

## Editoriais / Editorials

## Plataforma de registro de ensaios clínicos *Clinical trials registry platform*

Milton Artur Ruiz

Recentemente os editores das revistas indexadas na base de dados Lilacs e Scielo, caso da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (RBHH), receberam comunicado que a seguir transcrevemos: "Informamos que a Bireme passará a exigir dos periódicos que publicam ensaios controlados aleatórios (*randomized controlled trials*) e ensaios clínicos (*clinical trials*) incluam nas instruções aos autores a recomendação para o registro prévio dos ensaios publicados e passem a exigir o respectivo número de identificação como condição para aceitação do manuscrito.

Esta decisão segue a orientação da Plataforma Internacional para Registros de Ensaios Clínicos (ICTRP) da Organização Mundial de Saúde – OMS e do International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE e do Workshop ICTRP: Strategies to promote adherence to the International Clinical Trials Registry platform in Latin América & Caribbean, realizado durante o 8º Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva e 11º Congresso Mundial de Saúde Pública. A OMS destaca a importância dos ensaios clínicos como fontes de evidência da eficácia e segurança das intervenções em saúde e a necessidade do seu registro para assegurar transparência na sua realização e publicação dos resultados e dar cumprimento às responsabilidades éticas".

O ICMJE considera ensaio clínico todo projeto de pesquisa que seja prospectivo envolvendo pacientes, nos quais existe uma intervenção clínica ou medicamentosa, com o objetivo de comparação de causa/efeito entre os grupos estudados e que, potencialmente, possam ter interferência sobre a saúde dos envolvidos.

Não existe um registro em particular orientado pelo ICMJE, porém, segundo o mesmo, existem algumas premissas para que este registro seja considerado confiável e aceito. Abaixo listamos alguns critérios que consideramos os mais importantes e servirão para nortear os investigadores na decisão e na escolha da plataforma de registro.

- A plataforma deve ser acessível ao público. Passível de ser encontrada e acessada eletronicamente. Data do início e encerramento do ensaio clínico.
- Ter número de identificação único para cada ensaio e um campo específico para identificação da fase e do status da intervenção.
- A hipótese do estudo deve ser clara e objetiva, assim como a definição dos desfechos do estudo e da sua evolução.
- Devem ser expostos os critérios de elegibilidade dos pacientes que participarão do estudo, devendo ser estimado e explicitado o número de pacientes que serão alocados no estudo.

- O patrocinador, instituição e a origem dos recursos e dos fundos que suportarão o estudo devem estar devidamente informados.

- O nome do investigador principal e co-investigadores, assim como endereço e forma de contato para os pacientes, devem estar contidos na plataforma de registro.

Um dos locais de possui uma plataforma de registro que atende aos requisitos acima listados é o registro da United States Library of Medicine, que pode ser acessado no endereço [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Neste endereço, todas as informações sobre como cadastrar são obtidas, assim como existe a possibilidade de constatar o panorama atual dos estudos que estão ocorrendo em todo o mundo. Existe a plataforma da OMS e anuncia-se a criação de uma plataforma nacional e uma tendência de, no futuro, haver uma plataforma de registro único ou de padrões unificados ou sistematizados para os ensaios clínicos que ocorrem em todo o mundo.

Os ensaios clínicos são considerados uma ferramenta poderosa e impulsionam os pesquisadores a testarem hipóteses que podem modificar condutas e interferir na evolução de tratamentos. O aspecto ético e o compromisso com os pacientes deve prevalecer e, para tanto, os periódicos que serão os depositários dos resultados devem estar atentos para que estes preceitos sejam mantidos.

Neste sentido, a RBHH estará atenta a esta evolução, contribuindo e seguindo orientação na avaliação dos manuscritos decorrentes dos ensaios clínicos submetidos para publicação e explicitará esta norma a partir do próximo fascículo.

*#Editor da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.*

**Correspondência:** Milton Ruiz  
Rua Prof. Carolina Ribeiro, 165 apto 112 – Vila Mariana  
Chácara Klabin  
04116-020 – São Paulo-SP – Brasil  
E-mail: [milruiz@yahoo.com.br](mailto:milruiz@yahoo.com.br)

## Mortalidade após esplenectomia *Postsplenectomy mortality*

Andy Petroianu

O artigo publicado por King e Shumacker Jr. (1952) com respeito a uma série de cem esplenectomias realizadas na Universidade de Indiana, Estados Unidos, na qual eles verificaram a morte de cinco crianças por sepse fulminante, tornou-se um marco na literatura referente ao baço e é citado por quase todos os autores que estudam esse órgão.<sup>1</sup> Nesse trabalho, destaca-se o risco de morte por infecção após a retirada do baço.

Apesar da grande repercussão desse artigo, tido como original, diversos outros o precederam, porém sem o impacto que mereceriam pela real dimensão de sua importância.<sup>1</sup> Os

primeiros a identificar a sepse fulminante, que é uma afecção quase que exclusiva dos esplenectomizados, foram Gruber, Redneer e Kogut (1951), ao estudarem recém-nascidos esplenectomizados por púrpura trombocitopênica idiopática. No entanto, o relacionamento da sepse com a retirada do baço iniciou no final do século XIX, quando Bardach (1891) injetou solução contendo antraz no abdome de 25 cães esplenectomizados e 25 normais. Houve uma mortalidade de 19 cães esplenectomizados, enquanto apenas cinco dos que possuíam baço morreram. A exemplo desse trabalho, Morris e Bullock (1919) injetaram cultura de *B. enteritidis* no abdome de ratos e verificaram que 80,5% dos animais esplenectomizados morreram e apenas 38,9% dos controle evoluíram para óbito.<sup>1</sup>

Mesmo em humanos já havia publicações sobre sepse, como o artigo de William Mayo (1910), que descreveu uma pneumonia grave após esplenectomia. O'Donnell (1929) foi outro que registrou dois óbitos por infecção grave após esplenectomias para tratamento da síndrome de Banti.<sup>1</sup> Em 1937, Hickling analisou a elevada mortalidade que ocorria em pacientes esplenectomizados, em decorrência de diferentes complicações pós-operatórias, porém sem destacar a sepse. De fato, constatou-se que, após a retirada do baço, os pacientes morriam em maior número e mais precocemente do que a expectativa da população geral, não somente em consequência de infecções graves, mas também por embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio e fenômenos ateroscleróticos.<sup>1</sup>

A pior complicação séptica que pode surgir após esplenectomia é a sepse fulminante, na qual o óbito ocorre desde poucas horas até alguns dias após o início de um quadro infeccioso, que começa com aparência simples, mas que evolui rapidamente para uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica de difícil controle.<sup>1</sup> O primeiro relato desse tipo de infecção em paciente esplenectomizado foi o de Johannus Ferrerius (1716). Esse cirurgião realizou com sucesso uma esplenectomia, em 1711, para tratar uma esplenomegalia decorrente de malária em uma paciente com 30 anos de idade. Decorridos cinco anos da operação, a paciente, que estivera bem durante esse período, apresentou um quadro de erisipela, que evoluiu rapidamente para uma infecção generalizada e óbito.<sup>1</sup>

Mesmo com todas as evidências científicas de que o baço é um órgão importante, tanto na defesa orgânica quanto por suas múltiplas funções metabólicas e hematológicas, a maior parte dos médicos continua indicando a retirada completa desse órgão para tratar ou controlar distúrbios metabólicos dislipidêmicos, como a doença de Gaucher, moléstias hematológicas, como a hepatoesplenomegalia mielóide (mais conhecida pelo nome impróprio de metaplasia mielóide) e afecções oncológicas, com destaque para as leucoses.<sup>2,3</sup> Em todos esses casos, a esplenectomia total é desnecessária e o estado asplênico decorrente desse procedimento acompanha-se de complicações graves e até fatais, como insuficiência ou ruptura hepática, fraturas ósseas patológicas e os já esperados quadros infecciosos. Além disso, o número de trabalhos científicos que apontam para as operações esplenorreduções como a melhor opção para a quase totalidade

das doenças que se acompanham de esplenomegalia é cada vez maior. É importante mencionar que não há relato de sepse ou outra complicação comum depois de esplenectomia total após tratamentos conservadores, clínico ou cirúrgico do baço.<sup>4,5</sup>

Uma outra afecção que merece destaque é o hiperesplenismo. Atualmente, os hematologistas dispõem de um considerável arsenal medicamentoso, cada vez mais eficaz, para controlar essa doença ainda não completamente compreendida e que apresenta diversos aspectos em comum com as leucoses. Por outro lado, é fundamental não confundir essa afecção com a esplenomegalia, que pode ocorrer em afecções, como a encontrada nos quadros de hipertensão porta.<sup>6,7</sup> Nessa situação, a citopenia, para determinadas séries e até a generalizada, restringe-se a sua constatação em exames laboratoriais, sem repercussão clínica alguma. Pacientes com plaquetas até abaixo de 10.000 e tempo de protrombina inferior a 50% do valor de referência não apresentam distúrbios de coagulação e são operados sem cuidado especial por causa desse achado apenas laboratorial. Da mesma maneira, leucopenias até inferiores a 1.000 não se associam a quadros sépticos e não é indicação para conduta preventiva ou terapêutica com vista a sepse.<sup>6</sup>

Por não ser uma doença do baço, esse quadro hiperesplênico laboratorial é sempre revertido com operações esplenorreduções, como a esplenectomia parcial e a esplenectomia subtotal.<sup>4,6</sup> Por outro lado, quando, por diversos motivos cirúrgicos, for inevitável a esplenectomia total, indicam-se os auto-implantes esplênicos, em quantidade suficiente (pelo menos 60 gramas), para prevenir a insuficiência esplênica, e dentro do território de drenagem porta (omento maior, mesentério e mesocólon), para preservar todas as funções do baço.<sup>7</sup>

Outra causa de asplenia iatrogênica injustificável é a decorrente das esplenectomias por trauma. Essa operação é realizada de rotina pela quase totalidade dos cirurgiões quando estão diante de um baço lesado. Na realidade, no trauma nunca há necessidade para se deixar o doente asplênico. A maior parte das lesões desse órgão não constitui indicação cirúrgica e pode ser acompanhada com controle clínico rigoroso do doente internado durante duas a três semanas. Nos casos em que houver instabilidade orgânica, o paciente pode ser operado com vista a suturar a lesão, desvascularizar a área lesada ou fazer uma ressecção parcial.<sup>17</sup> Se, por limitação técnica ou dificuldade operatória, esse órgão tiver que ser removido totalmente, cabe realizar os auto-implantes, que são o procedimento cirúrgico mais fácil e rápido de ser realizado no abdome e prevenir, assim, a morte precoce.<sup>7</sup>

Para reforçar as ponderações deste Editorial, salienta-se o artigo de Pimpl e colaboradores, que, em 1989, compararam as causas de óbito de pessoas aleatórias, que morreram com baço, e de outras que foram ao óbito sem baço, por causas diversas sem o ato operatório.<sup>1</sup> Entre os múltiplos achados desse trabalho, ressalta-se que três quartos dos doentes sem baço morreram por sepse, enquanto apenas um quarto dos óbitos em pacientes com baço ocorreu por infecção grave. Ainda, de acordo com essa pesquisa, mais de 35%

dos asplênicos tiveram embolia pulmonar, em oposição aos menos de 10% que possuíam baço.

O artigo intitulado "Análise de sobrevivência relacionada ao sexo, após esplenectomia, em modelo animal", que está publicado neste fascículo de nossa querida Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, teve por base a possível maior resistência imunitária natural das fêmeas. Em sendo verdade esse pressuposto, seria plausível acreditar-se que as ratas sobrevivessem mais do que os ratos após serem submetidos à retirada completa do baço. Conforme já está estabelecido na literatura, a esplenectomia, mesmo sendo uma operação tecnicamente fácil e sem complicações cirúrgicas, acompanhou-se nessa pesquisa por mortes pós-operatórias em ambos os sexos. A muito maior mortalidade nos machos esteve de acordo com a idéia inicial que deu origem a essa investigação. Ao recorrer-se à literatura sobre o acompanhamento de esplenectomizados, constata-se a realidade de que a maior parte dos óbitos publicados na literatura ocorreu no sexo masculino. É incontestável que os homens apresentam muito mais lesões esplênicas do que as mulheres, por causa dos acidentes de trânsito, agressões físicas e guerras, portanto, o estado asplênico é também mais freqüente no sexo masculino. No entanto, não pode ser afastada a possibilidade de que os óbitos por sepse sejam também mais comuns no sexo masculino por seu estado de imunodeficiência maior em relação ao feminino.

### Referências Bibliográficas

1. Petroianu A. O Baço. 2003; Ed CLR Balieiro, São Paulo.
2. Petroianu A. Cirurgias conservadoras do baço para tratamento da doença de Gaucher. Rev Bras Hematol Hemoter. 2004; 26: 13-18.
3. Petroianu A. Cirurgias conservadoras do baço para tratamento da esplenomegalia mielóide por mielofibrose. Rev Bras Hematol Hemoter. 2002;24:262-9.
4. Petroianu A, Resende V, Silva RG. Late follow-up of patients submitted to subtotal splenectomy. Int J Surg. 2006;4:152-8.
5. Petroianu A, Antunes LJ. Aspectos imunológicos da esquistossomose mansoni hepatoesplênica após cirurgia terapêutica. Rev Bras Hematol Hemoter. 2003;25:149-54.
6. Petroianu A, Oliveira AE, Alberti LR. "Hiperesplenismo" em hipertensão porta por esquistossomose mansônica. Rev Bras Hematol Hemoter. 2004;26:195-201.
7. Petroianu A. Avaliação da função fagocitária em remanescentes de esplenectomia subtotal e auto-implante esplênico autógeno. Rev Bras Hematol Hemoter. 2003;25:25-30.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor  
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 15/02/2007

Aceito: 21/02/2007

*\*Professor titular do Depto. de Cirurgia da Faculdade de Medicina, UFMG; Docente-livre em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da EPM, Unifesp; Docente-livre em Gastroenterologia Cirúrgica da FMRP-USP; Mestre e Doutor em Cirurgia e em Fisiologia e Farmacologia - Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Pesquisador IA do CNPq, Membro titular da Academia Mineira de Medicina.*

*Instituição: Depto. de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG.*

**Correspondência:** Andy Petroianu

Avenida Afonso Pena, 1.626 - apto. 1.901

30130-005 – Belo Horizonte, MG

Tel./Fax: (31) 3274-7744 – E-mail: petroian@medicina.ufmg.br

## Análise de marcadores intracelulares por citometria de fluxo nas leucemias

### Flow cytometry of intracellular markers in leukemias

Dewton de Moraes Vasconcelos

Um artigo de Pereira *et al.* publicado neste fascículo da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia realça um aspecto notável no diagnóstico de leucemias com características biológicas específicas. Nos últimos vinte anos, estudos de citometria de fluxo estabeleceram em grande parte as características antigênicas das leucemias. Este editorial tenta emitir algumas considerações sobre o impacto das técnicas de citometria de fluxo utilizadas em hematologia clínica, particularmente em relação aos antígenos intracelulares.

O processo de categorizar as moléculas e epítomos associados a antígenos com leucócitos humanos data dos anos 80 e, na atualidade, mais de trezentas moléculas relacionadas aos leucócitos são conhecidas. Com o passar dos anos, a citometria de fluxo hematológica revelou uma série de características importantes, tais como a clareza, rapidez, exatidão, visibilidade e multiplicidade. A citometria de fluxo hematológica é clara porque seu princípio é sólido, sem qualquer teoria complicada, e o envolvimento do operador experimentado é livre de problemas. É rápida, pois os resultados iniciais estão disponíveis dentro de vinte minutos do processamento da amostra e, em um laboratório especializado, o diagnóstico de uma leucemia pode ser realizado dentro de uma hora. A citometria de fluxo é uma tecnologia exata, porque o processo analítico é altamente controlado e os dados expressos quantitativamente. É visível, pois grande parte da análise é baseada no reconhecimento dos padrões visuais dos *dot plots* da citometria de fluxo, onde os *plots* de densidade e contorno podem ser utilizados para identificar anormalidades, acrescida da expressão de diversos marcadores identificados pela ligação a anticorpos específicos conjugados a fluorocromos. Finalmente, a multiplicidade é uma característica crescente da hematocitometria, pois os aparelhos atuais permitem análise policromática de seis ou mais parâmetros, facilitando sobremaneira a avaliação de doença residual mínima.

A avaliação multiparamétrica objetiva de células individuais faz com que a citometria de fluxo seja absolutamente diferente de qualquer outra ferramenta utilizada em diagnóstico hematopatológico. A citometria de fluxo já foi descrita como um tipo de proteômica de células individuais, devido à sua habilidade de detectar e quantificar simultaneamente muitas proteínas em uma única célula.