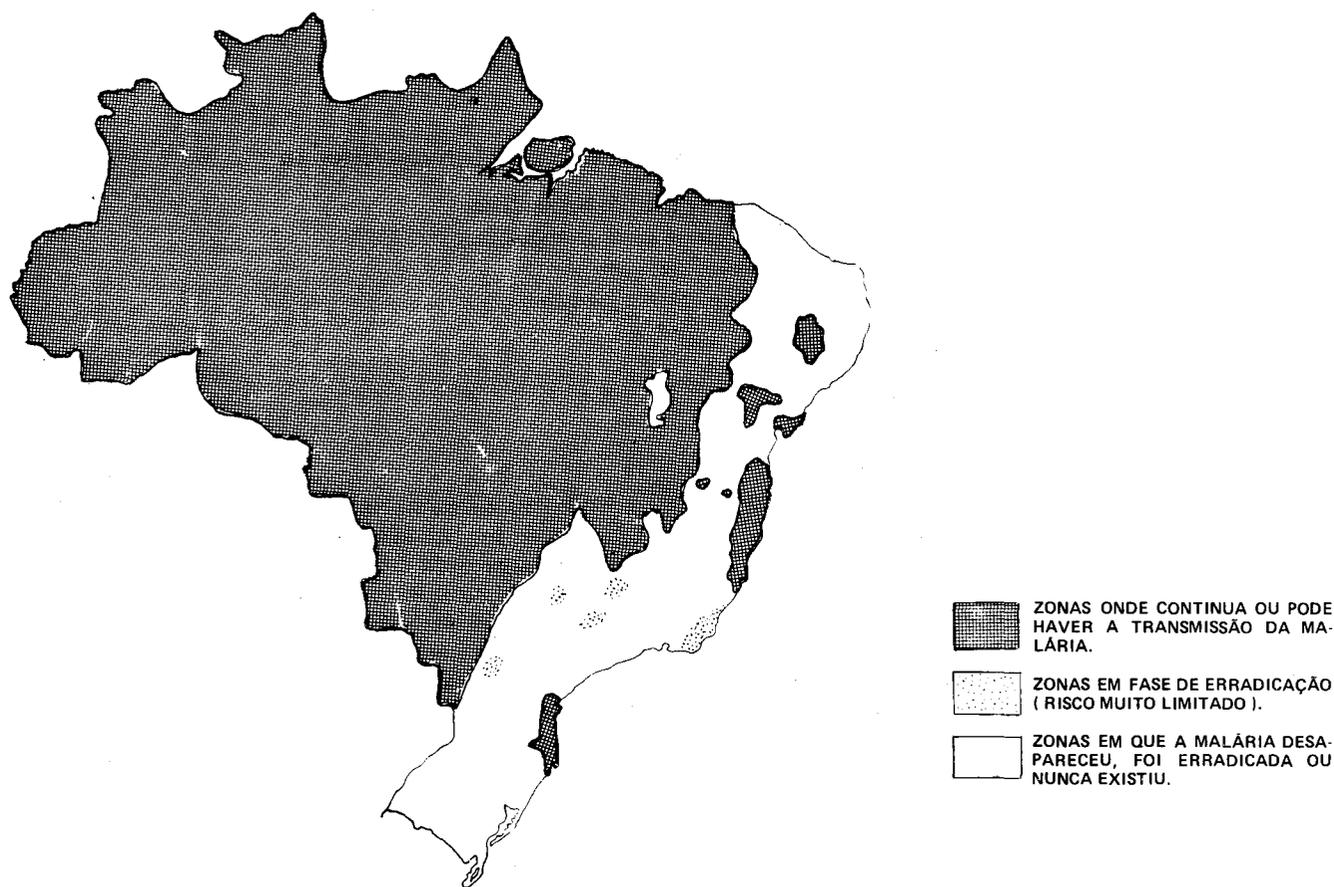


Fig. 2. Avaliação epidemiológica da situação da malária no Brasil ( dezembro de 1976 ), segundo a Organização Mundial de Saúde.

DOSE mg/kg p.o. (4x)	Número de camundongos infectados/Total de inoculados				Controle não tratados
	Dapsona	PS6	Sulfadimetoxina	PS7	
3,12	—	1/5	—	—	
6,25	1/5	0/5	—	—	
12,5	0/5	0/5	—	—	
25	0/5	0/5	5/5	1/5	15/15
50	0/5	0/5	5/5	0/5	
100	0/5	0/5	5/5	0/5	
200	0/5	0/5	1/5	0/5	
MED** (mg/kg p.o.)	12,5	6,25	> 200	50	—

**Tabela 1.** Atividade antimalárica da dapsona, sulfadimetoxina e seus polímeros sacarídicos respectivos (PS6 e PS7) em camundongos inoculados com *Plasmodium berghei* ( $10^7$  eritrócitos parasitados por camundongo i.p.) e tratados com diferentes doses dos agentes quimioterápicos<sup>†</sup>

<sup>†</sup> Tratamento com uma dose diária do 1.º ao 4.º dia após a inoculação. A atividade terapêutica foi avaliada através do exame dos esfregaços sanguíneos, corados pelo Giemsa, dos camundongos no 5.º dia após a inoculação.

\*\* Dose mínima eficaz.

\* Esse trabalho foi patrocinado pela FAPESP e pelo CNPq.

<sup>1</sup> A. Korolkovas, E.I. Ferreira, J.D. Lima e A.U. Krettli, *Chemothrapy*, aceito para publicação.

Teste n.º	Tratamento	Dose mg/kg p.o. (4x)	N.º de camundongos infectados / total de inoculados	Observações
1	PS6	500	0/3	Camundongos mantidos juntos na mesma gaiola
	PS7	500	0/3	
	Nenhum	—	0/5	
2	PS6	25 – 100	0/15	Camundongos mantidos juntos na mesma gaiola
	Nenhum	—	2/5	
3	PS7	25 – 100	1/15	Camundongos mantidos juntos na mesma gaiola
	Nenhum	—	5/5	
4	Nenhum	—	2/14	Camundongos mantidos em gaiola previamente usada em ensaios com o PS6 (mesma cama)
1 - 4	Nenhum	—	20/20	Gaiola com cama limpa grupos controles)

**Tabela 2.** Atividade antimalárica dos polímeros sacarídicos da dapsona (PS6) e sulfadimetoxina (PS7), administrados oralmente aos camundongos infectados com *Plasmodium berghei* ou presentes nos excrementos dos animais tratados.

## ARTIGO

### As Intensidades das Bandas Vibracionais e a Estrutura Eletrônica Molecular

Roy E. Bruns e Benício de Barros Neto

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, C.P. 1170

Campinas, S.P. – Brasil

(Recebido em 11/4/78 ; 12/5/78)

## 1. INTRODUÇÃO

Pode-se conceber qualquer vibração de uma molécula livre como uma superposição de deslocamentos ao longo de certas coordenadas normais. Cada coordenada normal é um conjunto de movimentos em fase, cuja frequência depende da estrutura eletrônica e das massas atômicas.

Alguns desses modos normais de vibração podem fazer oscilar o momento dipolar da molécula. Isto permite que a molécula interaja com o campo elétrico oscilante da radiação eletromagnética, desde que a frequência da vibração molecular corresponda à frequência da radiação. O resultado são bandas de absorção na região do infravermelho, com intensidade proporcional ao quadrado de  $|\partial p / \partial Q_i|$ , o módulo da variação do momento dipolar com a *i*-ésima coordenada normal. Matematicamente, se  $A_i$  é a intensidade da *i*-ésima banda vibracional fundamental, então

$$A_i = k |\partial p / \partial Q_i|^2 \quad (1)$$

sendo *k* uma constante de proporcionalidade bem definida. Esta relação implica que a determinação experimental das  $A_i$ 's para uma dada molécula, embora permita calcular a magnitude da variação do momento dipolar em cada vibração ativa no infravermelho, não indica *em que sentido* essa variação se dá. A situação é análoga aquela encontrada quando se mede, através das diversas técnicas experimentais, o valor de equilíbrio do momento dipolar. Os parâmetros experimentais estão sempre relacionados ao *quadrado* do momento dipolar, o que resulta numa ambigüidade de sinal<sup>2,3</sup>. Obtém-se assim o módulo do vetor momento dipolar, mas o sentido em que aponta terá de ser descoberto por meio de outras considerações.

No caso de moléculas diatômicas há apenas uma banda fundamental no infravermelho (ou nenhuma, se os dois átomos forem idênticos) e portanto uma única ambigüidade de sinal. Quando se trata de moléculas poliatômicas, entretanto, a situação se complica. Numa molécula com *N* átomos