

EXPERIÊNCIAS COM "TIOCOLCIRAN"

(N-Desacetil-Tiocolchicina — Corpo R-261)

NO TRATAMENTO QUÍMICO DE VÁRIOS TIPOS DE CÂNCER

M. SANTOS SILVA *

O "Tiocolciran" é o cloridrato de N-desacetil-Tiocolchicina, derivado da Colchicina, alcalóide extraído dos bulbos do "colchicum autumnale" planta da família das melantáceas, originárias da Ásia Menor e de longa data conhecida como possuindo propriedade tóxica. Todavia, a colchicina não tem sido aproveitada para o tratamento das neoplasias, por ser muito tóxica e oferecer margem de segurança clínica muito pequena, pois as doses úteis e as doses tóxicas, quase se confundem. Na tentativa de descobrirem derivados tão úteis, porém menos tóxicos que a colchicina, vários autores estudaram sistematicamente derivados do referido alcalóide e seus análogos sulfurados, sendo que Leon Velluz e colaboradores, chegaram à síntese do N-desacetil-tiocolchicina (Corpo Roussel-261). O N-desacetil-tiocolchicina é derivado e sulfurado de colchicina. Do ponto de vista de atividade antimetabólica, essa substância, daqui por diante referida como R-261, é superior à colchicina, visto ser 23 seu índice de atividade antimetabólica

experimental, enquanto que a da colchicina é da apenas 2,8. Estudos comparativos mostram que a dose antimetabólica 100 (D.A.M. 100) é de 9 para o R-261 e 0,7 para a colchicina. O R-261 é tido como 225 vezes menos tóxicos que a colchicina. Devido sua toxicidade menor e por possuir evidente ação antimetabólica, o R-261 merecia ser experimentado no tratamento das neoplasias humanas.

A colchicina interfere bloqueando as duas primeiras fases da divisão celular, isto é, a prófase e a metafase. De acordo com a dose utilizada, a ação antimetabólica pode ser efêmera e reversível ou irreversível.

O R-261, bem como os derivados da colchicina em geral, tem ação acumulativa. Daí a necessidade de serem administrados cautelosamente. Mesmo assim, acidentes tóxicos imprevisíveis e ligados mais à suscetibilidade individual ao medicamento que propriamente às doses empregadas, podem ocorrer.

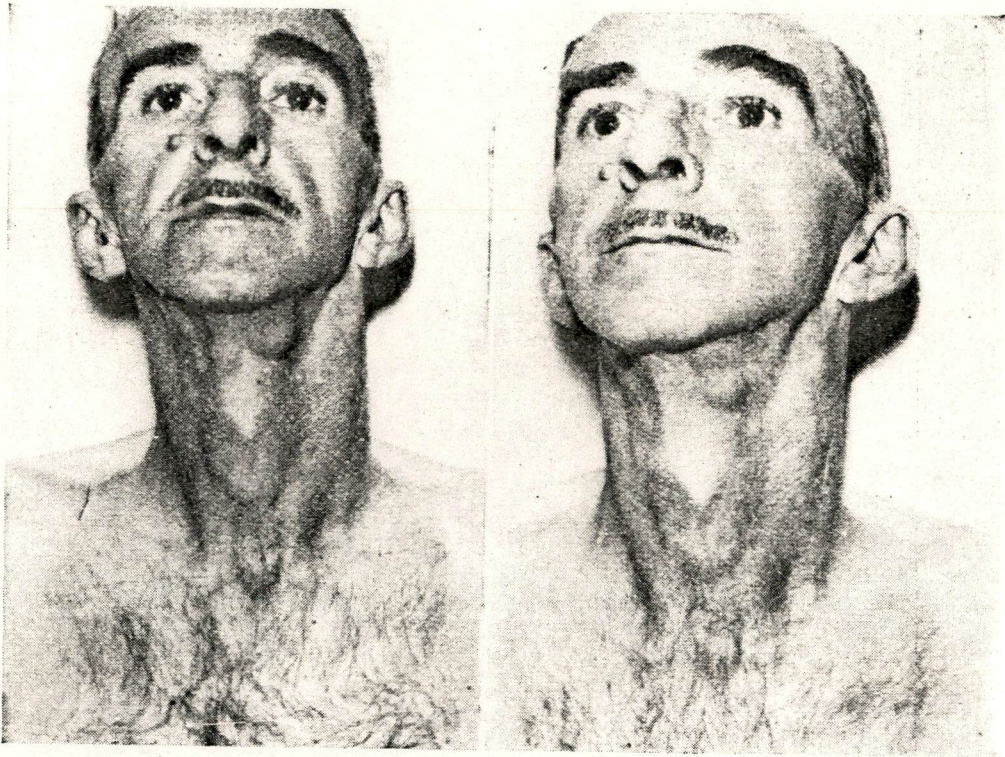
* Chefe do Departamento de Medicina do I.N.C. Rio de Janeiro, Brasil. Diplomado em Controle de Câncer pelo United States Public Health Service. Diretor do Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil.

Este fato constitui sem dúvida a maior limitação que se pode opor ao tratamento com os derivados da colchicina. Na série de doentes por nós estudada esse tipo de acidente ocorreu cinco vezes: um paciente no 3.º dia de tratamento, (5 - 10 mgrs.) tendo recebido apenas 25 mgrs. da droga, apresentou sinais graves de intoxicação; outro no 15.º dia de tratamento, (5 mgrs. \times 15) com dose total de 75 mgrs. por via intramuscular, apareceu com o mesmo quadro tóxico. Puderam ser recuperados. O mesmo todavia, não foi possível com os outros três intoxicados gravemente, respectivamente com : 30, 95, e 265 mgrs. de R-261, tendo o óbito ocorrido em consequência dessa intoxicação. Por outro lado, certos pacientes toleram doses elevadas do produto, como por exemplo, mais de um grama (1000 mgrs.), sem que se manifeste toxicidade.

Como vem esquematizado no quadro I, tivemos oportunidade de tratar com o R-261, no Unidade de Quimioterapia Experimental do Instituto Nacional de Câncer do Rio de Janeiro, vinte e cinco pacientes que apresentavam neoplasias várias. O tratamento foi útil apenas em relação a doentes de linfossarcoma e de micose fungóide. Todavia, resultados em tudo semelhantes podem ser obtidos com outros agentes citostáticos que apresentam margem de segurança terapêutica indiscutivelmente maior. Por essa razão, o produto farmacêutico "Tio-cholciran" não deve ser usado para o tratamento corrente de neoplasias, a não ser em situação excepcional, isto é, em caso de resistência comprovada a todas as outras formas de tratamento e assim mesmo tendo em mente que tal tratamento poderá contribuir decisivamente para aumentar a morbidade da doença.

QUADRO 1

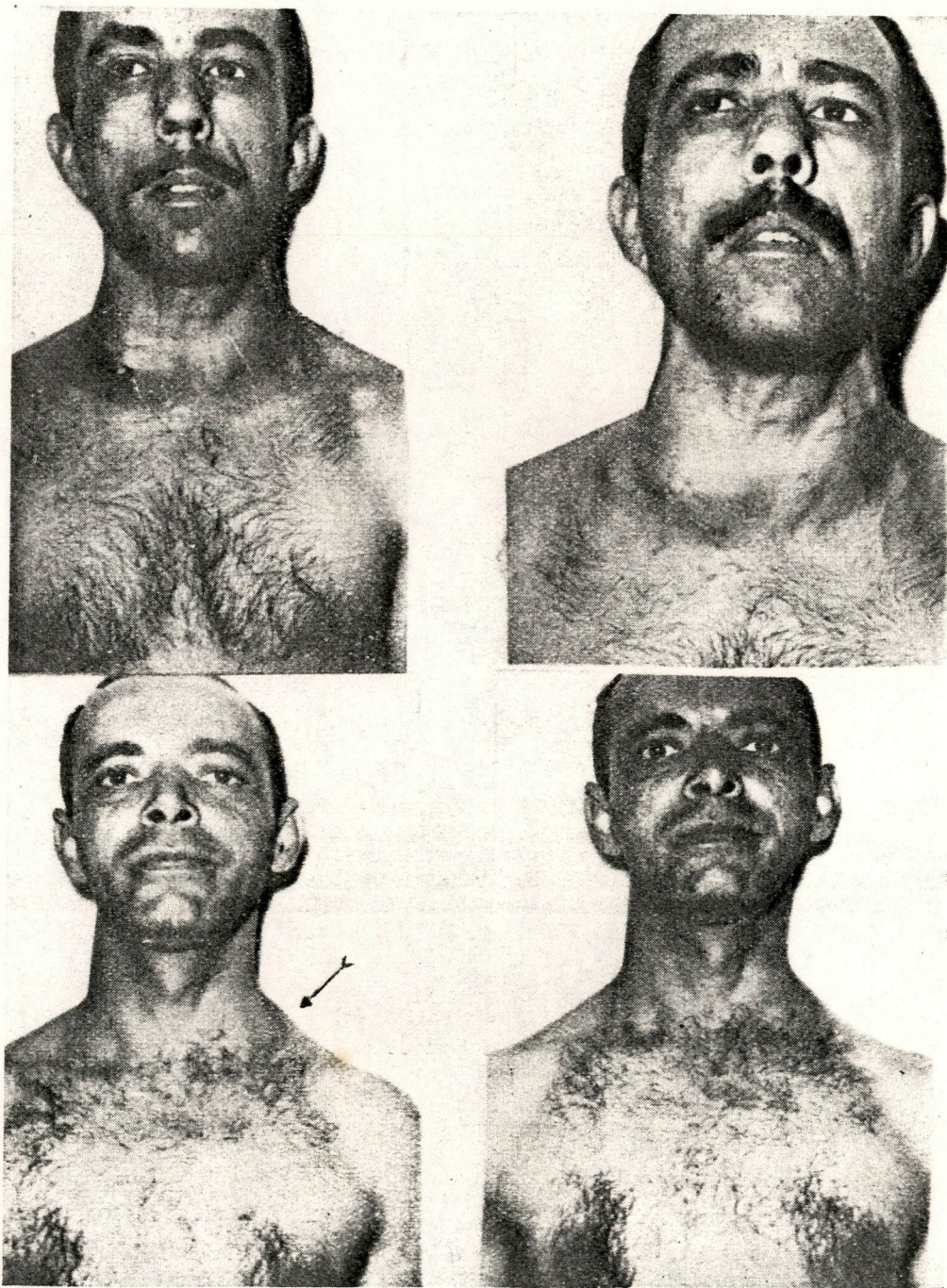
| N - DESACETIL-TIOLCHICINA | | |
|------------------------------|--------------|-------------------------------------|
| TIPO DE DOENÇA | N.º DE CASOS | RESULTADO |
| Dença de Hodgkin | 6 | 6 × nulo |
| Linfossarcoma | 4 | 2 × boa palição 2 × mod. palição |
| Reticulossarcoma | 1 | 1 × mod. palição |
| Linfoma fungóide | 1 | Boa palição |
| Leucemia linfóide crônica | 3 | 1 × mod. palição |
| Leuceumia mieloide crônica | 1 | 1 × boa palição |
| Mieloma múltiplo | 2 | 2 × nulo |
| Lipossarcoma retroperitoneal | 1 | Nulo |
| Doença de Kaposi | 1 | Nulo |
| Seminoma | 1 | Nulo |
| Adenocarcinoma do ovário | 1 | Boa palição |
| Carcinoma de mama | 1 | Nulo |
| Carcinoma de amígdala | 1 | Nulo |
| Carcinoma Cavo | 1 | Nulo |
| Total de casos | 25 | |



(1) — DOENÇA DE HODGKIN — CLASSE II

Este paciente num período de 15 dias recebeu 5 mgrs. x 11 de R-261 por via venosa. Apresentou discreta melhora local (Tamanho e consistência das adenopatias). Todavia, quatro dias depois de feita a última injeção, de forma insuspeitada e súbita apareceram os primeiros sinais de intoxicação medicamentosa: náuseas, vômitos, diarréias e em seguida, enterorragia, icterícia, febre, agitação psicomotora.

A autópsia caracterizou hepatite necrótica, tóxica, ao lado dos outros elementos encontrados no aparelho e típicos da intoxicação pelo medicamento.



(2) — DOENÇAS DE HODGKIN — CLASSE II

Ambos os doentes tiveram discreta diminuição das massas ganglionares (fig. inferior) durante o tratamento e rápida recrudescência da doença local (fig. superior) quando a administração do R-261 foi interrompida. Um dos pacientes apresentou sinais de intolerância com dose total = a 25 mgrs.



(3) — DOENÇA DE HODGKIN — CLASSE II

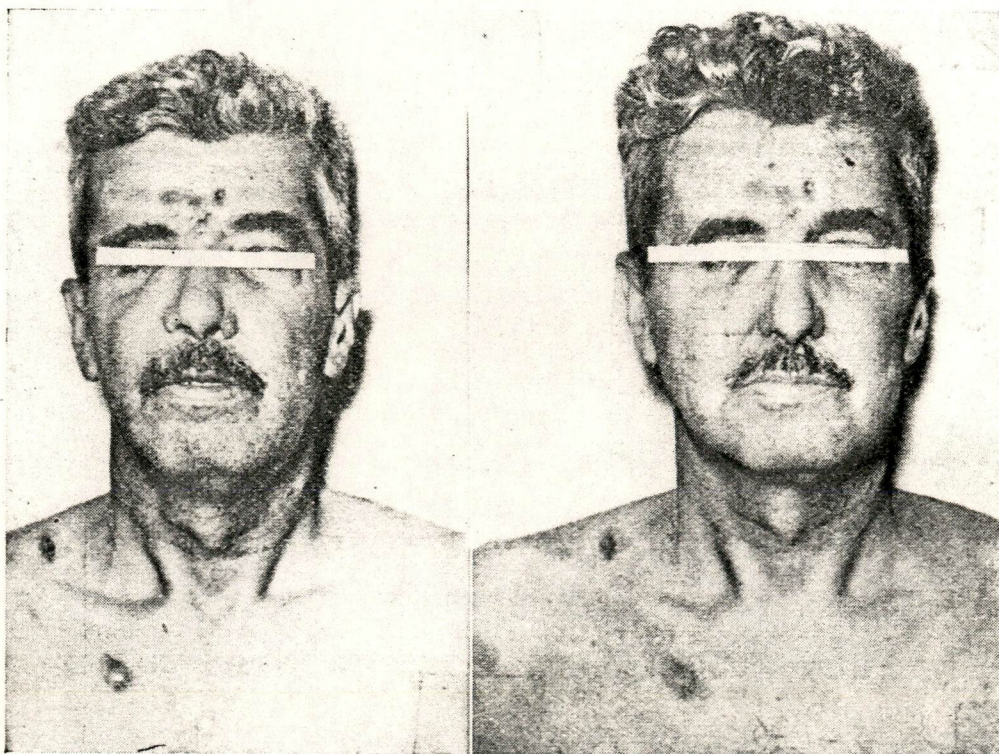
Série de fotografias tiradas no período de 3 (três) semanas. Nota-se progresso rápido da doença local a despeito do tratamento com R-261 tendo sido administrados 185 mgrs. Óbito ligado à asfixia por compressão ocasional da doença.



(4) — DOENÇA (SARCOMA) DE HODGKIN — CLASSE IV

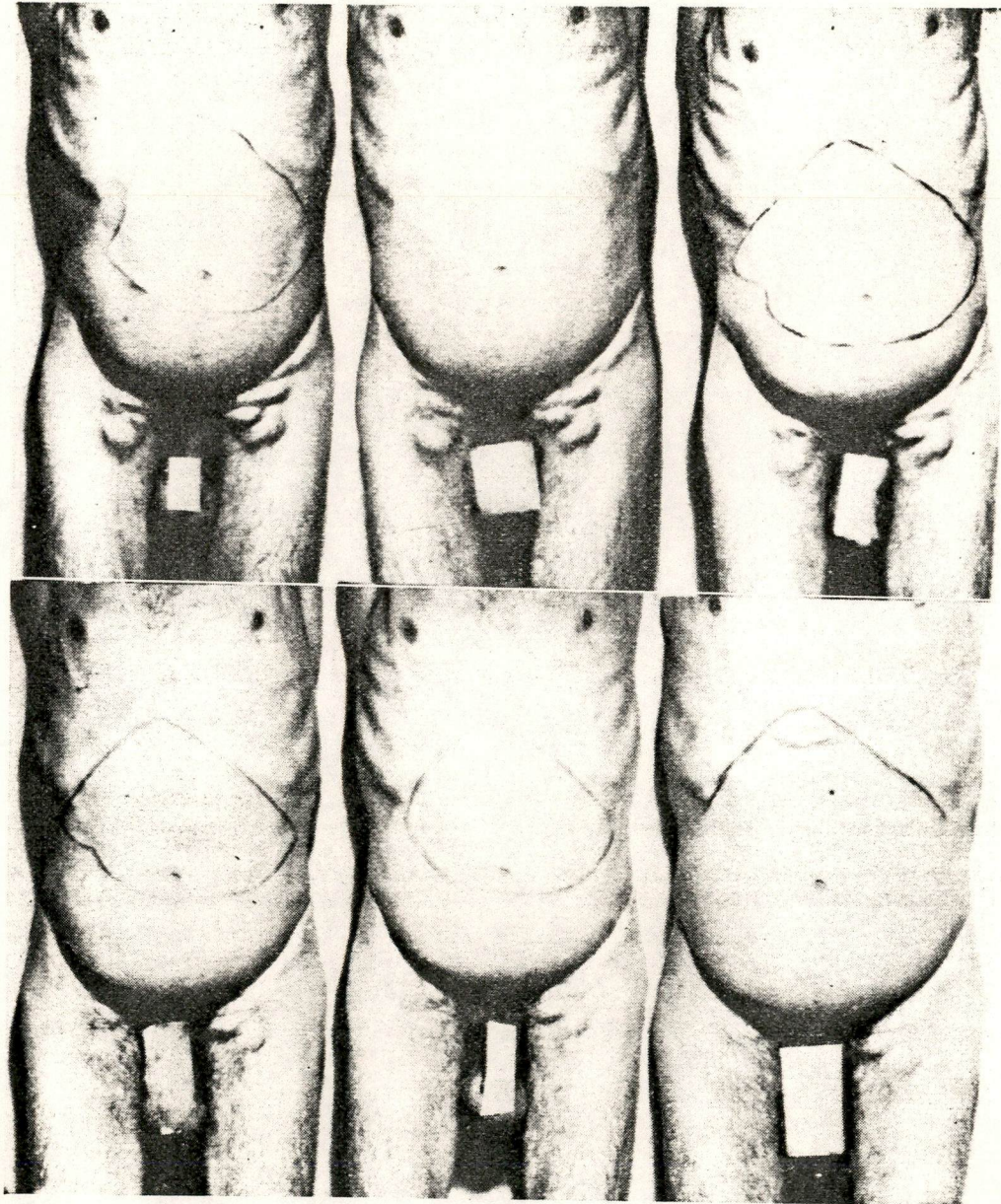
A primeira figura mostra o paciente antes do início do tratamento com o R-261 e a segunda, tirada 30 dias após, o estado em que ficou (intoxicação) durante o tratamento que consistiu em 15 injeções intramusculares de 5 (cinco) mgrs. cada, de "Tiocolciran".

A terceira fotografia (30 dias depois da segunda), mostra o paciente recuperado de intoxicação medicamentosa, o que se consegue. Houve razoável melhora de doença local. Óbito ligado à doença.



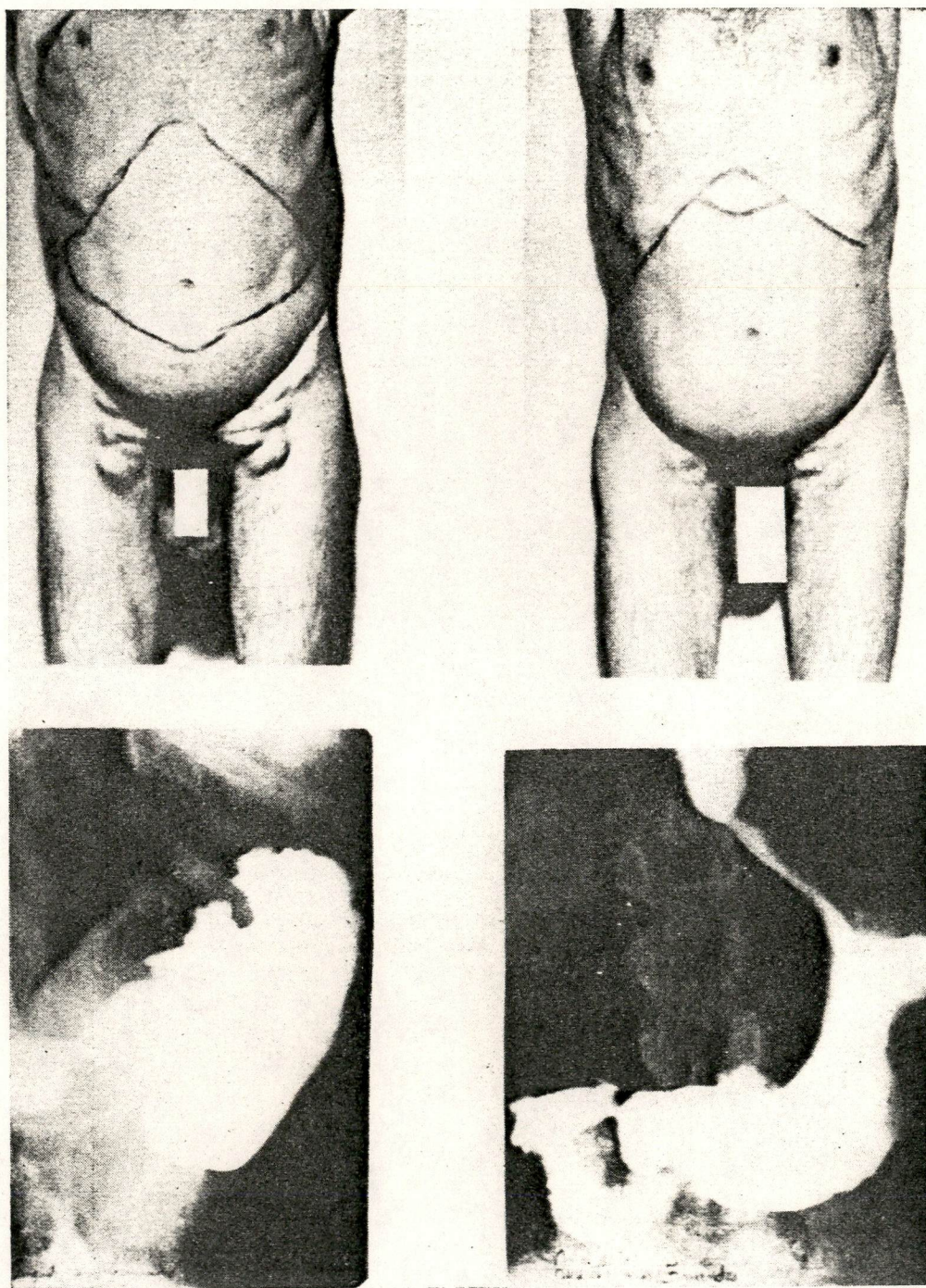
(5) — LINFOMA FUNGÓIDE

Foram administrados 297 mgrs. de R-261 em 60 dias. Houve espetacular melhora das lesões cutâneas, todavia. Óbito por intoxicação inesperada — ulcerações da faringe, esôfago, estômago, intestinos, hepatite tóxica, necrose tubular, aplasia medular.



(6) — LINFOSSARCOMA LINFOCÍTICO — CLASSE IV

Excelente remissão clínica subjetiva e objetiva em 7 (sete) meses —
1.305 mgrs. de R-261 com perfeita tolerância. Dose/dia máxima —
15 mgrs. Óbito ligado à doença principal. Manifestações de Leucolin-
fossarcoma.



(7) – LINFOSSARCOMA – CLASSE IV

Doente de linfossarcoma linfocítico generalizado apresentando comprometimento secundário do estômago, antes e durante o tratamento com o R-261.

No caso deste paciente, obteve-se magnífica palição da doença. Houve sempre necessidade de tratamento de manutenção, pois a resposta terapêutica, de outra forma, é efêmera.

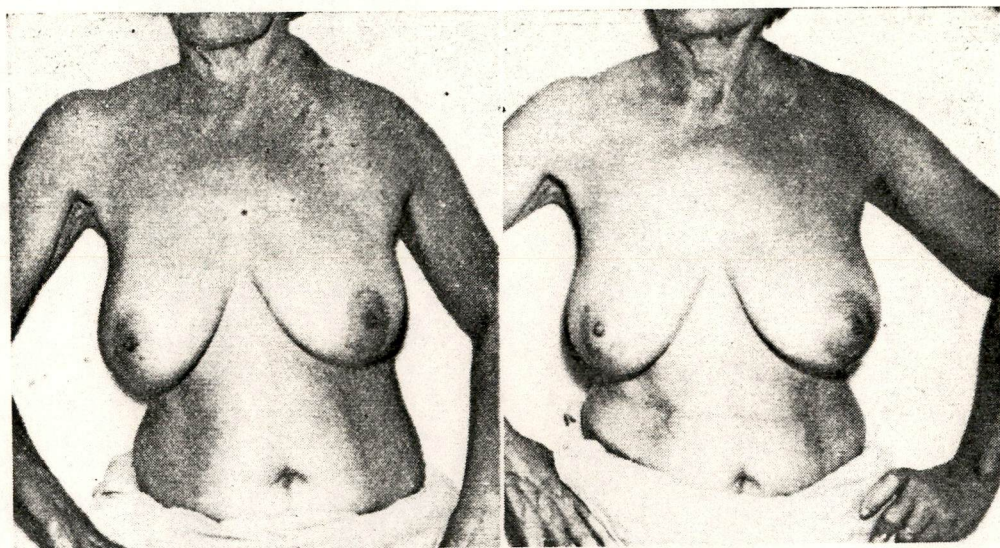


(8) – LINFOSSARCOMA LINFOCÍTICO – CLASSE III

Doente depois de ter recebido em 7 (sete) meses 1,365 mgrs. de R-261.

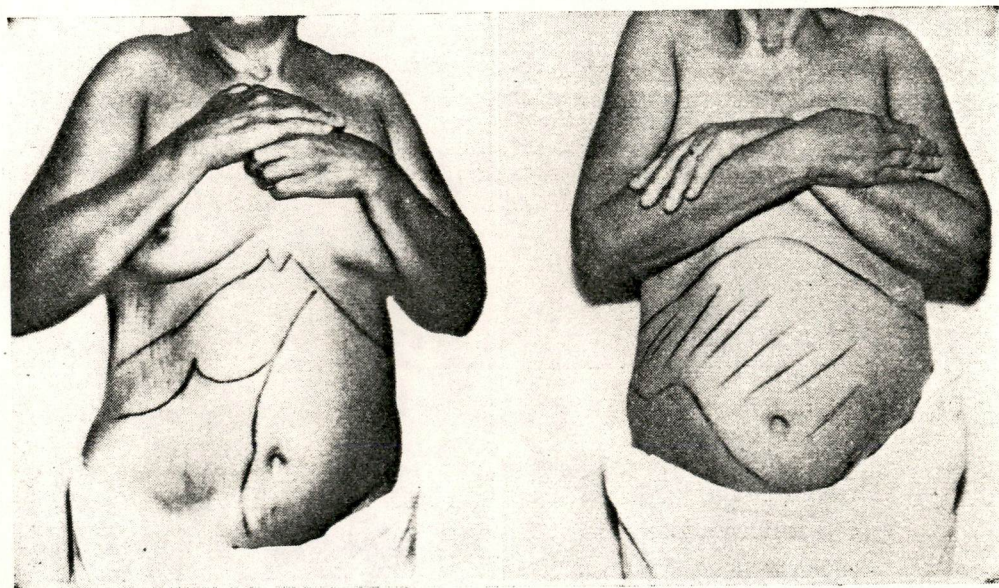
A tolerância à medicação foi absoluta e muito bom o resultado terapêutico.

A sintomatologia subjetiva desapareceu e houve regressão praticamente total das adenopatias palpáveis. Todavia, no curso do tratamento, estabeleceu-se quadro de leucemia linfocítica, sendo êsse o 2.º caso de estabelecimento de leucolinfossarcoma durante o tratamento com o R-261. Recrudescência das adenopatias periféricas e aparecimento de hepatoesplenomegalia na interrupção do tratamento.



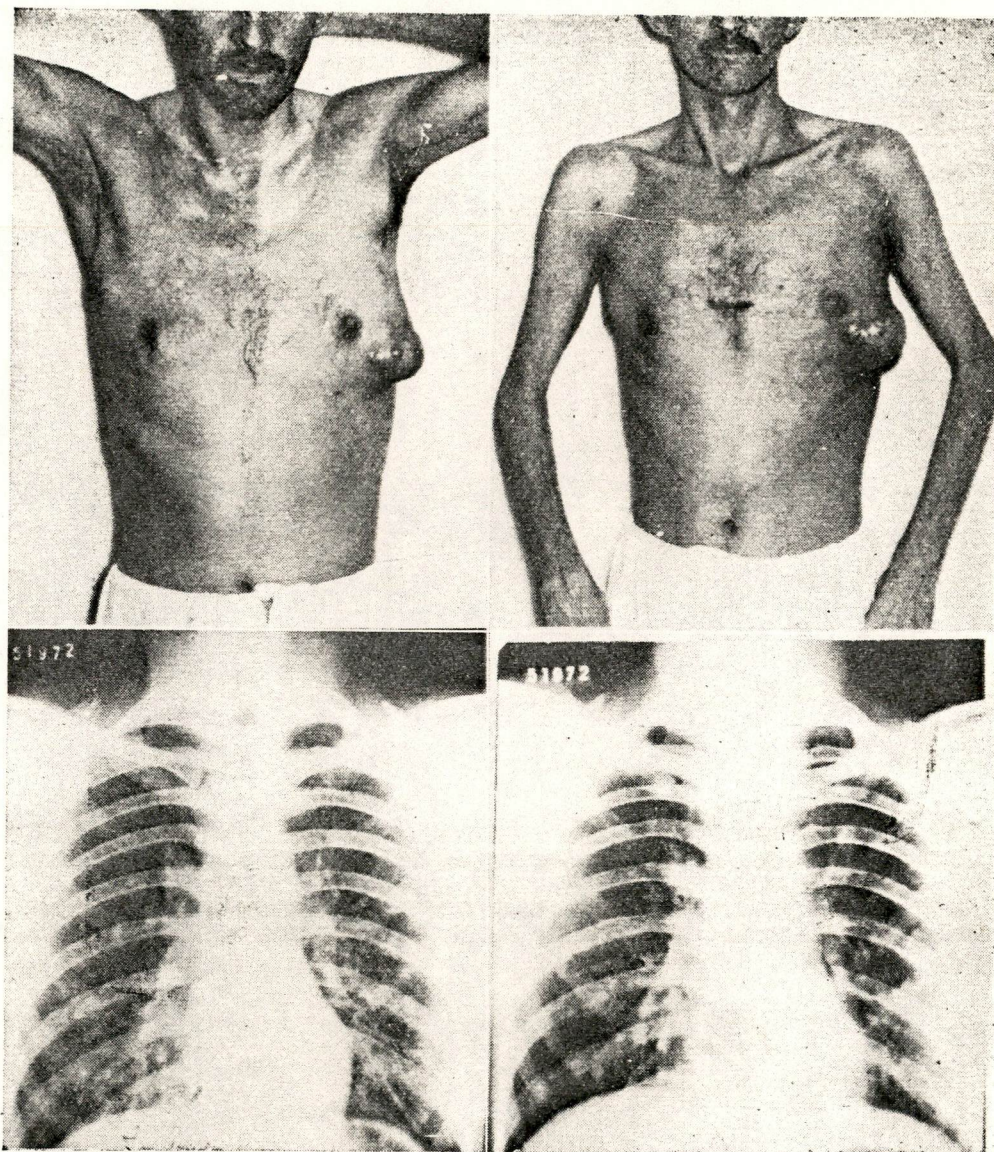
(9) — LINFOSSARCOMA — CLASSE III

Tratamento com Tio Colciran (R-261) — 235 mgrs. Praticamente não foi influenciada a marcha da doença.



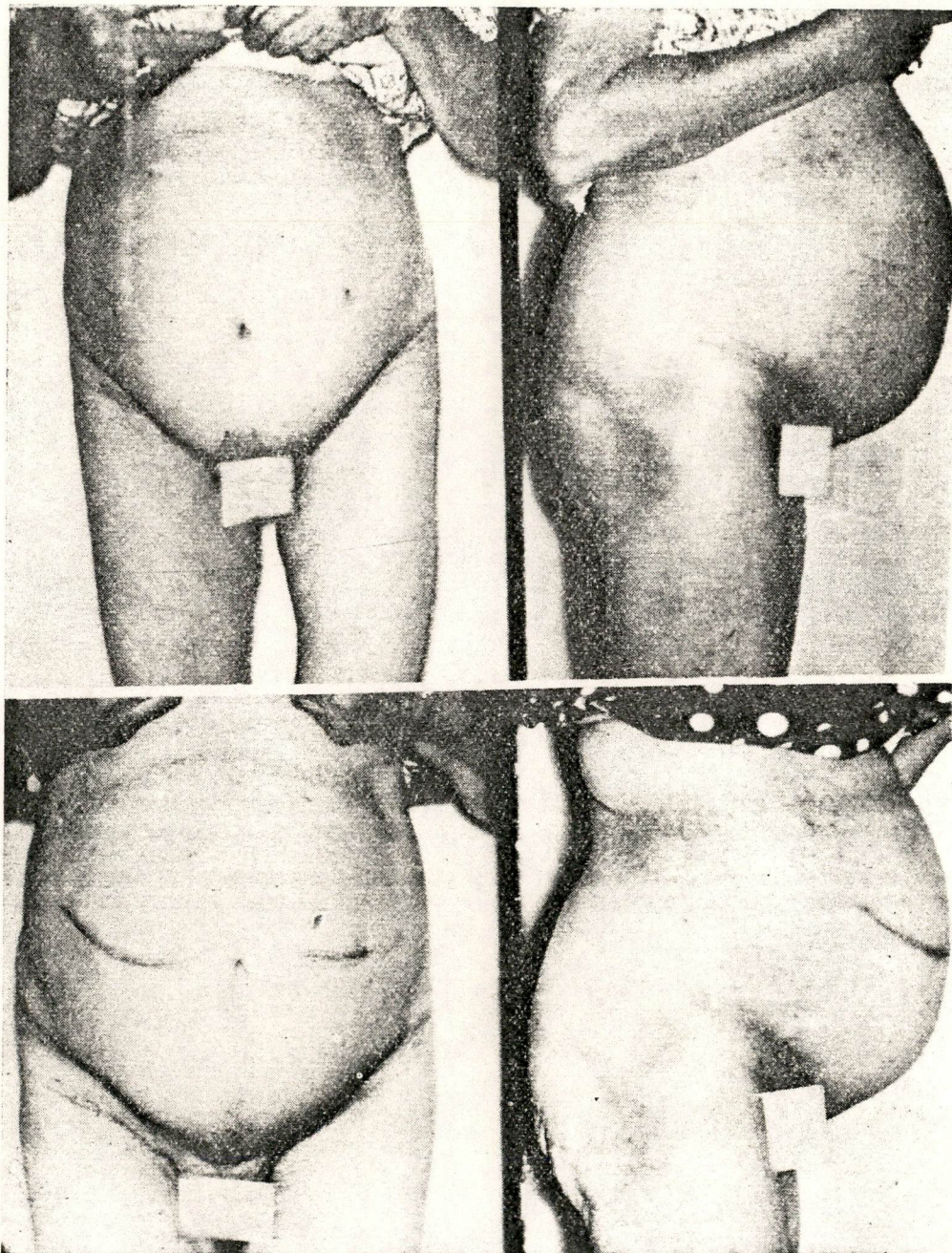
(10) — LEUCEMIA FUNGÓIDE — CRÔNICA

Tratamento com R-261 não influenciou a marcha da doença. No curso do tratamento e depois de administrados 225 mgrs. de N-Desacetiltiocolchicina, houve queda de estado geral a par de aumento da hepatoesplenomegalia.



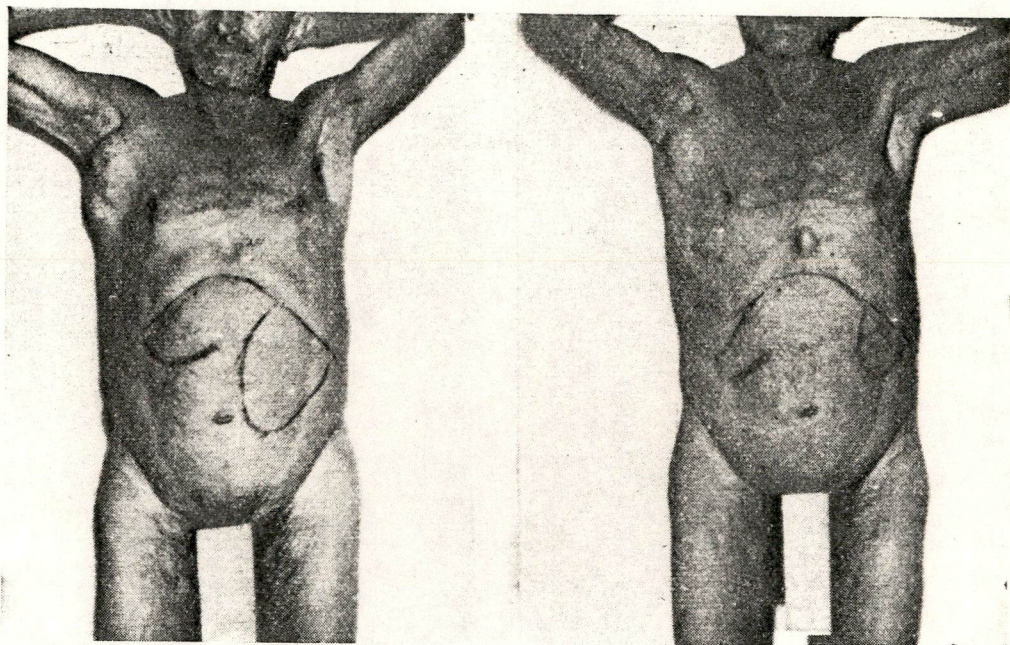
(11) — RETICULOSSARCOMA — CLASSE IV

No período de tempo decorrido entre as duas fotografias, o doente fez uso de 225 mgrs. de R-261. Obteve com o tratamento moderada palição da doença local, com razoável melhora do estado geral do paciente, como se pode notar comparando as fotografias. A doença pulmonar metastática, todavia, não foi sustada.



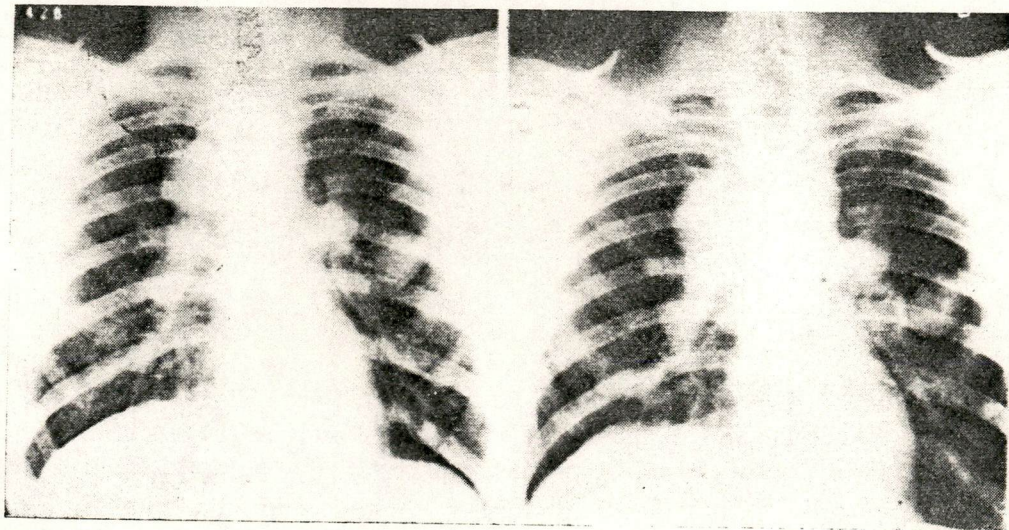
(12) – LEUCEMIA LINFOCÍTICA

Fotografias mostram doentes antes e depois de sete meses de tratamento com o R-261, tempo em que tomou 865 mgrs. da substância. A tolerância ao medicamento foi boa, mas o tratamento não influenciou a marcha da doença favoravelmente.



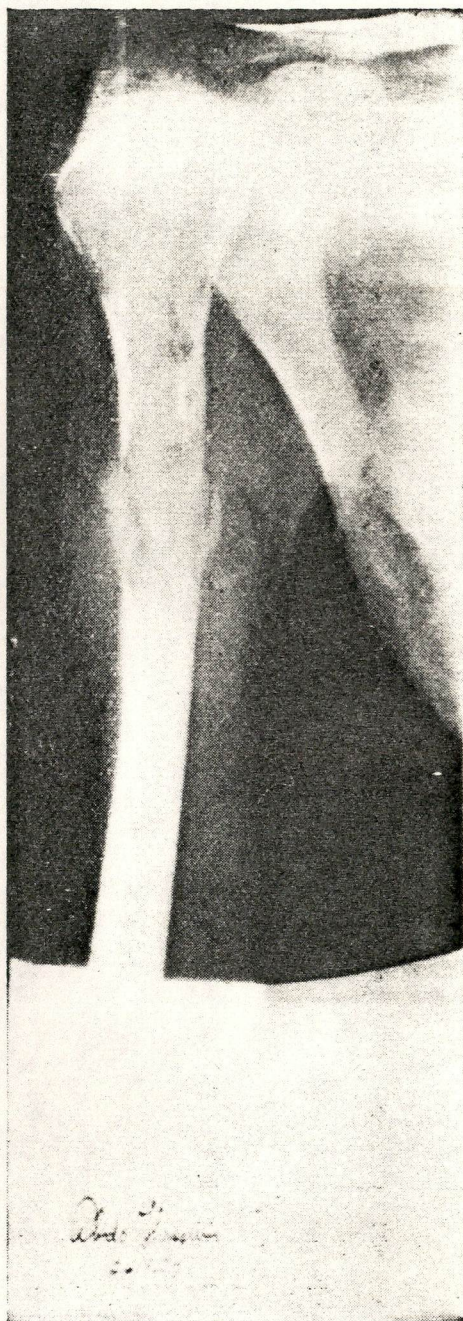
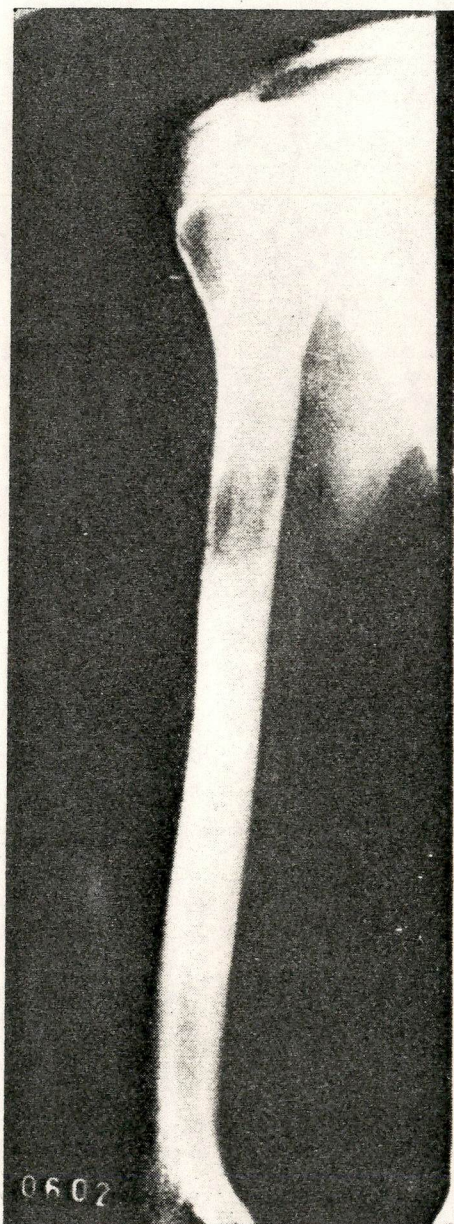
(13) — LEUCEMIA LINFOCÍTICA

As fotografias foram tiradas com 10 dias de intervalo, tendo nesse espaço de tempo o paciente recebido 75 mgrs. de R-261. A primeira injeção foi de 5 mgrs. e as subseqüentes de 10 mgrs. (10 x 7). Houve boa regressão das adenopatias e do baço, sem alteração da leucometria. No oitavo dia do tratamento apareceram os primeiros sinais de intoxicação, que rapidamente assumiram caráter alarmante (febre, sudorese, vômitos, diarreia, oligúria), ocorrendo o óbito no 12.º dia do início do tratamento.



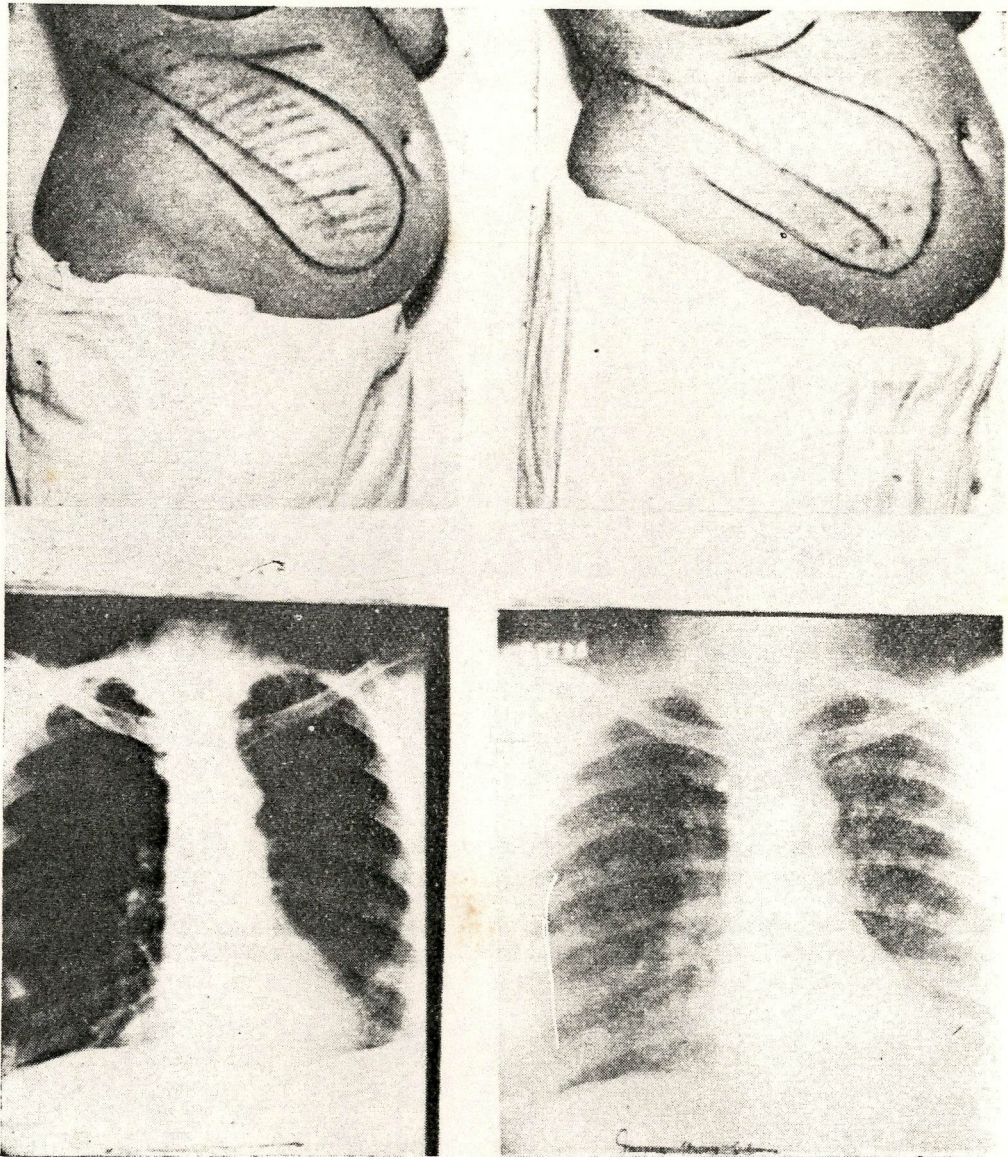
(14) — SEMINOMA

Metástases pulmonares de seminoma progrediram, como mostram as figuras acima, a despeito do tratamento com o R-261, 140 mgrs. por via venosa. O tratamento foi suspenso pois apareceram sintomas da intolerância. Óbito 4 (quatro) meses mais tarde por asfixia com compressão mediastinal.



(15) – MIELOMA MÚLTIPLO

Dois doentes com Mieloma múltiplo foram tratados com o R-261, sendo que em nenhum caso houve modificação da marcha da doença. Num dos doentes houve diminuição da dor, mas o tratamento foi interrompido ao ser atingida a dose de 95 mgrs. (toxicidade). A foto acima mostra o progresso da doença no período de 60 dias, época em que o paciente recebeu 175 mgrs. de R-261, dose total, por via venosa.



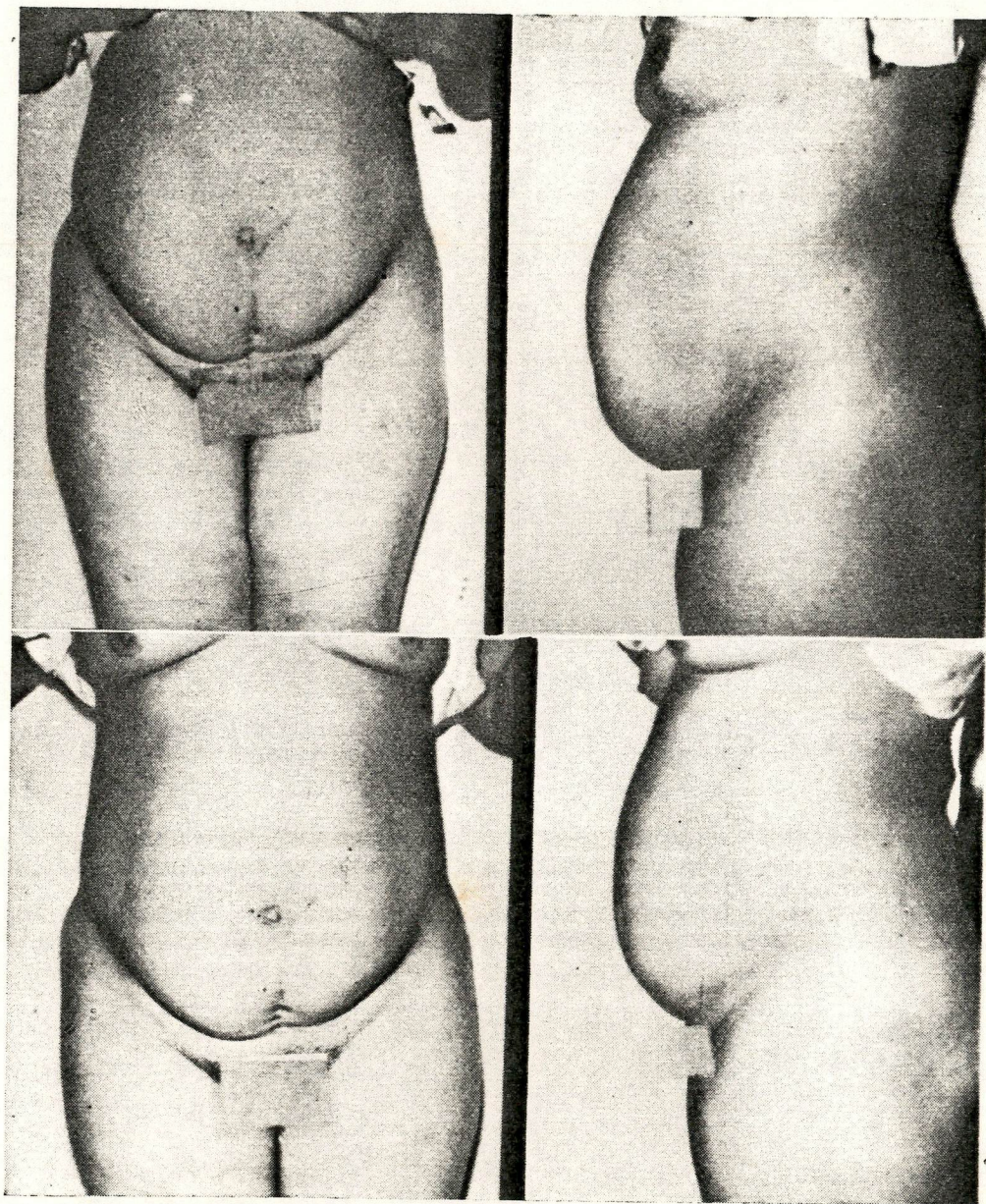
(16) – LIPOSSARCOMA RETROPERITANEAL

A paciente tomou em 7 (sete) meses, 935 mgrs. de R-261, com perfeita tolerância. O tumor intrabdominal manteve-se inalterado no período do tratamento. Todavia, houve franca progressão das metástases pulmonares.



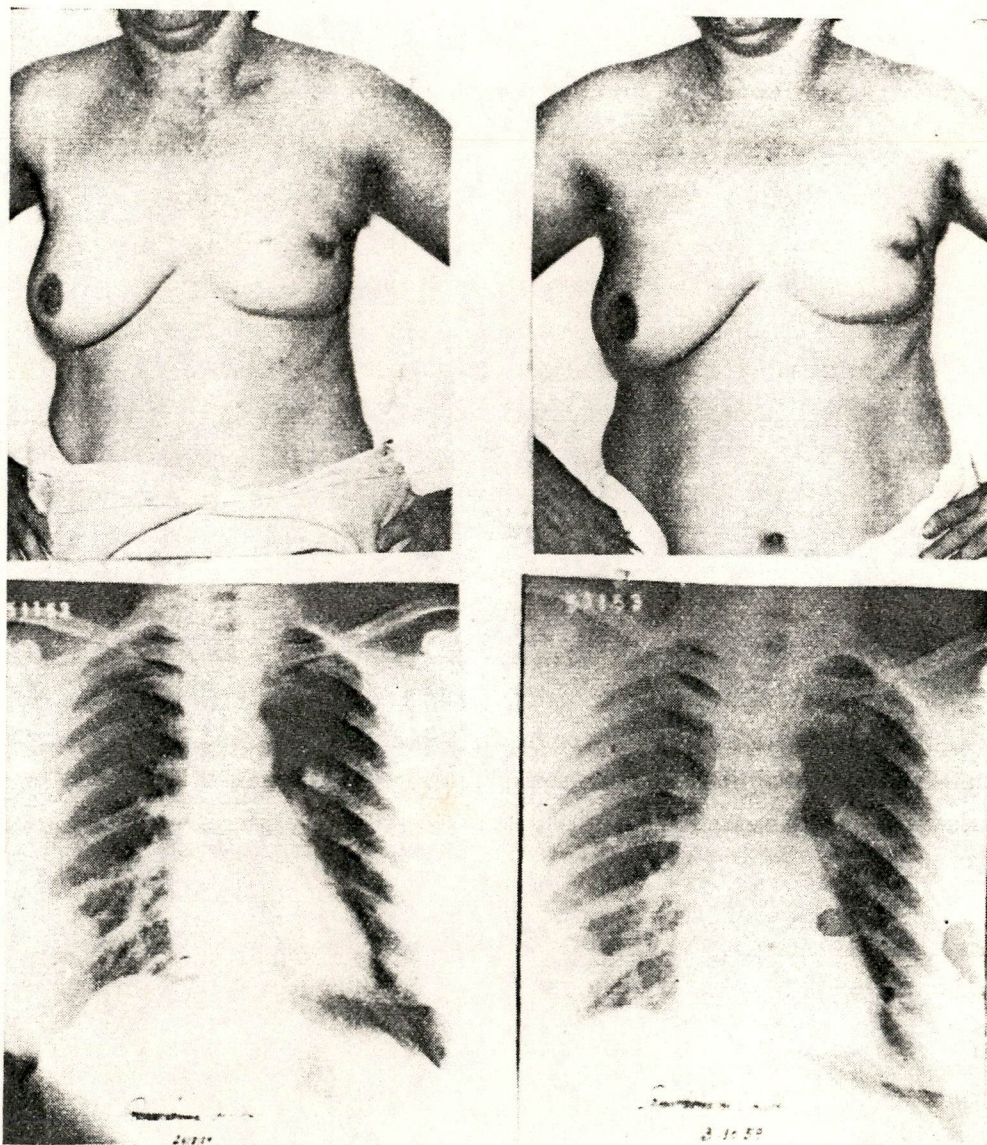
(17) — DOENÇA DE KAPOSI

Doença de Kaposi — Óbito no 5.º dia de tratamento — Intoxicação com 30 mgrs. de R-261 — Angina úlcero necrótica — enterite.



(18) — ADENOCARCINOMA DO OVÁRIO

Adenocarcinoma do ovário — com 180 mgrs. de R-261 em 27 dias — obteve-se boa palição; melhoras subjetivas, diminuição do tumor, reabsorção da ascite, diminuição de 8 cms. na circunferência do ventre. Reoperada sem que fôsse possível retirada do tumor — Dose total R-261 = 670 mgrs./9 (nove) meses.



(19) — CÂNCER DA MAMA

A paciente recebeu em 68 dias, 680 mgrs. de R-261. A tolerância ao tratamento foi boa, mas as fotografias mostram que houve no curso do tratamento, progressão da doença, tanto mamária, quanto pulmonar metastática. Durante o tratamento o estado geral da paciente manteve-se bom, o que sem dúvida independeu do tratamento.

RESUMO

O A. faz um estudo do Tiocolciran (N-Desacetil Tiocolchicina — Corpo R. 261) no tratamento de vários tipos de câncer mostrando a sua toxicidade e seu efeito cumulativo no organismo.

Tratou 25 casos de neoplasias várias, tendo observado apenas utilidade nos doentes de linfosarcoma e de micose fungoide.

Todavia, resultados semelhantes podem ser obtidos com outros agentes citostáticos menos tóxicos, razão pela qual o produto farmacêutico "Tio-cholciran" não deve ser usado para o tratamento corrente das neoplasias, a não ser em situação excepcional.

SUMMARY

In his paper the autor presents a serie of patients treated experimentally with (N — Dexacetyl Thiocolchicine).

This drug is rather active against lymphosarcoma and micosis fungoides but have proved too toxic for current clinical use since its acute toxicity is oftentimes unpredictable. This remedy must not be used unless in very special circumstances.