

LEUCEMIA

EDITH PATERSON

M. B., Ch. B., F. R. C. P. E.
do Christie Hospital & Holt Radium Institute
MANCHESTER — INGLATERRA

O tema "leucemia" é de grande interesse na Grã-Bretanha, nos Estados Unidos, e, indubitavelmente, também no Brasil. Este interesse não se justifica pela incidência da leucemia, que é menos frequente do que muitos outros tipos de doenças malignas como, por exemplo, o carcinoma do estômago. No entanto, trata-se de uma afecção que está sempre presente na imaginação do público e da imprensa.

Se alguma classe social deve estar pessoalmente interessada na leucemia, esta é a classe médica pois, sabe-se hoje, que a leucemia é quasi duas vezes mais frequente entre os médicos do que entre pessoas leigas, e 12 vezes mais comum em radiologistas do que no público em geral. Porém, o interesse que desperta é generalizado estimulando uma grande quantidade de trabalhos e de pesquisas sobre sua origem e tratamento.

Antes de discutir os vários métodos de tratamento atualmente usados, gostaríamos de tecer algumas considerações sobre dois aspectos preliminares do problema.

Primeiro: como poderemos classificar as leucemias no que diz respeito à escolha do tratamento?

Segundo: o que ententemos por "tratamento"?

A classificação das leucemias, do ponto de vista do tratamento, não é necessariamente a mesma que a patologia nos ensina. Por exemplo, o

térmo "leucemia aguda", seja ela mieloblástica, linfoblástica ou monocítica, pode ser aplicado aos casos recentes que mostram grande predominância de células primitivas na medula óssea e, frequentemente, no sangue periférico.

Esses enfermos não reagem a nenhum dos tratamentos que costumam ser eficientes nas leucemias crônicas, a saber as irradiações ou os agentes químicos. Esses recursos terapêuticos são, na realidade, contraindicados nestes casos. Portanto, si bem que do ponto de vista patológico, os diversos tipos de leucemias agudas sejam muito diferentes, eles se agrupam numa classe única quando considerados do ponto de vista do tratamento.

Um outro tipo, não tão bem definido, pode ser designado por "leucemia crônica terminal". Os últimos estádios da leucemia crônica são muitas vezes caracterizados por uma aplasia total da medula óssea, com grande decréscimo de eritroblastos e de megacariócitos. O doente apresenta sintomas clínicos que associamos à leucemia aguda, tais como febre, hemorragia cutânea e a presença de infecções. Nestes casos, os tratamentos indicados nas leucemias crônicas não são geralmente de grande valia. Entretanto, em casos não previamente tratados, não há contra indicação em se tentar, com muito cuidado, uma terapêutica por estes processos. Ocasionalmente, pode-

se dar uma elevação da taxa de hemoglobina, e o doente melhora; se não houver esta resposta favorável deve se tratar o paciente como na leucemia aguda.

Os outros doentes, isto é, aqueles que não são portadores de leucemia aguda ou em fase terminal, constituem o grupo dos casos crônicos, pelos quais muito pode ser feito com o tratamento adequado. Isto nos leva à nossa segunda pergunta: que entendemos por tratamento?

O tratamento da leucemia, quer crônica, quer aguda, ainda é paliativo e não radical. Portanto, nesta doença não é possível avaliar os efeitos de um tratamento em termos de percentagem de sobrevida.

Nunca se pode dizer exatamente qual o resultado de um determinado tratamento no que concerne ao prolongamento da vida. Isto porque, não é possível, diante de um caso de leucemia, avaliar qual o seu tempo de evolução sem tratamento algum. Sabe-se que, nos casos de leucemia crônica, esta evolução pode variar de 6 meses a 6 anos e até mais.

É mais seguro julgar os resultados de qualquer tratamento levando-se em consideração a duração e a qualidade das melhoras obtidas. Estas melhoras devem ser encaradas tanto do ponto de vista do paciente, como do ponto de vista médico. Para o doente, a melhora significa que ele se sente suficientemente bem para retomar as suas ocupações, ou, pelo menos para cuidar de si próprio, sem depender dos outros. Quanto aos médicos, estes têm o seu critério próprio, tais como os exames de sangue e outros. O exame de sangue

deverá não somente estar de acordo com as melhoras clínicas sentidas pelo paciente, mas também, conter elementos que permitam ao facultativo tomar suas providências antes que surjam sinais de recidiva do mal.

Para as duas formas mais frequentes de leucemia crônica, a mielóide e a linfóide, o critério clínico do início e do fim da remissão determina a orientação terapêutica. O número total de glóbulos brancos deve ficar reduzido a menos de 20.000 em ambos os tipos. A proporção de células poliformo-nucleares e dos linfócitos deve aproximar-se da normal. Isto é mais fácil de conseguir na forma mielóide da doença. As células primitivas devem desaparecer do sangue circulante ou ficarem reduzidas a uma percentagem muito pequena. Na medula óssea, a proporção entre as células nucleadas da série eritrocítica e as séries granulocíticas, deve aproximar-se da normal, que é de cerca de 1 para 4. Este test de remissão é dos mais úteis. O tamanho do baço e das adenopatias, deve conseqüentemente diminuir.

Raramente encontra-se a verdadeira leucemia crônica do tipo aleucêmico. Si o tratamento for eficaz, não só haverá melhoras visíveis do doente, como também aumento do número de glóbulos brancos que se aproximará dos limites normais. O fim de uma remissão não é sempre facilmente determinado a não ser que se faça uma análise retrospectiva. O número de glóbulos brancos aumenta. Na leucemia mielóide não se deve permitir que a cifra se eleve muito acima de 20.000 por mm^3 , porque a medida que o número de leucócitos aumenta, a taxa

de hemoglobina sempre cai. Na leucemia linfóide, pode-se, com segurança, permitir que o número total de glóbulos brancos aumente, contanto que a taxa de hemoglobina não esteja caindo. Na leucemia mielóide, o mielograma torna-se útil para poder mostrar um aumento percentual da série mielóide em relação à série vermelha. Na forma linfóide, o aumento da percentagem de linfócitos é importante.

Um método elegante para demonstrar os mesmos efeitos na medula, foi usado por HUFF e LAWRENCE na América. Trabalhando com outros colaboradores usaram o ferro radio-ativo, Fe 59, como indicador. Este indicador desaparece rapidamente do sangue circulante, concentrando-se na medula óssea enquanto a eritropoiése é ativa. Isto porém não se produz quando a medula óssea torna-se muito infiltrada de células leucemicas.

Usamos este critério para tentar aquilatar o valor de novos métodos de tratamento. Para tal, necessitamos de uma medida básica com a qual poderemos obter um padrão de tratamento estabelecido e cujos resultados sejam bem conhecidos. Para tal fim propuzemos adotar o tratamento pela irradiação do baço, uma vez que este órgão desempenhou no passado e ainda desempenha no presente um papel de destaque no problema da terapêutica das leucemias crônicas.

Um estudo desta forma de tratamento nos deixará em melhor situação para avaliar as mais recentes tentativas de solução do problema.

Existem dois métodos de irradiação do baço em uso geral. Uma das modalidades consiste numa série de aplicações

diárias em um período de cerca de duas a três semanas, sendo a dose diária de 50-100r. O outro método emprega tratamentos semanais feitos em períodos de meses, sendo a dose semanal feita no baço de 200-500r. Tanto num como no outro método, a verdadeira dose dada e o tempo no qual ela é distribuída são determinados pela resposta do paciente (fig. 1). Os campos de irradiação não necessitam cobrir todo o baço aumentado de volume. Se houver espaço, cerca de três campos podem ser marcados e cada um é tratado de per si, fazendo rodízio.

Não se sabe exatamente porque o tratamento sobre o baço opera dramáticas modificações na doença. Deve-se admitir que o baço normal exerça efeito inibidor sobre a produção de glóbulos brancos primitivos e que a infiltração

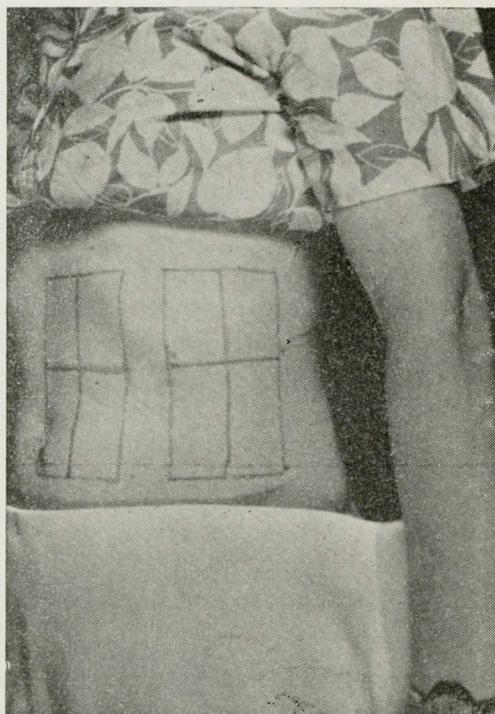


Fig. 1

leucêmica prejudica esta função. A irradiação deve então libertar o baço deste acúmulo de células, tornando-o capaz de reassumir sua função inibidora do excesso de produção de células na medula óssea. Uma das provas evidentes deste efeito inibidor, é o fato de que a esplenectomia não melhora um caso de leucemia.

Tomadas as devidas precauções, não há quase perigo no tratamento pelas irradiações. Deve ser dada muita importância aos hemogramas. Quando se fazem tratamentos repetidos, a proporção da baixa do número de glóbulos brancos é tão importante quando o seu número total. Deve-se parar de irradiar, pelo menos temporariamente, se a proporção da queda do número total de leucócitos for muito rápida. Em alguns casos, a taxa de

hemoglobina baixa persistentemente; nestes, o tratamento pelas irradiações deve ser abandonado.

O tratamento das leucemias pela irradiação do baço encontrou justificativa em seus bons resultados. Os pacientes, em sua maioria, respondem bem ao tratamento: sentem-se melhor, a esplenomegalia invariável e rapidamente reduz-se e, com a diminuição do volume do baço, o desconforto abdominal e a fadiga aliviam.

Na leucemia mielóide, a ascensão média da taxa de hemoglobina em uma série consecutiva foi de 17% (fig. 2).

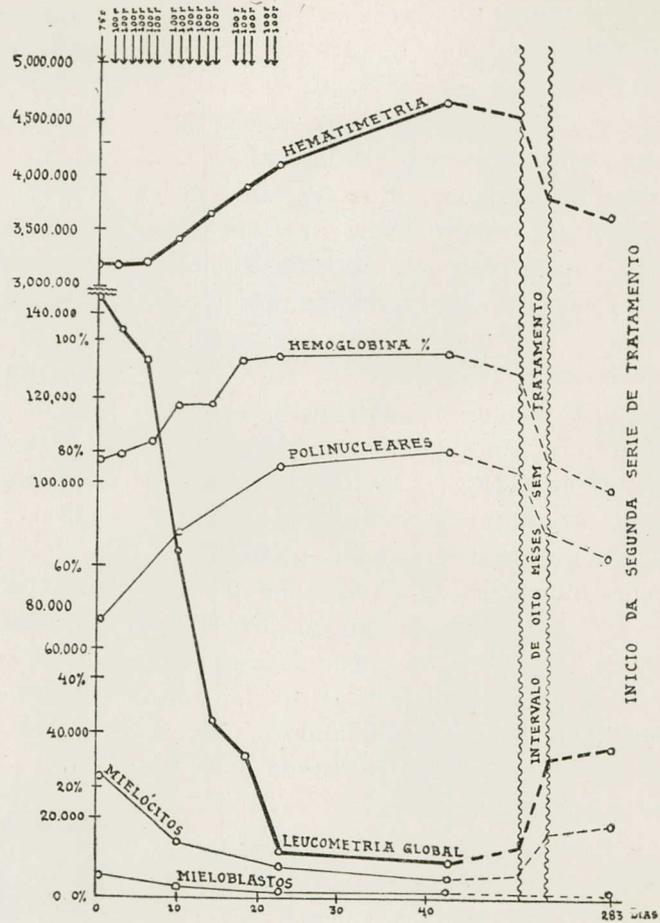


Fig. 2

Na fig. 2 vê-se o aumento do número das hematias que passa de três a quatro e meio milhões. A contagem global dos leucócitos cairá aos seus limites normais, se a dose tiver sido corretamente distribuída e as células primitivas tiverem diminuído muito ou desaparecido.

Na leucemia linfática, os efeitos são similares no que diz respeito à contagem sanguínea global e à redução da esplenomegalia (fig. 3). No entanto, muitos pacientes com leucemia linfática crônica requerem, como complemento, irradiação das suas adenopatias por motivos cosméticos, isso

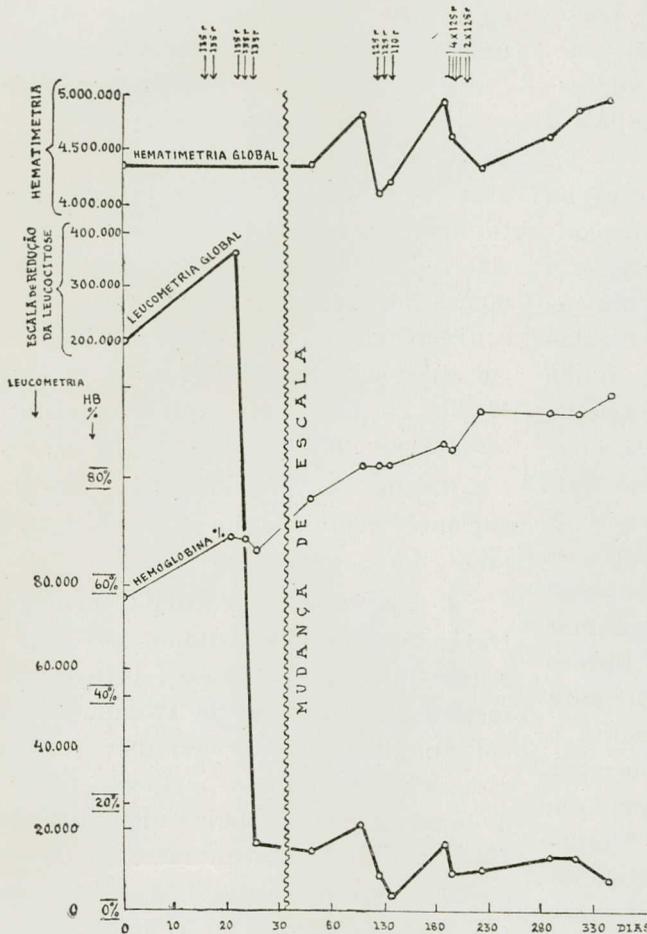


Fig. 3

porque a irradiação local do baço, embora dando resultados tão vantajosos no sistema hematológico, pouco faz para reduzir o tamanho dos gânglios linfáticos situados a distância.

A irradiação do baço, em certos casos, não produz remissões razoáveis. Depois de vários tratamentos, o baço torna-se fibrosado. Isto pode explicar em parte a falta de resposta aos tratamentos repetidos. As irradiações subsequentes podem também ser contraindicadas por causa dos seus efeitos na pele da região. Nestes casos, novas modalidades de tratamento devem ser

instituídas e terão bons resultados, se o paciente ainda não atingiu à fase terminal da doença.

Uma outra forma de tratamento pelas irradiações que tem tido os seus defensores é a irradiação do corpo inteiro com doses extremamente baixas de raios X, feitas diariamente, por um período considerável de tempo. Uma versão mais moderna do mesmo princípio, surgiu com o advento dos isótopos. O sódio 24, rádio-ativo, pode ser administrado por via oral sob a forma de colóide de sódio e tem sido usado em leucemias crônicas com alguns bons resultados. Como a distribuição de sódio no organismo é homogênea o efeito é similar ao das irradiações com a tele-roentgenterapia.

O fósforo rádioativo produz uma irradiação do organismo muito mais seletiva do

que qualquer um dos métodos já citados. Têm-se mostrado experimentalmente que as maiores concentrações do fósforo 32 ocorrem na medula óssea e nos tecidos moles que estão infiltrados de células leucêmicas, havendo o mínimo de concentração nos tecidos normais. A outra vantagem do fósforo 32 reside em suas emissões de raios beta que alcançam somente uma curta distância além do tecido infiltrado. Isto contrasta com a penetração dos raios gama do sódio e as irradiações externas dos raios X. Desde que a aquisição de fósforo 32 tornou-se fácil

em quantidades adequadas, o tratamento das leucemias crônicas, por êsse método, tem-se desenvolvido e se justificado como uma medida paliativa positiva.

Para se calcular a dose efetiva do fósforo 32 necessitamos tomar em consideração dois fatores. O primeiro é o fator físico da semi-vida do fósforo radio-ativo, ou a proporção de seu esgotamento. Êste é de 14,3 dias. O segundo fator é a velocidade de sua excreção pelo organismo. A isto se pode chamar a vida biológica do produto químico e a semi-vida, nêste caso, é de cerca de 7 semanas. Como ambas as atividades mencionadas caem de maneira exponencial, é possível combinar a proporção do esgotamento do fósforo e a proporção de sua excreção para obter um novo fator que representa a verdadeira semi-vida, do ponto de vista radiobiológico. Esta é calculada em cerca de 11 dias. Uma dose de 8 milicurias de fósforo, dada a um paciente será por isto na realidade igual a cinco milicurias onze dias depois de sua administração. Quando surge a questão de voltar a tratar um paciente, torna-se importante conhecer qual a proporção de radiação residual presente. A nova dose a ser dada, deve ser baseada nêsse fator.

As doses iniciais que ministramos aos doentes de leucemia crônica são baseadas no pêso do corpo. Nós damos, 0,1 milicurias por quilograma; isto equivale a 7 milicurias para um homem pesando 70 quilos. Preferimos aplicá-lo por via endovenosa, como uma solução tampão. Em alguns casos esta dose única é suficiente para assegurar uma boa remissão dos sintomas. Frequentemente

são necessárias outras doses. A necessidade de novo tratamento depende da evolução clínica do caso, mas as doses a serem usadas são calculadas de acôrdo com a semi-vida radiobiológica. A dose a ser dada não deve, naturalmente, exceder a metade da inicial se o intervalo do primeiro tratamento for de 11 dias ou menos. Por conveniência, os tratamentos são feitos em intervalos mais adequados do que 11 dias e a dose dada é ajustada ao intervalo escolhido.

Na fig. 4 vê-se o gráfico de um paciente com leucemia mielóide tratado com o fósforo 32.

É um caso de leucemia mielóide tratado durante os últimos três anos. Foram-lhe administradas 4 injeções de fósforo 32 (um total de 17 milicurias) em aproximadamente um mês. O estado geral do paciente melhorou muito. A taxa de hemoglobina aumentou de 70% para 90%. A contagem total dos glóbulos brancos reduziu-se de 300.000 aos limites normais e a percentagem de células imaturas caiu a 0. Mais tarde foram-lhe administradas mais injeções de fósforo 32. Posteriormente, quando houve necessidade de novo tra-

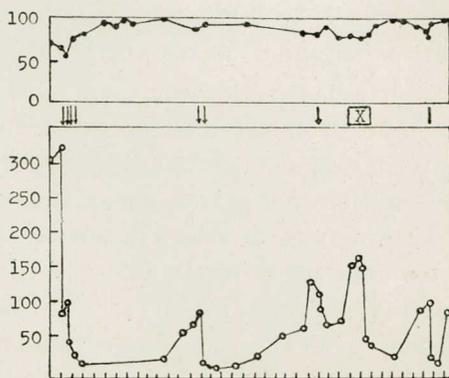


Fig. 4

tamento, foram feitas irradiações sobre o baço para comparar esta técnica com a do fósforo 32. Obteve-se uma melhora razoável. No fim do gráfico vêem-se anotações pouco familiares: B.E.P. — Isto representa uma nova substância química contendo fósforo e que estamos experimentando nas leucemias crônicas. Como os senhores verão, ela também tem efeito favorável, porém, ainda é muito cedo para julgarmos o seu valor.

Autores americanos acham que na leucemia linfóide o fósforo 32 é de efeito muito menos dramático do que no tipo mielóide. Isto, no entanto, não é o resultado de nossa experiência. Nossos casos de leucemia linfóide, se bem que lentamente, tem melhorado bastante sob a influência do tratamento pelo fósforo 32. O aumento da taxa de hemoglobina é mais lento do que na leucemia mielóide, mas chega, às vezes até cerca de 15%. Os glóbulos brancos caem e melhora a proporção entre as células polimorfo-nucleares e os linfócitos.

Na fig. 5 temos o gráfico de um doente com leucemia linfóide crônica. Ao entrar para o Hospital era péssimo

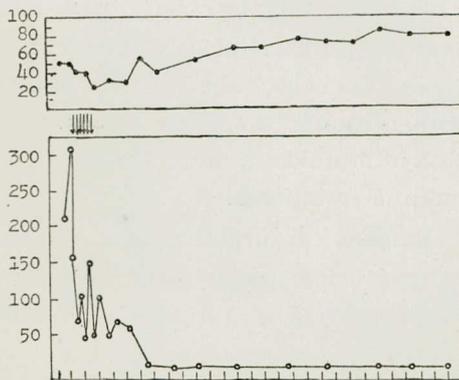


Fig. 5

o seu estado geral. A taxa de hemoglobina era apenas de 52% e a contagem global de leucócitos de 200.000, consistindo principalmente de linfócitos jovens e de algumas células blásticas. Havia edema dos tornozelos, esplenomegalia e aumento generalizado dos gânglios linfáticos.

O fósforo 32 foi administrado sob a forma de 6 injeções semanais, perfazendo um total de 39 milicurias. O número de glóbulos brancos melhorou imediatamente, porém o estado geral do paciente e a taxa de hemoglobina mantiveram-se inalterados por tempo considerável. Por esta razão, foram feitas transfusões depois de 6 meses. Um ano depois deste tratamento as melhoras eram grandes: o baço não era mais palpável, os gânglios linfáticos estavam reduzidos de volume, a taxa de hemoglobina satisfatória e a contagem de glóbulos brancos dentro de limites razoáveis. Os linfócitos caíram a 60% do total e as células imaturas desapareceram. Esta melhora durou 2 anos.

Esta reabilitação lenta, porém segura, é típica da leucemia linfóide, e sugere que o fósforo 32 deva ser indicado mais particularmente para o tratamento dos casos de leucemia linfóide crônica. O fósforo radioativo não produz efeito benéfico nas leucemias agudas e em casos na fase terminal. Uma diminuição temporária das células indiferenciadas pode ocorrer, porém a taxa de hemoglobina não se eleva.

Logo depois da aplicação do rádio-fósforo nas leucemias descobriu-se que um produto químico muito simples, o etil-carbonato ou uretana, podia modificar as leucemias crônicas. A uretana,

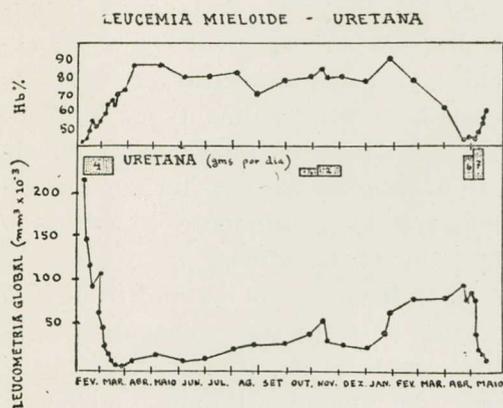


Fig. 6

já há muito era conhecida como um leve hipnótico e também pelos seus efeitos sobre as divisões mitóticas. Sob sua ação ocorre a fragmentação dos cromosomas, mas as células filhas tornam-se inviáveis.

Foi por causa do seu efeito sobre as mitoses que, experimentamos a uretana para tratamento do câncer humano. Os resultados no carcinoma da mama foram insignificantes; no entanto, observou-se que ocorria uma discreta leucopenia e, isto, sugeriu-nos o seu uso na leucemia.

A uretana é altamente solúvel na água. Por isto tornou-se usual administrá-la por via oral, em solução aquosa, aromatisada com laranja ou com hortelã. É tão pouco tóxica que pode ser dada em grandes doses, cerca de 4 gramas por dia. Essa dose varia de acordo com a proporção da queda dos leucócitos. Em alguns pacientes, produz náuseas quando dada por via oral. Nesses casos pode ser administrada por via retal ou em solução esteril, por via intravenosa. Quando usada a via intravenosa, há, algumas vezes, ligeiro efeito hipnótico, raramente observado quando a droga é administrada por via oral. É de pouco ou nenhum valor na leu-

cemia aguda e na fase terminal da leucemia crônica, quando a medula óssea já se encontra aplástica. Neste ponto seu efeito se assemelha ao das irradiações dos raios X ou ao fósforo 32.

Atualmente existe exaustiva literatura mostrando os bons resultados da uretana nas leucemias mieloide e linfóide crônicas, e mesmo no tipo crônico da leucemia aleucêmica.

Na fig. 6 vê-se o efeito da uretana em um caso avançado de leucemia mieloide num paciente jovem. A adm'ssão no hospital, a taxa de hemoglobina estava um pouco acima de 40% e os glóbulos brancos iam a mais de 200.000. As plaquetas eram raras, notavam-se pequenas hemorragias na pele. O baço enchia completamente o abdomen. Seu primeiro tratamento de 4 gramas de uretana por dia durante um mês, aumentou a taxa de hemoglobina para mais de 80%, os glóbulos brancos caíram aos limites normais e as plaquetas aumentaram em número. Foram necessários novos tratamentos, 8 a 15 meses depois. Cada período de melhora terminava com o aumento do número de glóbulos brancos e queda da taxa de hemoglobina. Nota-se que, posteriormente, a dose necessária para obter novas melhoras clínicas aumentava um pouco. O baço, que antes do tratamento era enorme, três meses depois tinha diminuído a uma fração de seu tamanho primitivo.

Embora a uretana seja relativamente atóxica, pode haver excessos de dosagem. Isto, naturalmente, também é verdadeiro para os raios X ou para qualquer outro método de tratamento. Ilustraremos o fato com um exemplo.

O paciente era uma jovem menina de 10 anos, sofrendo de leucemia mielóide crônica. A taxa de hemoglobina era de 40% o número total de glóbulos brancos de 800.000. Parecia tratar-se de um caso bastante resistente à uretana, porque a contagem total de glóbulos brancos aumentou ligeiramente após sua primeira baixa. Por esta razão passou-se da dose de cerca de 2 gramas por dia para 5 gramas. Em consequência disto o número de glóbulos brancos caiu perigosamente, o mesmo acontecendo à hemoglobina. Foram feitas transfusões nesta época e a criança desde então melhorou bastante com os tratamentos intermitentes por 2 anos, chegando mesmo a ser capaz de frequentar a escola. O baço estava muito aumentado quando foi internada e seu estado geral era mau. Depois do tratamento, o baço virtualmente desapareceu debaixo do rebordo costal e a criança aumentou muito de peso. Na leucemia mielóide especialmente, é muito interessante examinar a medula óssea afim de estudar as modificações nas proporções entre os mielócitos e os eritrócitos depois do tratamento. Dêste modo podem-se obter dados relativos à marcha do tratamento. Na fig. 7 vê-se estas modificações num caso tratado pela uretana. O método é aplicável a outros processos de tratamento. Na esquerda do diagrama vê-se a proporção normal entre os glóbulos brancos e as hemácias nucleadas, cerca de 3:1. Na coluna central vê-se a proporção num caso não tratado de leucemia mielóide, e que era de 13:1. Depois do tratamento pela uretana a proporção aproximou-se da normal. Isto se vê na última coluna.

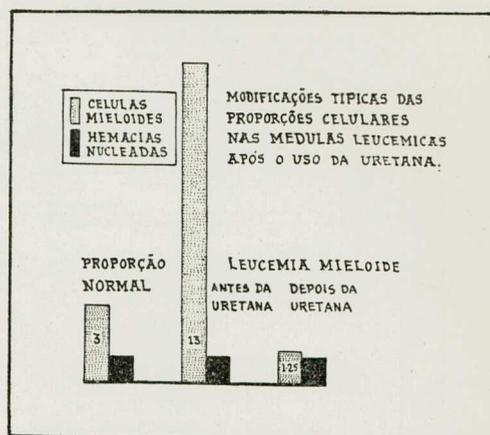
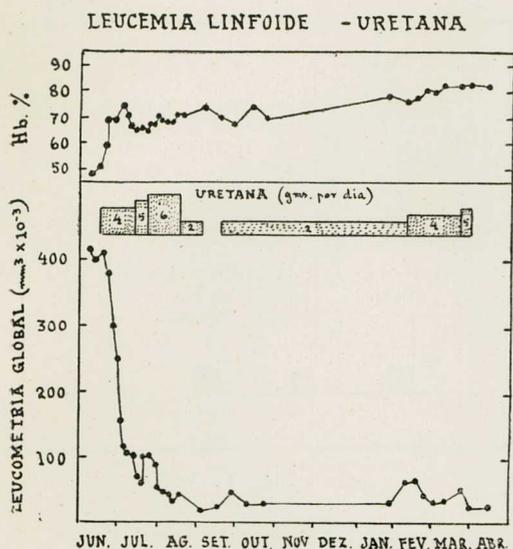


Fig. 7

A leucemia linfóide também responde à uretana, porém menos pronunciadamente do que a leucemia mielóide.

Na fig. 8 está ilustrado um caso avançado de leucemia mielóide, cuja taxa de hemoglobina estava abaixo de 50% e a contagem total de glóbulos brancos acima de 400.000, incluindo uma considerável proporção de células primitivas. O fígado, o baço e os gânglios linfáticos estavam aumentados. A dose da uretana foi calculada de acordo com o número de glóbulos brancos e administrada de modo quase contínuo. A taxa de hemoglobina subiu imediatamente sob efeito do tratamento e continuou a aumentar até passar de 80%. A contagem de glóbulos brancos tornou-se satisfatória e foi mantida dentro dos limites razoáveis, tanto que o paciente voltou ao trabalho.

Torna-se claro, pois, que a uretana pode ser usada como uma alternativa para o tratamento pelos raios X. Pode ser administrada num paciente quando os raios X não conseguiram produzir melhoras. Como na roentgenterapia, os



efeitos são mais acentuados no tipo mielóide. Nos casos da existência de infecções pulmonares, a uretana é contraindicada, porque pode acelerar a produção de discreta fibrose.

O mecanismo de ação da uretana sobre a leucemia ainda é desconhecido. As alterações das figuras de mitose podem ser uma explicação parcial; outro fato é a maturação de células primitivas por ela acarretada. Um dos mais complexos aspectos do problema, reside na extrema simplicidade química da uretana. Ela é metabolizada em álcool e ácido carbônico e este é provavelmente convertido em uréia e assim eliminado.

Enquanto a uretana estava sendo experimentada e usada na Grã-Bretanha, os americanos exploravam as possibilidades das mostardas nitrogenadas nas leucemias. A importância da aplicação da mostarda nitrogenada como uma forma de tratamento é principalmente porque ela leva à exploração de um grande número de compostos qui-

micos que devem ser também menos tóxicos, mais facilmente administrados ou que possam ter um efeito seletivo maior. Esta pesquisa foi executada rigorosamente na Grã-Bretanha e nos EE.UU. e conduziu a experiência de um determinado número de compostos correlatos. Um desses é o composto mostrado na fig. 9.

A melanina trietilene foi sintetizada simultaneamente em New York e Manchester. Em New York ela foi batizada como T.E.M. e em Manchester como 9.500. Trata-se de um composto solúvel na água, sem nenhum dos efeitos intensos e irritativos da mostarda nitrogenada. Inicialmente foi usada por via endovenosa, com bom resultado, porém experimentamo-la em cães

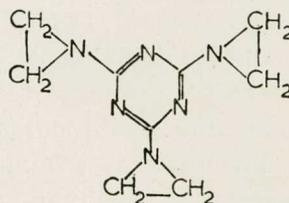


Fig. 9

para ver a possibilidade de administrá-la por via oral. Nos animais que tomaram a droga por via oral, os resultados não foram conclusivos. No entanto notou-se que a droga era destruída nos estômagos altamente ácidos dos cães. Só se pôde obter resultados relativos, cobrindo o composto químico com uma capa entérica.

Experimentamos recentemente o 9.500 ou T.E.M. sob a forma de tabletes orais em casos de leucemia, com bons resultados. Na fig. 10 vê-se uma paciente que veio para o hospital queixando-se de fadiga e apresentando um

tumor doloroso no flanco esquerdo. O baço estava muito aumentado, o fígado também e o sangue e a medula mostravam aspectos típicos de leucemia mielóide. Fizemos o T.E.M. num período de 3 semanas na dose de 0,5 mgs. por quilo. Isto foi o suficiente para reduzir os glóbulos brancos e levantar a taxa de hemoglobina. O baço e o fígado diminuíram de tamanho e com a manutenção do tratamento durante um período de 6 meses, a paciente teve acentuadas melhoras.

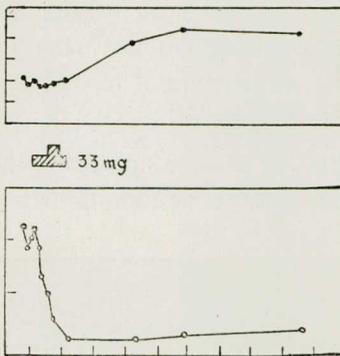


Fig. 10

Na leucemia linfóide os efeitos são semelhantes. A fig. 11 é o gráfico de um ancião que se apresentou com sintomas de dispnéia consequente à compressão de gânglios mediastinais. O baço estava aumentado. Havia aumento do número de glóbulos brancos e baixa da hemoglobina. Administramos uma dose de 0,5 mg/kg. em série durante o período de 3 semanas e, de tempos em tempos, foram dadas doses únicas de 0,1 mg/kg. como tratamento de manutenção. O baço e os gânglios

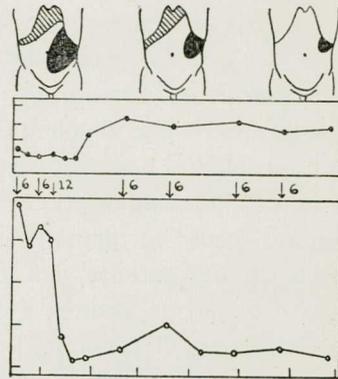


Fig. 11

linfáticos diminuíram de tamanho e a dispnéia melhorou. O número de glóbulos brancos baixou além do que tentávamos, a cerca de 3.000, em consequência do que se verifica que a taxa de hemoglobina também caiu durante o período de tratamento. No entanto, a taxa de hemoglobina desde então tem-se elevado progressivamente e, o número de glóbulos brancos estabilizou-se em cerca de 20.000.

Analizando o efeito de conjunto do T.E.M. na leucemia, devo dizer que nem todos os casos de leucemia mielóide são beneficiados, porém aqueles que o são apresentam melhoras dramáticas. Por outro lado, os casos de leucemia linfóide reagem mais lentamente, porém, apresentam efeito favorável mais frequentemente a este efeito é mais permanente.

Neste sentido as conclusões são similares às que achamos para o fósforo rádio-ativo.

A administração por via oral do T.E.M. é muito simples, porém esta mesma simplicidade não absolve o médico da responsabilidade de um "fol-

low-up" hematológico cuidadoso, que é tão necessário para esta droga quanto para qualquer outro modo de tratamento de leucemia.

O tratamento das leucemias agudas é um problema bem diferente em relação ao das leucemias crônicas. Os casos agudos ocorrem principalmente, porém não exclusivamente, em pessoas jovens e a duração da doença é de meses e não de anos. O tratamento apropriado para uma leucemia crônica é absolutamente contra indicado nos casos agudos. Na maioria dos casos trata-se de leucemia mieloblástica, embora poucos sejam de tipo linfoblástico ou monoblástico. A distinção é realmente desnecessária e algumas vezes muito difícil.

Temos tentado, nos casos agudos, um sem número de agentes quimioterápicos sem obter qualquer benefício real. É verdade que a uretana ou os análogos da mostarda podem reduzir uma taxa alta de glóbulos brancos e elevar temporariamente a taxa de hemoglobina; nunca tivemos a satisfação de sentir que prolongamos a vida de um paciente com estes meios terapêuticos e é possível que, em alguns casos, a vida dos mesmos tenha-se reduzido. Os nossos melhores resultados têm sido obtidos pela administração de drogas anti-fólicas, algumas vezes combinadas com a exsanguíneo-transfusão. Das drogas anti-fólicas, a aminopterin é a mais conhecida e pode ser usada em uma dose de 1 ou 2 quilogramas por dia na criança. Esta dosagem é administrada por via intramuscular, sendo regulada pelo quadro hematológico e pelo aparecimento de efeitos tóxicos. A amethopterin pode ser dada em doses maiores porém também tem efeitos

tóxicos. Estes se manifestam discretamente na boca e os pacientes queixam-se de sensação de queimadura, apresentando língua seca e castanha. Os efeitos mais graves incluem sintomas gastro-intestinais e rápida queda de todos os elementos do sangue, acompanhada de hemorragia. Se isto acontecer, o tratamento deve ser suspenso, administrando-se o ACTH ou um fator citrivorum.

Com a administração cuidadosa dos preparados anti-fólicos e o uso de transfusões, cerca da metade dos casos de leucemia aguda reage favoravelmente. Em tais casos melhora clinicamente o paciente, o número de células primitivas diminui, os glóbulos vermelhos e as plaquetas aumentam e as modificações ósseas desaparecem.

A fig. 12 mostra uma menina com leucemia linfóide aguda, do tipo aleu-

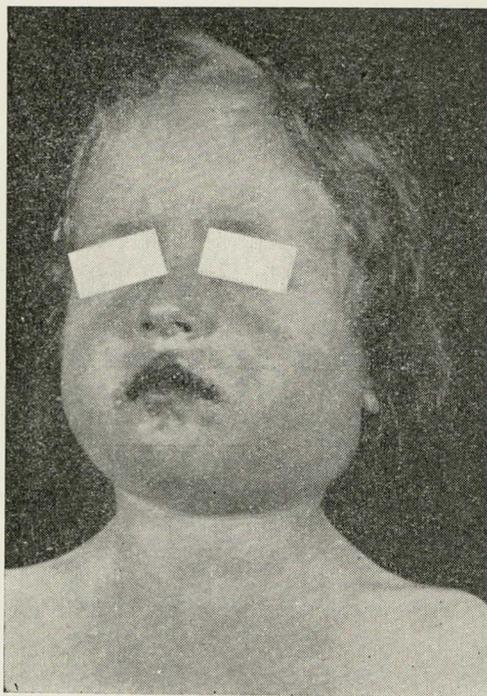


Fig. 12

cemico. Tinha gânglios linfáticos aumentados e hemorragias cutâneas. A medula óssea estava repleta de linfócitos jovens.

Três semanas depois do tratamento com aminopterin, suas melhoras eram grandes. A taxa de hemoglobina tinha se elevado e os tumores praticamente desaparecido (Fig. 12-B).

O resultado final não foi modificado, a despeito da remissão da doença. Muitas vezes há necessidade de diversos tratamentos nas leucemias agudas. O menino da fig. 13a nos foi encaminhado com leucemia mieloblástica de forma aguda, apresentando a cabeça edemaciada e exoftalmia. A taxa de hemoglobina estava um pouco acima de 30%. O número de glóbulos brancos era de

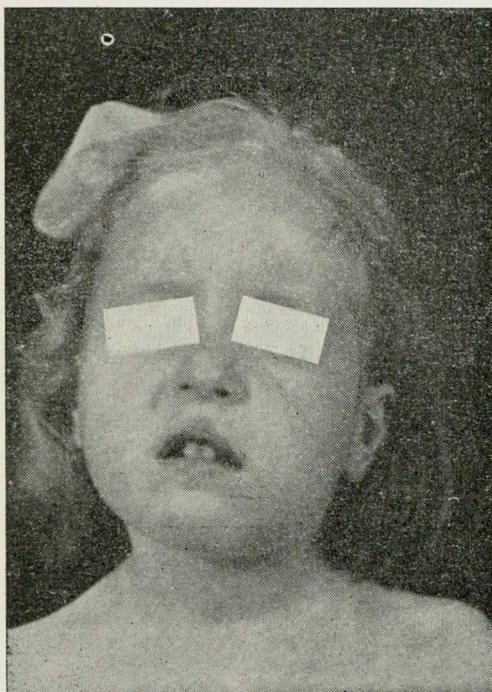


Fig. 12-B

700.000 e o baço se apresentava aumentado.

Para melhorar suas condições, fizemos primeiro um tratamento de raios X em toda a cabeça, com doses extremamente baixas de 50 r, sendo depois tratado com aminopterin e três exsanguino-transfusões no prazo de um mês. Desta maneira foram removidos um total de 12,1/2 pintas de sangue e recoladas um total de 16,1/2. Sua contagem global depois da última transfusão era normal e bom o estado geral.

Na fig. 13b vê-se como melhorou seu estado geral. Passou bem durante vários meses tendo retornado à escola, quando veio nos procurar novamente apresentando múltiplas hemorragias, tendo morrido apesar de transfusão que lhe foi feita.

O uso da transfusão de substituição, não é limitada à leucemia aguda; ela pode ser muito útil prolongando a vida do paciente na fase terminal da leucemia crônica, quando ele não responde a outro tratamento. A primeira série de tratamento — é sempre a melhor e o sangue periférico pode voltar ao normal. Não se sabe porque uma transfusão massiça dá os resultados observados. Uma hipótese que tem sido feita é de que o sangue supre um fator que permite aos tecidos do paciente inibirem a produção de células primitivas.

Nenhuma exsanguino-transfusão substitue o sangue total. Nós estudamos esta substituição injetando glóbulos vermelhos que foram incubados com fósforo 32. Verificamos com isto que a



Fig. 13-A



Fig. 13-B

substituição é exponencial (fig. 14). Uma transfusão de substituição igual em volume ao volume total de sangue do paciente irá substituir 50% de suas

células. Nêste caso o volume da transfusão foi maior que o volume total de sangue do paciente. No fim da transfusão as células remanentes do paciente constituíam 43% do total.

O campo do tratamento das leucemias agudas está evidentemente aberto para novas pesquisas, e constituiria regozijo para mim se êste artigo viesse trazer à questão novos horizontes.

Desejamos agradecer aos editores seguintes as permissões que nos deram para publicar as figuras:

Edward Arnold & Co. (Londres) — Figs. 2 e 3;

British Medical Journal — Figs. 10 e 11;

Butterworths Scientific Publications (Londres) — Figs. 12 e 13.

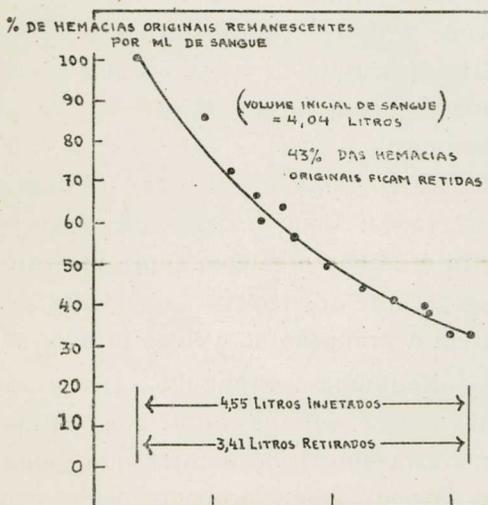


Fig. 14