

## *Quimioterapia da Lepra: Estudos Químicos, Experimentais e Terapêutico – Clínicos (\*) (\*\*)*

### **NOTA PRÉVIA**

Desde o último semestre de 1943, vêm aparecendo na literatura científica trabalhos relativos aos resultados satisfatórios da aplicação clínica das sulfonas no tratamento da lepra.

Iniciada em outubro de 1944 a aplicação dos bi-derivados simétricos formaldeído-sulfoxílico e glucose-sulfônico da 4,4'-diaminodifenilsulfona em doentes do "Sanatório Padre Bento" (DE SOUZA LIMA, L., II .ª Conferência Panamericana de Lepra, Vol. II, pág. 9 (1946); veja-se também: Intern. J. Leprosy, 16, 127-137 (1948)) e, observados resultados animadores, surgiu a necessidade de se estudarem mais de perto diversos aspectos quimioterápicos da lepra, que representa para o Brasil um problema de relevante importância.

Com a fusão dos estudos químicos, experimentais e terapêutico-clínicos, procurou-se contribuir à solução dos problemas da profilaxia e da terapia antilepróticas, aproveitando-se do ótimo material humano de que dispomos e lançando-se mão dos limitados recursos técnicos que possuímos.

A síntese das substâncias quimioterápicas, o estudo experimental e clínico e, ulteriormente, a produção em maior escala para permitir a aplicação das mesmas em todos os sanatórios e dispensários do Brasil, eis, em, linhas gerais, a tarefa visada.

Esta nota, a primeira de uma série, visa expor o plano geral do trabalho, resumindo os resultados e as conclusões já obtidas e compõe-se de três partes:

**ESTUDOS QUÍMICOS:** São relatados os trabalhos realizados para se chegar à síntese de compostos já experimentados na

---

(\*) — Contribuição do Serviço de Pesquisas Científicas do Departamento de Profilaxia da Lepra do Estado de São Paulo" e da "Fundação Paulista contra a Lepra".

(++) — *ESTUDOS QUÍMICOS:* H. RHEINBOLDT, F. A. BERTI, C. PEREGO, B. H. G. RIECKMANN e H. W. RZEPPA, no Laboratório de Produtos Quimioterápicos do Instituto Butantan; *ESTUDOS EXPERIMENTAIS:* A. C. MADRI e W. A. HADLER, no Instituto Conde Lara, São Paulo. *ESTUDOS TERAPÊUTICO-CLÍNICOS:* L. de SOUZA LIMA, no Sanatório Padre Bento, S. Pauto, Brasil. Recebido para publicação em 28 de Julho de 1949.

quimioterapia antileprótica bem como é indicada a orientação seguida na síntese dos compostos destinados à nova experimentação.

**ESTUDOS EXPERIMENTAIS:** Depois de dar um apanhado dos métodos de trabalho elaborados são relatados os primeiros resultados obtidos com os produtos submetidos aos testes em animais de laboratório.

**ESTUDOS TERAPÊUTICO-CLÍNICOS:** São resumidas as observações feitas durante a aplicação no homem dos compostos estudados.

\* \* \*

### ***ESTUDOS QUÍMICOS ( \* )***

**H. RHEINBOLDT,**  
**F. A. BERTI,**  
**C. PEBEGO,**  
**B. H. G. RIECRMANN e**  
**H. W. RZEPPA.**

A partir de maio de 1946, vem sendo executado o seguinte programa de trabalho:

1) Estabelecer um método de síntese adotado às atuais possibilidades da indústria nacional, para a preparação em grande escala da 4,4'-diaminodifenilsulfona e dos respectivos derivados, afim de suprir às necessidades dos leprosários do Estado e, mais tarde, do Brasil, com quantidades suficientes de medicamentos antilepróticos.

Preparar em grande escala o derivado formaldeído-suifoxílico da 4,4'-diaminodifenilsulfona, por ter sido este o composto mais recomendado pelos clínicos em nossos leprosários.

2) Preparar outros derivados sulfônicos já experimentados como quimioterápicos na lepra humana, afim de possibilitar a aplicação dos mesmos entre nós, contornando assim as dificuldades de importação e de obtenção.

3) Aproveitando-se das experiências química, experimental e terapêutico-clínica adquiridas durante os estudos químicos sintéticos, com a experimentação em animais de laboratório e com a aplicação terapêutica dos derivados conhecidos e já descritos na literatura, pesquisar contemporaneamente:

A) possíveis melhoramentos de compostos de atividade terapêutica comprovada (4,4'-diamino-difenilsulfona-bis-N-metileno-sulfoxilato de sódio).

B) sintetisar compostos sulfônicos ou outros, cuja atividade como antilepróticos ainda não foi testada.

---

(\*) — Realizados no Laboratório de Produtos Quimioterápicos do Instituto Butantan, São Paulo. Brasil.

Deste programa já foi executado o seguinte:

Quanto à nossa fabricação atual da 4,4'-diamino-difenilsulfona, baseada no método por nós elaborado, a TABELA N.º 1 esquematiza as diversas fases e as reações, bem como indica a média dos rendimentos conseguidos e a quantidade total em quilogramas dos diversos produtos fabricados, em treze meses de atividade.

**TABELA N.º 1**

PROCESSO DA FABRICAÇÃO DA 4,4'-DIAMINODIFENILSULFONA	Média dos Redimentos	Total Fabricado
<p style="text-align: center;"><b>CLOROBENZENO</b></p> <p style="text-align: center;">↓ Ácido clorosulfônico</p> <p style="text-align: center;"><b>CLORETO DE 4-CLOROBENZENO-SULFONILO</b></p> <p style="text-align: center;">↓ Clorobenzeno Cloreto de alumínio</p> <p style="text-align: center;"><b>4,4'-DICLORODIFENILSULFONA</b></p> <p style="text-align: center;">↓ Amoníaco a 28% sob pressão</p> <p style="text-align: center;"><b>4,4'-DIAMINODIFENILSULFONA</b></p> <p style="text-align: center;">↓ Formaldeido- sulfoxilato de sódio</p> <p style="text-align: center;"><b>4,4'-DIAMINODIFENILSULFO- NA-N,N'-bis-METILENO-SULFO- XILATO DE SÓDIO</b></p>	<p style="text-align: center;">86%</p> <p style="text-align: center;">71%</p> <p style="text-align: center;">72%</p> <p style="text-align: center;">89%</p>	<p style="text-align: center;">549 Kg</p> <p style="text-align: center;">497 Kg</p> <p style="text-align: center;">221 Kg</p> <p style="text-align: center;">306 Kg</p>

Nesta tabela está incluída também urna quarta fase, que leva ao derivado formaldeido-sulfoxílico da 4,4'-diaminodifenilsulfona, produto este que foi fornecido aos leprosários, para aplicação clínica, num, total de 947.800 drágeas de 0,33 g cada. Para maiores detalhes sôbre a elaboração do método em que se baseia este processo de fabri-

cação, veja-se: BERT<sup>1</sup>, F. A., RIECKMANN, B. H. G., PEREGO, C. e RZEPPA, H. W. Mem. Inst. Butantan, 21, 107-116 (1949).

Visando-se a aplicação industrial, foram estudados os processos sintéticos dos derivados N,N'-bis-gamma-fenil-propil-disulfônico e N,N'-bis-glucose-sulfônico da 4,4'-diaminodifenilsulfona, bem como do 2-amino-5-sulfaniltiazol.

Interessando-nos estudar a sensibilidade e a exatidão dos métodos colorimétricos de dosagem da 4,4'-diaminodifenilsulfona e de alguns de seus derivados nos humores biológicos, ficou provado acidentalmente que o derivado formaldeído-sulfoxílico da 4,4'-diaminodifenilsulfona, aplicado na terapêutica clínica, é sempre acompanhado por quantidades consideráveis de impurezas. Nosso trabalho adquiriu, assim, três aspectos diversos:

a) obter este derivado no mais alto grau de pureza possível afim de excluir alguma eventual influência das impurezas sobre a atividade do mesmo;

b) determinar a natureza química das impurezas que acompanham o produto industrial, afim de verificar se a estas e não à parte sulfônica da molécula deva ser atribuída alguma influência na ação destes derivados na lepra;

c) elaborar um método de dosagem quantitativa do derivado formaldeído-sulfoxílico da 4,4'-diaminodifenilsulfona, que permita basear nossas conclusões e controlar a fabricação industrial deste produto, sobre dados analíticos exactos.

Reservamo-nos de publicar o quanto antes, em ulteriores notas desta série, os resultados conseguidos neste trabalho de carácter analítico.

Quanto à síntese de compostos sulfônicos ou outros, visando testar a atividade antileprótica dos mesmos, diversas substâncias foram preparadas e submetidas a provas quimioterápicas contra o bacilo de Stefansky em ratos e contra o bacilo de Hansen no homem.

Na escolha dos compostos a sintetizar baseamo-nos principalmente em resultados já obtidos ou em princípios já aplicados na quimioterapia de bacilos álcool-ácido resistentes e, em modo especial, da tuberculose. Levou-nos a isto a ausência ou incerteza de qualquer experiência bacteriológica ou quimioterápica com a lepra murina e a escassez de resultados decisivos na lepra humana.

AC	4,4'-DIAMINODIFENIL- CETONA	provar se radicais de ele- mentos de outras famílias do sistema periódico im- partem propriedades seme- lhantes a compostos de estrutura análoga à da 4,4'-diaminodifenilsulfona.	1) — das experiências de FREEDLANDER, B. L., (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 51, 153 (1942); Am. Rev. Tuberc. 49, 543 (1944)) que estudou a ação tuberculostática "de grandes séries de diarilcetonas "in vitro". 2) — dos estudos de FELDMAN, W. H., HIN-SHAW, H. C. e MOSES, H. E., (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 54, 60-82 (1943)) que confir- maram a atividade antitubercular da 2,4'-diclo-rodifenilcetona "in vitro", embora esta seja sem atividade "in vivo". Notáveis a este respeito são também os trabalhos de KUHN, R., MOELLER, E. F., WENDT, G. e BEINERT, H., (Ber., 75B, 711-19 (1942)) E KUHN R., MOELLER, E. F., WENDT, G. (Ber. 76 B, 405-12(1943)) dos estudos sobre a ação antitubercular "in vitro" de derivados da difenilamina por BARRY, V. C., BELTON, J. G., CONALTY, M. L. e TWOMEY, D. (Nature, 162, 622 (1948)).	* *
AA	4,4'-DIAMINODIFENIL- AMINA			
AMF	4,4'-DIFORMILAMINO- DIFENILSULFONA	estudar a influencia de agrupamentos análogos ao aldeídico, diretamente li- gados aos dois amino-gru- pos da 4,4'-diaminodifên- ilsulfona.	1) — das conhecidas propriedades do formol como inibidor do crescimento de microorganismos. 2) — das conclusões de JOUIN, J. P. e BUU-HOI (Ann. Inst. Pasteur, 72, 580-606 (1946)), que atribuem à função aldeídica uma grande aptidão em inibir o crescimento de M. tuber- culosis "in vitro".	* *
AMT	4,4'-DITRILOROACE- TILAMINO-DIFE- NILSULFONA	verificar se a introdução de dois radicais tricloraacetil- cos na molécula da 4,4'-di- aminodifenilsulfona aumen- ta a atividade deste com- posto contra o bacilo de Hansen ou de Stefansky.	dos estudos de BERGMANN, F. e cols. U. Am. Chem. Soc. 63, 1437 e segs., 2243 e segs. (1941); J. Chem. Soc., 1, 1939; 576, 1940), segundo os quais "somente quinoterápicos lipofílicos pode-se esperar que atuem sobre bacilos álcool-ácido-resistentes", considerando ele, entre os "lipofílicos" também os grupos cloroacetílicos.	* *
AMBS	4,4'-DIAMINODIFENIL- SULFONA-N,N'-bis- METILENO-SULFO- NATO DE SÓDIO	aplicar clinicamente um composto em sua estrutu- ra muito semelhante ao derivado sulfoxílico cor- respondente, mas, ao con- trário deste, bem estável, de fácil purificação até o grau de pureza desejado administrável por via en- dovenosa, ao contrário de todos os compostos ante- riores.	da dificuldade de aplicar-se o derivado metileno-sul-foxílico da 4,4'-diaminodifenilsulfona por via endo-venosa, por causa de sua instabilidade em solução aquosa e da impossibilidade de sua purificação completa.	* *
AMGL	4,4'-DIAMINODIFENIL- SULFONA-N,N'-bis- GLUCOSE	possibilitar a adminis- tração de um derivado hidro- solúvel da 4,4'-diaminodi- fenilsulfona, sob forma de uma combinação que liber- ta facilmente a substância	1) — da atividade da 4,4'-diaminodifenilsulfona, já observada na administração por via oral. 2) — dos resultados da ação do derivado galactosídi- co correspondente, na tuberculose experimen- tal da cobáia, segundo JENSEN, K. A., FREN- DERIKSEN, E. e KIOER, I., (Acta Path.	* *

3) — dos resultados de SMITH, M. I., EMMART, E. W. e WESTFALL, B. B., (J. Pharmacol. Exp. Therap., 74, 163 (1942)) que experimen-  
tando a ação tuberculostática "in vitro", esta-  
beleceram as seguintes concentrações mínimas  
suficientes para inibir o crescimento das  
colônias:  
4,4'-diaminodifenilsulfeto: 10 mg %  
4,4'-diaminodifenilsulfoxido: 3 mg %  
4,4'-diaminodifenilsulfona: 2 mg %

que provaram ser o 4,4'-diaminodifenilsulfoxido tão ativo quanto a correspondente sulfona, na infecção da cobáia pelo M. tuber- culosis e ligeiramente menos inibidor do mesmo "in vitro" e dos resultados correspondentes de YOUNG, G. P., FELDMAN, W. H. e DOUB, L. (Am. Rev. Tuberc., 54, 295, (1946)).

que provaram ser o 4,4'-diaminodifenilsulfoxido tão ativo quanto a correspondente sulfona, na infecção da cobáia pelo M. tuber- culosis e ligeiramente menos inibidor do mesmo "in vitro" e dos resultados correspondentes de YOUNG, G. P., FELDMAN, W. H. e DOUB, L. (Am. Rev. Tuberc., 54, 295, (1946)).

A TABELA N.º 2 reúne, dos vários compostos por nós sintetizados, aqueles que já foram submetidos à experimentação animal ou clínica, resumindo os motivos porque foram escolhidos.

A TABELA N.º 3 indica os métodos de preparação (\*) de compostos que fazem parte de uma série de substâncias estruturalmente relacionadas à 4,4'-diaminodifenilsulfona, visando-se encontrar quimioterápicos mais ativos do que esta última.

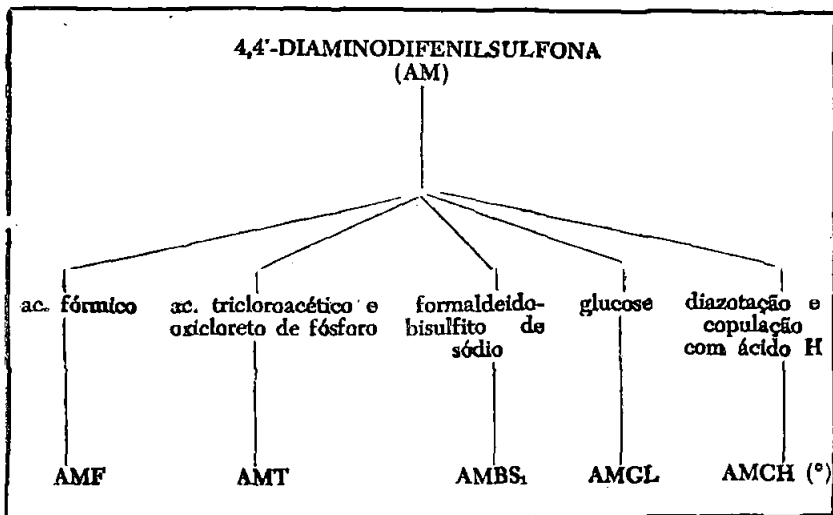
**TABELA N.º 3**

SIGLA	MÉTODOS DE PREPARAÇÃO	Indicações bibliográficas
AS	Redução de 4-nitro-4'-amino-difenilsulfeto com estanho metálico em ácido clorídrico	RAIZISS, G. W., CLEMENCE, L. W., SEVERAC, M. e MOETSCH, J. C.; J. Am. Chem. Soc. 61, 2763 (1939).
AX	Oxidação de 4,4'-diaminodifenilsulfeto com "perhidrol" em acetona	GAZDAR, M. e SMILES, S.; J. Chem. Soc. 93, 1835 (1908); C. 1909. I. 350.
AM	Veja-se a TABELA N.º 1	
AC	a) Oxidação de 4,4'-diclorodifenildicloroetileno à 4,4'-dicloro-difenilcetona, com anidrido crômico b) Aaminação sob pressão de 4,4'-diclorodifenilcetona	a) GRUMMITT, O., BUCK, A. e JENKINS, A.; J. Am. Chem. Soc., 67, 155 (1945). b) BRITTON, E. C. e BRYNER, F.; U. S. Pat. 1946058; C. A. 28, 2364 (1934).
AA	Redução de 4,4'-dinitrodifenilamina com estanho metálico em ácido clorídrico	
APAS	Reação de KOLBE modificada, aplicada ao m-aminofenol.	ERLENMEYER, H., PRIJS, B., SORKIN, E. SUTER, E.; Helv. Chim. Acta, 31, 989 (1948).

A TABELA N.º 4 esquematiza os caminhos seguidos na preparação de derivados N,N'-bisubstituídos da 4,4'-diaminodifenilsulfona, visando-se reforçar sua atividade quimioterápica, já reconhecida na lepra humana.

(\*) — A parte técnica destas preparações foi escutada por Lizwaldo M. ZITI

TABELA N.º 4



(\*) — A preparação deste composto foi executada pelo Sr. Júlio Fudles.

Os resultados destes dois últimos aspectos do nosso trabalho sintético, serão detalhadamente publicados em outras notas desta série.

Relativamente às conclusões sobre a atividade destes compostos na lepra murina e na lepra humana, vejam-se as partes seguintes desta nota.

\* \* \*

### ESTUDOS EXPERIMENTAIS (\*)

**A. C. MAURI e  
W. A. RADLER**

Os estudos experimentais têm por objetivo a obtenção de dados farmacológicos e a verificação da atividade quimioterápica (em relação à lepra murina) de compostos e derivados presumivelmente ativos.

Conforme foi exposto na parte química varios compostos foram sintetizados para emprego na quimioterapia da lepra humana, baseados em dados fornecidos pela literatura; apenas sintetizaram-se substancias quando, teoricamente, era de se esperar alguma atividade quimioterápica.

(\*) — Realizados nos laboratórios do "Instituto de Leprologia Conde de Lara". S Paulo, Brasil.

A transposição imediata, para a lepra humana, dos dados fornecidos pela literatura, oferece algumas dificuldades praticas, principalmente no que se refere à drogas ativas "in vitro" contra varios micro-organismos e "in vivo" contra outras molestias que não a lepra.

O grande número de substancias sintetizadas, a inaplicabilidade direta ao homem e a dificuldade de preparação em grandes quantidades, constituem obstaculos à verificação da atividade quimioterapica, os quais podem ser contornados pelos controles em laboratórios. Serviram de base, para o emprego das sulfonas na lepra humana, dados obtidos por comparação atravez da ação quimioterapica "in vitro" e "in vivo", demonstrada sobre o bacilo da tuberculose aviaria (RIST, N, BLOCK, F. & HAMON, V. — Ann. Inst. Pasteur 64:203, 1940), sôbre a tuberculose experimental da cobaia (FELDMAN, V. H, HINSHAW, H. C. & MOSES, H. E. — Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 16:187, 1941), sôbre a lepra murina (COWDRY, E. V. & RUANGSIRI, C. — Arch. Path. 32:632, 1941), etc.

Os estudos experimentais para a verificação da atividade quimioterapica não podem ser executados, no laboratório, com o *Mycobacterium leprae*, em vista da inexistencia de culturas comprovadas e de animais suceptiveis; o emprego da lepra murina poderia, talvez, contornar esse obstaculo (HADLER, W. A. & MAURI, A. C. — Rev. Bras. Leprol. 16:191, 1949), tendo em vista ser o *M. leprae muris* o bacilo que maiores semelhanças apresenta com o de Hansen. Essas semelhanças são morfologicas (SUHRLAND, L. G., BISHOP, F. & CARPENTER, C. M. — Int. J. Leprosy 16:361, 1948), biologicas, patogenicas, clínicas, topograficas, etc. Além disso, é de nossa experiência que a lepra murina é sensível a alguns quimioterapicos sulfonicos, observando-se após certo tempo de tratamento, inibição da evolução das lesões e alteração da morfologia bacilar.

Apesar das semelhanças assinaladas os bacilos de Hansen e de Stefansky são diferentes, diferenças que talvez se prendam a razões biologicas, visto que a inoculação do bacilo de Hansen no rato, provoca lesões que praticamente se superpõem às provocadas no próprio rato pelo bacilo de Stefansky, com a diferença na evolução dessas lesões; o bacilo de Stefansky provoca, no rato, lesões que evoluem progressivamente, enquanto que o de Hansen produz lesões que regridem expontaneamente. Todavia, esses fatos se de um lado não permitem a transposição direta de informes colhidos em experimentação com lepra murina, para a lepra humana, de outro não tem forças para negar a possibilidade de transposição, guardadas as necessárias reservas. Em principio, o fato de serem



duas molestias diferentes não impede o eventual comportamento semelhante frente a determinada droga, mesmo porque a lepra murina constitui a molestia que maiores afinidades apresenta com a lepra humana.

Nos nossos laboratórios decidiu-se fazer a verificação da atividade quimioterapica empregando-se dois tipos de controle: 1. "in vitro" pela ação das substâncias sobre a vitalidade do *M. leprae muris* e outras *Mycobacterias*, quando em contacto direto com essas substâncias, determinando-se a ação pela inoculação dos bacilos que estiveram em contacto com as drogas, em animais jovens e sadios; 2. "in vivo", pelo efeito dos compostos sobre lesões de ratos inoculados experimentalmente com o bacilo de Stefansky, segundo método anteriormente descrito (HADLER, W. A. & MAURI, A. C. — Rev. Brasil. Leprol. 16:139, 1948).

A ação quimioterapica "in vivo" é observada sob dois aspectos: a. ação sobre a evolução das lesões de ratos recentemente inoculados; b. ação sobre lesões tardias e avançadas da lepra murina.

A verificação da atividade quimioterapica sobre lesões recentes, permite observar o efeito em período intensamente evolutivo da molestia e em organismo cujas defesas estão praticamente integras; além disso, as lesões são incipientes e bem vascularizadas. Nestas circunstâncias, possivelmente, a ação das substâncias deverá ser mais evidente, pois, as condições são propicias para a observação dos efeitos quimioterapicos.

Ao lado dos testes quimioterapicos são executados controles farmacologicos, tais como determinação de dose letal, tolerância, concentração sanguínea, intoxicação aguda e crônica sobre órgãos e sistemas, etc.

Estamos empregando um série de substâncias em nossos estudos, as quais estão resumidas no quadro anexo; a maior parte delas foi sintetizada pelos quimicos do Serviço de Pesquisas, conforme já foi referido.

Tratando-se de uma nota prévia, exporemos os resultados de maneira geral, baseados na ação dessas substâncias quando empregadas "in vivo"; esses testes, que estamos executando ha cerca de dois anos, permitem algumas considerações, expostas no quadro anexo (tabela n.º 5).

Baseou-se a avaliação dos resultados terapêuticos na modificação da evolução das lesões, na alteração da morfologia baciliar, na maior sobrevivência dos animais tratados, sempre em relação com os respectivos controles.

As lesões da lepra murina têm um ritmo de evolução conhecido (HADLER, W. A. & MAURI, A. C. — Rev. Brasil. Leprol-

TABELA 5

## QUADRO COMPARATIVO DOS RESULTADOS OBTIDOS ATÉ O PRESENTE

SUBSTÂNCIA	SIGLA	Tempo de observação em meses	Dose média diária em mg.	Dosagem mg. Por G, de peso Corporal	Via de administração	HISTOPATOLOGIA.		TOXICIDADE NA DOSE MÉDIA EMPREGADA.			OBSERVAÇÃO
						Ação sobre a evolução das lesões.	Alterações da morfologia bacilar	Tolerância	Manifestações agudas mais evidentes.	Manifestações crônicas mais evidentes.	
Difenil-sulfona. (1)	AM.	8	40	266	Oral.	Aparente	****	Boa.	Anemia discreta.	Anemia hemolítica crônica discreta.	0,3% de droga no alimento.
Difenil-sulfeto. (2)	AS.	8	39	260	Oral.	Muito pequena	**	Má.	Anemia e diarreia.	Anemia hemolítica crônica grave.	0,3% de droga no alimento.
Difenil-sulfoxido. (3)	AX.	8	38	253	Oral.	Muito pequena	**	Má.	Anemia e diarreia.	Anemia hemolítica crônica grave.	0,3% de droga no alimento.
Sulfoxilato de sódio (4)	R.	10	90	600	Oral e Peritoneal	Nula.	*	Boa.	Anemia.	Metaplasia mielóide inconstante	0,5% de droga no alimento e via peritoneal.
Sulfoxilato de sódio purificado. (5)	RS.	10	90	600	Oral e Peritoneal	Nula.	*	Boa.	Anemia.	Metaplasia mielóide inconstante	0,5% de droga no alimento e via peritoneal.
Sulfoxilato de sódio. (6)	R.144	8	30	200	Peritoneal	Nula.	*	Má.	Anemia, diarreia e cianose	Hipoplasia da medula óssea	0,015 gm. via peritoneal (2 dias).
Ácido salicílico e sal sódico. (7)	APAS.	8	200	333	Oral.	Aparente	****	Boa.	Anemia.	Anemia hemolítica crônica.	Doses variáveis, de 1% a 10% no alimento.
1-aldeído. (8)	TTSA.	1	39	260	Oral.						Doses flutuantes; tempo conclusões.
Amil-amina. (9)	AA.	1	35	233	Oral.						Doses flutuantes; tempo conclusões.
Amil-cetona. (10)	AC.	1	38	253	Peritoneal						Doses flutuantes; tempo conclusões.
Difenil-sulfona-bis-metileno-sulfoxido. (11)	DS.	7	75	500	Oral e Peritoneal	Muito pequena	***	Má.	Anemia e cianose.	Anemia hemolítica crônica grave.	Variações de dose correções em diversos lotes em estudo.
Difenil-sulfona-2-acetil-sulfona. (12)		8	67	446	Oral.	Aparente	****	Boa.	Anemia.	Anemia hemolítica crônica.	0,5% de droga no alimento.
Difenil-sulfona-N,N'-di (dextro-sódio). (13)		4	100	666	Peritoneal			Boa.	Anemia e cianose.	Anemia hemolítica crônica.	0,100 gm. por via peritoneal.
Amil-tiazol. (14)		8	62	413	Oral.	Pequena	**	Má.	Anemia.	Anemia hemolítica crônica grave.	0,3% de droga no alimento e interrupções no tratamento.
Difenil-sulfona-bis-metileno-sulfoxido. (15)	AMBS <sub>2</sub>	6	66	440	Peritoneal	Aparente	****	Boa.	Anemia discreta.	Anemia hemolítica crônica discreta.	0,066 gm. de droga por via peritoneal.
Difenil-sulfona-N,N'-bis-glucose. (16)	AMGL.	1	66	440	Peritoneal			Boa.			0,066 gm. de droga por via peritoneal.
2-(4,4'-bis-[7-azo-8-hidroxi-3,6]-di-sulfonato de sódio). (17)	AMCH.	7	9	61	Peritoneal	Nula	*	Má.	Anemia e diarreia.	Hipoplasia da medula óssea.	0,018 gm. de droga por via peritoneal, dias alternados.
Difenil-sulfona-N,N'-bis-γ-fenil-sulfoxido de sódio. (18)		4	100	666	Peritoneal			Boa.			0,100 gm. de droga por via peritoneal.

(1), (2), (3), (9), (10), (15), (16) e (17): substâncias preparadas pela seção de Química e já referidas no texto (vide tabela n.º 2)

(4), (5), (6) e (8): substâncias fornecidas pela seção de Química e não referidas no texto

(7): "Pamisol" (Parke, Davis Co., U. S. A.), "Amisal" (S. A. Farmaceutici, "Paracyl" (A. Wander, S. A., Suíça.), "Peramisan" (Herts Pharmaceuticals Ltda., Inglaterra, Instituto Butantan, Brasil).

1) "Diasone" (Abbott Laboratories, U. S. A.), "Diamidin" (Parke, Davis Co., U.S.A.)

2) "Promacetin" (Parke, Davis Co., U. S. A.).

3) "Promin" (Parke, Davis Co., U. S. A.).

4) "Promizole" (Parke, Davis Co., U. S. A.).

8): "Sulfonazina" (S. A. Farmaceutici, Italia), "Sulphetrone" (Burroughs Wellcome Inglaterra)

\*: sem alterações ou alterações desprezíveis.

\*\* : raros bacilos granuloses.

\*\*\*: bacilos granuloses em algumas lesões.

\*\*\*\*: bacilos granuloses e granulações álcool-ácido resistentes em grande número de lesões.

A. C. MAURI e W. A. HADLER.

16:139, 1948), que pode ser modificado pela ação de substâncias com atividade quimioterápica. As modificações do ritmo evolutivo das lesões foram classificadas da seguinte maneira (Vide Tabela n.º 5) :

1. inibição nitida e constante em algumas lesões: *ação aparente*;
2. inibição menor e inconstante: *ação pequena*;
3. retardamento pouco nitido da evolução e inconstante: *ação muito pequena*; e
4. ausencia de alterações na evolução das lesões: *ação nula*.

Algumas substâncias estão em fase mais atrasada de observação; portanto, deixamos de dar os respectivos resultados.

\* \* \*

## **ESTUDOS TERAPÊUTICO — CLÍNICOS (\*)**

**L. DE SOUZA LIMA**

Três são os medicamentos da Secção de Química do Serviço de Pesquisas do Departamento de Profilaxia de Lepra, que se acham atualmente em experimentação na Secção de Terapêutica; sôbre nenhum deles podemos fazer afirmações definitivas, nesta Nota Prévia, pelo tempo escasso de observação, como é ainda prematuro o estudo comparativo da atividade terapêutica destes derivados sulfônicos com os que já passaram à rotina. Limitar-nos- mos, destarte, a indicações gerais sabre os mesmos.

### **1) — A M — 4,4'-DIAMINO-DI-FENII-SULFONA (\*\*)**

Presumível radical ativo de todos os medicamentos sulfônicos. Experimentação iniciada em 11-6-48 em 46 casos lepromatosos moderados e avançados.

Dose diária de 0,3 gm. em comprimidos de 0,1 gm. no meio das refeições, em séries de 3 semanas com uma de repouso.

Controle do tratamento — Contagem de hemacias e dosagem de hemoglobina, cada 2 dias. Exame semanal do sedimento da urina.

Tolerância — Fortemente anemiante nas primeiras séries, com estabilização nas subseqüentes.

---

(\*) Realizadas ao Sanatorio Padre Bento, Gopouva, Sao Paulo, Brasil.

(\*\*) Veja-se tabela n.º 2.

Atividade — Grande atividade terapêutica, até o presente; a observação continua, e em Dezembro serão publicados resultados mais minuciosos.

2) — A M B S 1 (\*)

a) Via endovenosa — Experimentação iniciada em 19-7-48 em 16 casos lepromatosos moderados e avançados, sem nenhum tratamento anterior.

Dose diária máxima, 5 gm. em 12 cc. iniciando-se com 1 cc. aumentando-se gradativamente até a 12 cc., em séries de 15 dias de tratamento, com 7 de repouso.

Controle — Contagem quinzenal de hemácias, dosagem de hemoglobina e exame do sedimento da urina.

Tolerância — Excelente.

Atividade — Grande atividade terapêutica, até o presente; a observação continua, e em Dezembro serão publicados resultados mais minuciosos.

b) Via oral — Experimentação iniciada em 5-3-49, em 9 casos, (6 lepromatosos moderados e avançados, 3 lepromatosos incipientes.)

Dose diária, 1 gm. em drágeas, no meio das refeições, em séries de 6 semanas, com 2 de repouso.

Controle — Contagem quinzenal de hemácias, dosagem de hemoglobina e exame do sedimento da urina.

Tolerância — Excelente.

Atividade — Em verificação.

3) — ACIDO PARA ANIINO-SALICILICO.

Experimentação iniciada em 1-12-48 em 10 casos lepromatosos moderados e avançados, 3 dos quais com tuberculose pulmonar concomitante.

Dose — 10 a 12 gm. diariamente em comprimidos de 0,50 durante 4 dias da semana e 3 de repouso.

Tolerância — Excelente.

Atividade — Até o presente, parece menos ativo que qualquer das medicações sulfônicas.

Além destes derivados sulfônicos entrarão em estudo na Secção de Terapêutica:

---

(\*) Veja-se tabela n.º 2.

- 1 — **A M F**
- 2 — **A M T**
- 3 — **A M G L**

fornecidos pela Secção de Química e referidos na tabela n.º 2.

De outras procedências estudam-se:

4,4'-di-amino-di-fenil-sulfona, 2-acetil-sulfonamida sódica (Promacetin, do Parke, Davis Co.) iniciado em 28-3-49, em 33 pacientes; 4 4'-di-amino-di-fenil-sulfona, N,N'-bis-y-fenil-propil-di-sulfonato de sódio iniciados em 29-7-48 com 53 pacientes (Sulphetrone) e em 19-3-49 (Sulfonazina) com 26 pacientes. (Sulphetrone, Burroughs Wellcome Co. e Sulfonazina, S. A. Farmaceutici).