

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

CARLOS LUIS MENDES SANTANA

**AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DOS FATORES DE RISCO PARA LESÃO
PULMONAR AGUDA ASSOCIADA À TRANSFUSÃO – UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

SÃO LUIS
2016

CARLOS LUIS MENDES SANTANA

**AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DOS FATORES DE RISCO PARA LESÃO
PULMONAR AGUDA ASSOCIADA À TRANSFUSÃO – UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada ao Curso de Medicina
da Universidade Federal do Maranhão como
requisito à obtenção do Grau de Médico

Orientador: Prof. Msc. Dario Itapary Nicolau

SÃO LUIS
2016

SANTANA, Carlos Luis Mendes.

Título Avaliação da ocorrência dos fatores de risco para Lesão Pulmonar Aguda Associada a Transfusão – Uma Revisão Sistemática/ Carlos Luis Mendes Santana. - São Luis, UFMA/CCBS, 2016.

p. 40.

Impresso por computador

Orientador: Prof. Msc. Dario Itapary Nicolau

Monografia (graduação) – Universidade Federal do Maranhão, Curso de Medicina, 2016.

1. TRALI, transfusão de sangue, lesão pulmonar aguda. I. Título

CDU 615.38(043)

CARLOS LUIS MENDES SANTANA

**AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DOS FATORES DE RISCO PARA LESÃO
PULMONAR AGUDA ASSOCIADA À TRANSFUSÃO – UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada ao Curso de Medicina
da Universidade Federal do Maranhão como
requisito à obtenção do Grau de Médico

Orientador: Prof. Msc. Dario Itapary Nicolau

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Msc. Dario Itapary Nicolau - Orientador
Universidade Federal do Maranhão**

**Prof. Dr. Josiel Paiva Vieira - Examinador 1
Universidade Federal do Maranhão**

**Profa. Msc. Adriana Lima Dos Reis Costa - Examinador 2
Universidade Federal do Maranhão**

**Victor Rodrigues de Vasconcelos- R2 de Clínica Médica do HUUFMA
Examinador 3**

**SÃO LUIS
2016**

DEDICATÓRIA

A Deus amor infinito.
À minha mãe,
À minha família.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por seu amor, fidelidade e bondade infinita.

A minha família, em especial a minha mãe Valdinê, pelo amor, confiança, incentivo e apoio incondicional.

À Universidade Federal do Maranhão, representada por todos os seus servidores e pela estrutura que nos permitiu aprender e desenvolver habilidades necessárias ao desempenho da atividade médica.

Ao Curso de Medicina da UFMA, na pessoa de todos os seus professores que, muitas vezes com sacrifício pessoal, se esforçaram em transmitir orientações adquiridas com o peso da experiência.

Ao professor Dario Itapary Nicolau, por aceitar ser meu orientador neste trabalho.

Aos meus colegas e professores, pelos momentos compartilhados ao longo desses anos.

Ao meu pai, já falecido.

RESUMO

Introdução: A Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão - TRALI é uma síndrome que se caracteriza por dispneia e desconforto respiratório agudo após uma transfusão sanguínea. Qualquer hemocomponente que contenha plasma pode desencadeá-la. É considerada uma complicação grave da transfusão sanguínea. Foi feita esta revisão sistemática para avaliar quais os fatores de risco estão mais frequentemente envolvidos no desenvolvimento de TRALI. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi determinar quais os fatores de risco mais comuns para a ocorrência da lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI). **Métodos:** Revisão sistemática de publicações nas bases de dados Pubmed, Scielo, Scopus e Erasmus MC. Foram selecionados estudos com grupo controle, que abordassem os fatores de risco para TRALI em humanos adultos. **Resultados:** Foram analisados oito estudos que atenderam os critérios de seleção e foram avaliados 21 fatores de risco, 2 dos quais (número de unidades de plasma e de unidades de plaquetas transfundidas) constaram em todos os estudos avaliados. Não houve comprovação de que os seguintes fatores influenciem no risco de ocorrência de TRALI: Concentrados de hemácias leucoreduzidos, hemácias de doadores do sexo feminino, idade das unidades de hemácias, anticorpos anti-HNA, sexo masculino, tabagismo, diabetes, cirurgia de revascularização do miocárdio e aspiração. Após a análise estatística usando o método de Bonferroni, apenas um dos fatores de risco (número de unidades de plaquetas transfundidas) manteve significância apenas em um estudo. **Conclusão:** Podemos concluir que a importância da maioria dos fatores de risco para TRALI continua indeterminada.

Palavras-chave: TRALI, transfusão de sangue, lesão pulmonar aguda.

ABSTRACT

Introduction: Acute Lung Injury Related to Transfusion - TRALI is a syndrome characterized by dyspnea and acute respiratory distress after a blood transfusion. Any blood components containing plasma can trigger it. a serious complication of blood transfusion is considered. this systematic review was performed to assess which risk factors are most often involved in the development of TRALI. **Objective:** The objective of this study was to determine the most common risk factors for the occurrence of acute lung injury related to transfusion (TRALI). **Methods:** Systematic review of publications in Pubmed, Scielo, Scopus and Erasmus MC. We selected studies with a control group that addressed risk factors for TRALI in adult humans. **Results:** We analyzed eight studies that met the selection criteria and were assessed 21 risk factors, two of which (number of plasma units and transfused platelets units) consisted in all studies assessed. There was no evidence that the following influencing factors in the risk of TRALI: Concentrates leucoreduced, erythrocytes female donor red blood cells, age of the red blood cell units, anti-HNA antibodies, male gender, smoking, diabetes, coronary artery bypass surgery myocardium and aspiration. After statistical analysis, (number of units transfused platelets) continued important only one study. **Conclusion:** We conclude that the importance of most risk factors for TRALI remains undetermined.

KEYWORDS: TRALI, blood transfusion, acute lung injury.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma - Etapas do Processo de Seleção de Estudos.....	28
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos Estudos.....	29
Tabela 2 - Dados descritivos dos componentes transfundidos e dos anticorpos.....	31
Tabela 3 - Características dos pacientes.....	34
Tabela 4 - Resumo dos fatores de risco.....	38

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PUBMED -	Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
SCIELO -	Scientific Eletronic Library Online
ALI-	Lesão Pulmonar Aguda
HLA-	Antígenos Leucocitários Humanos
HNA-	Antígenos de neutrófilos humanos
TRALI -	Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. JUSTIFICATIVA.....	15
3. OBJETIVOS.....	16
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
4.1. Definição.....	17
4.2. Apresentação Clínica.....	18
4.3. Patogênese.....	19
4.3.1. Anticorpos Leucocitários.....	19
4.3.2. Modelo do limiar e o Modelo dos dois insultos.....	20
4.3.3. Tratamento e prognóstico.....	22
5. METODOLOGIA.....	22
5.1 Desenho de estudo.....	22
5.2 Critérios de elegibilidade.....	22
5.2.1. Critérios de inclusão.....	23
5.2.2. Critérios de exclusão.....	23
5.3. Fontes de informação	23
5.4. Busca.....	24
5.5. Seleção dos estudos	24
5.6. Coleta dos dados.....	24
5.7. Itens de dados.....	25
5.8. Aspectos éticos.....	26
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
6.1. Inclusão de artigos	26
6.2. Exclusão de artigos.....	28
6.3. Características dos Estudos.....	30
6.4. Análise Estatística.....	30
6.5. Componentes do sangue.....	33
6.6. Anticorpos em unidades de sangue.....	33
6.7. Características dos pacientes.....	34
7. CONCLUSÕES.....	36
REFERÊNCIAS.....	40

1. INTRODUÇÃO

A lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) é uma complicação potencialmente fatal da transfusão de sangue. Ela provoca alta morbidade e é a principal causa de mortalidade relacionada à transfusão nos últimos anos nos Estados Unidos.¹ TRALI é um diagnóstico clínico e é definido como um episódio de lesão pulmonar aguda (ALI) que ocorre durante ou dentro de 6 horas após uma transfusão de sangue, na ausência de edema hidrostático.^{2,3} TRALI pode ser o resultado de um único evento (por exemplo, transfusão), embora postula-se que na maioria dos casos é uma entidade composta de dois eventos. O primeiro evento está relacionado com a condição subjacente do paciente (Por exemplo, infecção ou cirurgia) que provoca a ativação do endotélio pulmonar, o que leva ao sequestro e ativação de neutrófilos no pulmão. O segundo evento é a transfusão de um produto do sangue, que ativa os neutrófilos no pulmão, causando dano endotelial, e subsequentemente TRALI.⁴

A TRALI pode ser dividida em mediada e não mediada por anticorpos. TRALI não mediada por anticorpos é causada pela transfusão de derivados do sangue contendo células. Os mediadores pró-inflamatórios que se acumularam durante o armazenamento ou as células vermelhas do sangue e plaquetas envelhecidas, também têm sido implicados na TRALI não mediada por anticorpos⁴ A TRALI mediada por anticorpos é causada pela infusão passiva de anticorpos, o que causa a ativação de neutrófilos.⁵ Esta é a forma mais prevalente de TRALI.⁶

A apresentação clínica característica da TRALI é o súbito aparecimento de insuficiência respiratória hipoxêmica durante ou pouco depois da transfusão de um produto derivado do sangue.⁷ Os sintomas podem demorar até seis horas para aparecer, mas geralmente começam dentro de uma a duas horas após o início da

infusão do componente do sangue.⁸ Os sinais e sintomas mais comuns da TRALI são os que se seguem.⁹

- A hipoxemia: Em um paciente intubado isso pode se manifestar como uma alteração na oxigenação ou aumento das necessidades de oxigênio (100 por cento dos casos, por definição)

- Infiltrados bilateralmente pulmonares na radiografia de tórax (100 por cento dos casos, por definição)

- Se intubado anteriormente, secreções de cor rosada no tubo endotraqueal (56 por cento dos casos)

- Febre (33 por cento dos casos)

- Hipotensão arterial (32 por cento dos casos)

- Cianose (25 por cento dos casos)

Os relatos de incidência de TRALI variam amplamente, indo desde 0,08 % até 8% por paciente transfundido.¹⁰ Embora a ausência de marcadores de doença específicos e de testes de diagnóstico resultam nesta grande variação de incidência, TRALI é geralmente considerada como sendo um evento raro.

Embora possa haver uma tendência global de aumento da consciência para TRALI entre clínicos e investigadores¹¹, a TRALI ainda é subdiagnosticada e subestimada.¹² Os casos permanecem despercebidos ou são diagnosticadas erradamente como lesão pulmonar aguda (ALI) ou como sobrecarga de fluidos de outra etiologia.¹² O conhecimento dos fatores de risco pode ajudar a identificar pacientes com risco de TRALI; desta forma, será possível para os médicos avaliar adequadamente os riscos e benefícios de uma determinada transfusão de sangue.

Além disso, o conhecimento sobre os fatores de risco pode influenciar os critérios de seleção dos doadores de sangue e, assim, limitar o número de casos da TRALI.

Para investigar os fatores de risco para TRALI, foi feita uma revisão sistemática, todas as publicações nas bases de dados PUBMED, SCIELO, SCOPUS e ERASMUS MC foram analisados para determinar quais os fatores que influenciam significativamente o risco de desenvolvimento de TRALI.

2. JUSTIFICATIVA

Na atualidade TRALI é a principal causa de mortalidade relacionada à transfusão nos Estados Unidos e demais países desenvolvidos.¹ Diversos estudos foram realizados para identificar quais os fatores que aumentam o risco de ocorrência dessa complicação da transfusão de sangue. Dessa forma é possível realizar ações que possam prevenir a sua ocorrência. Através desses estudos diversos países selecionam dentre os doadores de sangue aqueles menos prováveis de provocar complicações nos receptores de transfusão.

Portanto é extremamente importante conhecer quais os fatores de risco que ocorrem com mais frequência nos casos confirmados de TRALI. A avaliação da ocorrência desses fatores de risco pode orientar políticas públicas com relação à seleção de doadores de sangue de forma a minimizar a ocorrência dessa grave complicação

3. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi avaliar a ocorrência dos fatores de risco de Lesão Pulmonar Relacionada à Transfusão, através de revisão sistemática da literatura, seguindo parcialmente o PRISMA.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Na década de 1950, foram relatados na literatura os primeiros casos de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI), embora eles não fossem reconhecidos como um síndrome clínica distinta^{13,14}. Em 1983, mais de trezentos anos após a primeira transfusão de sangue, Popovsky e colegas de trabalho criaram o termo TRALI (Transfusion-related acute lung injury), que representa uma complicação grave, por vezes fatal da transfusão de sangue.¹⁵ Em 1985, eles publicaram a primeira série de 36 casos de TRALI da Clínica Mayo.¹⁶ Desde 2003, ela é a principal causa de mortalidade relacionada à transfusão de acordo com o FDA¹⁷. O diagnóstico de TRALI é baseado em achados clínicos e radiográficos, não há nenhum teste laboratorial patognomônico.

4.1 Definição

A definição de TRALI proposto em 1985 por Popovsky et al. pouco mudou desde então.¹⁸ TRALI continua sendo um diagnóstico clínico. Em 2004, a Canadian Consensus Conference formulou uma definição de TRALI baseado em achados clínicos e radiológicos.¹⁹ É definido como TRALI um episódio de lesão pulmonar aguda (ALI), que ocorre durante ou dentro de 6 horas após uma transfusão de sangue e não é temporalmente relacionado a outro fator de risco para ALI. ALI é definida como o início agudo de insuficiência respiratória e hipoxemia ($PaO_2 - FiO_2$ inferior a 300 milímetros de Hg, saturação inferior a 90% em ar ambiente ou outra evidência clínica), infiltrados bilaterais na radiografia de tórax e nenhuma evidência de sobrecarga circulatória. Quando a ALI está temporalmente relacionado tanto à transfusão quanto

a um fator de risco alternativo, é utilizado o termo " possível TRALI". Outros fatores de risco incluem, por exemplo, sepse, aspiração, pneumonia e politraumatismo.

4.2 Apresentação Clínica

A TRALI é subdiagnosticada e, por vezes confundida com sobrecarga circulatória após a transfusão ou com ALI causada por outros fatores de risco. O diagnóstico de TRALI é baseado em achados clínicos manifestados no prazo de 6 horas após a transfusão de um produto do sangue. Na maioria das vezes ela se desenvolve bem antes das 6 horas após a transfusão, por vezes, mesmo durante a perfusão do produto do sangue. As características clínicas da TRALI incluem dispnéia, taquipnéia, hipoxemia, infiltrados pulmonares bilaterais na radiografia de tórax e fluido espumoso no tubo endotraqueal, na ausência de evidência de sobrecarga circulatória e disfunção cardíaca.

Também são relatadas reações febris e hipotermia, tanto hipotensão e (raramente) hipertensão, calafrios e taquicardia.²⁰ Em pacientes ventilados mecanicamente, o diagnóstico deve ser considerado sempre que houver uma inexplicável piora aguda no estado respiratório que esteja temporalmente relacionada com uma transfusão. Os sinais clínicos nestes pacientes podem incluir edema rosa espumoso no tubo endotraqueal, diminuição da relação P/F ou aumento nas pressões das vias aéreas. Não existem testes de diagnóstico específicos para TRALI. O diagnóstico diferencial inclui sobrecarga circulatória e esta tem que ser excluída. A ecocardiografia e a medição do peptídeo natriurético do cérebro (BNP) podem ser úteis. Leucopenia transitória tem sido associada temporalmente com o aparecimento de TRALI.²¹

4.3 Patogênese

4.3.1 Anticorpos leucocitários

A maioria dos casos da TRALI têm sido relacionados com os anticorpos HNA ou HLA nos produtos de transfusão ricos em plasma.²² Glóbulos vermelhos (RBCs) e produtos de transfusão de plaquetas (PLTs) contêm pequenos volumes de plasma, mas ainda podem causar TRALI.²³ Foi verificada uma correlação entre a os anticorpos HLA e HNA e o desenvolvimento de TRALI o que poderia explicar por que também pequenos volumes de plasma têm sido relacionados com TRALI.²⁴

Com base em vários estudos retrospectivos foi verificado que os anticorpos HLA de classe I são responsáveis por 14,3% a 26,7% do casos de TRALI, anticorpos HLA de classe II 0,0% a 46,7% e HNA 16,7% a 28,6%.²⁵ Esses números têm que ser interpretados com cautela, pois muitos estudos mais antigos não testavam para prevalência de anticorpos HNA e técnicas mais recentes e mais sensíveis têm sido desenvolvidos para detectar anticorpos.

4.3.2 Modelo do limiar e o Modelo dos dois insultos

A incidência relatada de TRALI varia entre 0,08% a 15,1% por paciente e 0,01% a 1,12% por produto transfundido.²⁶ A grande variedade na incidência sugere que nem todos os pacientes ou produtos derivados do sangue têm um risco igual para o desenvolvimento da TRALI. De fato, estudos entre pacientes criticamente doentes mostraram um risco aumentado para o desenvolvimento de TRALI. Por outro lado outros estudos relataram que é possível desenvolver TRALI na ausência de qualquer condição subjacente isto é indivíduos relativamente saudáveis.²⁷ Além disso, a maioria dos produtos sanguíneos contendo anticorpos não causam TRALI em todos os

pacientes²⁸, mesmo em pacientes que recebem produtos sanguíneos com anticorpos cognatos.²⁹ Essas observações deram origem às hipóteses que a TRALI segue ou um "modelo de limiar" ou um "modelo de dois insultos". Neste último o primeiro insulto prepara neutrófilos e os atrai para a vasculatura pulmonar. Este é seguido por um "segundo insulto" que ativa estes neutrófilos com o consequente dano pulmonar. Entre outros, malignidade hematológica, doença cardiovascular, sepse e cirurgia cardíaca de emergência foram identificados como fatores de risco para um "primeiro insulto".³⁰ O "segundo insulto" pode ser formado por anticorpos HLA e HNA, lipídios biologicamente ativos (lisofosfatidilcolinas) ou outros modificadores da resposta biológica. No "modelo de limiar" o limiar é determinado pelo nível de pré-ativação de neutrófilos dos pulmões e a capacidade dos mediadores presentes no produto da transfusão de ativar estes neutrófilos sensibilizados.³¹ Assim, no modelo de dois insultos é obrigatório ter um "primeiro insulto" para desenvolver TRALI, o que é o caso principalmente na TRALI não mediada por anticorpos. No modelo de limiar TRALI pode desenvolver-se na ausência de um "primeiro insulto" desde que o segundo insulto seja forte o suficiente para superar o limite. Em alguns casos de TRALI a presença de anticorpos no receptor contra leucócitos de doadores foram identificados como o "segundo insulto" para TRALI.³¹ No entanto após a implementação da leucoredução universal para produtos derivados do sangue esta via tornou-se menos importante.

4.3.3 Tratamento e prognóstico

Não há tratamento específico para a TRALI. Na maioria dos casos, TRALI é autolimitada. O manejo de TRALI é de suporte. Os casos leves precisam apenas de

oxigênio suplementar, porém 70-90% dos casos de TRALI exigem ventilação mecânica.³² Nos pacientes que necessitam de ventilação mecânica é recomendada uma estratégia de baixo volume corrente, porque é benéfico em pacientes com ALI e na síndrome do desconforto respiratório agudo e a TRALI é considerada um membro destas síndromes.²⁹ A eficácia do uso de corticosteroides nunca foi demonstrada, apesar de que alguns relatos de casos descrevem a sua utilização. A maioria dos casos de TRALI são autolimitados e têm um bom prognóstico. A taxa de mortalidade de TRALI na população de pacientes afetados foi relatada ser em torno de 5 %-10%.³³

5. METODOLOGIA

5.1 Desenho de estudo

Revisão sistemática sem metanálise.

Esta revisão sistemática é metodologicamente fundamentada de forma parcial nas recomendações do PRISMA.

5.2 Critérios de elegibilidade

5.2.1 Critérios de inclusão

Publicações escritas em inglês, português ou espanhol e publicadas nos últimos dez anos, entre 2006 e 2016, inclusive.

Estudos que abordam os fatores associados com a lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão.

Estudos realizados em humanos adultos.

O tema principal tem que estar relacionado com a busca de fatores de risco para TRALI.

Foram incluídos somente artigos baseados em ensaios clínicos randomizados, estudos retrospectivos, estudos comparativos, estudos de caso-controle e ensaios clínicos controlados

As referências dos artigos restantes foram verificados em busca de outros estudos relevantes.

5.2.2 Critérios de exclusão

Estudos de que não são originais (revisões com ou sem metanálise)

Artigos que não tratam sobre os fatores de risco de TRALI.

Excluídos relatos de caso e editoriais

Estudos realizados sem grupo controle.

5.3 Fontes de informação

Os dados foram colhidos nas bases de dados: PUBMED (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed); SCIELO (<http://www.sielo.org/php/index.php>), SCOPUS (<http://www.scopus.com>) e ERASMUS MC (<http://www.erasmusmc.nl/>).

5.4 Busca

A primeira etapa da busca de dados constituiu na procura de descritores de busca, que foi feita através dos descritores em ciência da saúde (DeCS)- <http://decs.bvs.br/>, no qual foram obtidos os seguintes descritores: “Lesão Pulmonar Aguda”, “Transfusão de Sangue”, “Incidência” e também o qualificador “/efeitos adversos”. Da mesma forma, para a busca em inglês foram obtidos os seguintes descritores MeSH (Medical Subject Headings): “Acute Lung Injury“, “Blood Transfusion”, “Risk”, “incidence”, “humans” Além dos termos MeSH, as seguintes palavras de texto também foram utilizadas: TRALI e lesão pulmonar aguda associada à transfusão.

A segunda etapa correspondeu a busca nas bases de dados, cujos limites de busca foram fundamentados nos critérios de elegibilidade aplicáveis a cada base de dados.

No PubMed: a busca foi feita usando os descritores em inglês, com os operadores booleanos “AND” e “OR”. Foi feita pesquisa inicialmente no tutorial para busca avançada do Pubmed que ensina a construir expressões de busca complexos e o uso dos qualificadores de campo de pesquisa o que permite fazer uma busca a mais abrangente possível. Foram usados os seguintes limites: apenas artigos publicados nos últimos 10 anos, apenas artigos em português, inglês ou espanhol, apenas ensaios envolvendo humanos.

No Scielo foi feita a busca dos descritores em português e depois usando os mesmos descritores em inglês; usando os seguintes limites: método integrado de busca; busca regional. Os descritores em inglês foram utilizados com os operadores booleanos “AND” e “OR”. Os descritores em português foram utilizados com os operadores booleanos “E” e “OU”.

Nas bases de dados SCOPUS e ERASMUS MC foram usados os mesmos termos em inglês anteriormente citados, sem a utilização dos palavras MeSH que são exclusivas do PubMed e MEDLINE

5.5 Seleção dos estudos

A avaliação da elegibilidade dos estudos foi realizada pelo autor da monografia

5.6 Coleta dos dados

A coleta dos dados foi feita pelo autor da monografia

5.7 Itens de dados

Os artigos foram analisados a fim de produzir uma visão geral de todos os artigos incluídos com o autor, data, jornal, tipo do estudo, número de indivíduos inscritos, país e método de coleta dos dados.

5.8 Aspectos éticos

De acordo com o regulamento estabelecido na resolução CNS-MS nº 196 de 1996, este tipo de estudo, revisão sistemática, não necessita de análise por Comitê de Ética em Pesquisa.

6. RESULTADOS e DISCUSSÃO

6.1. Inclusão de artigos

A busca de artigos voltados para os fatores de riscos de TRALI retornou 69 artigos no PubMed, 2 artigos no SCOPUS, e nenhum artigo no ERASMUS MC, sendo a última data de acesso o dia 20/06/2016.

No SCIELO a busca feita em inglês e português retornou 6 artigos, tendo sido usada a expressão [“Acute Lung Injury“ e “Blood Transfusion”] e seus correspondentes em português.

A seleção foi realizada da seguinte maneira: títulos e resumos que não descreviam estudos originais, ou seja revisões com ou sem metanálise, foram excluídos. Estudos que não tratam sobre os fatores de risco de TRALI foram excluídos, assim como aqueles que tratavam de relatos de caso e editoriais. Foram incluídos somente artigos baseados em ensaios clínicos randomizados, estudos retrospectivos, estudos comparativos, estudos de caso-controle e ensaios clínicos controlados, somente os estudos realizados com seres humanos.

6.2. Exclusão de artigos

Observou-se que cinco dos seis artigos obtidos da SCIELO já constavam na base de dados do PUBMED. O único estudo não duplicado foi considerado elegível para leitura, porém não atendeu aos critérios de seleção para análise, era anterior a 2006 e foi excluído.

Os 2 artigos encontrados na base de dados SCOPUS também já constavam dos artigos retornados da busca no PUBMED e foram excluídos.

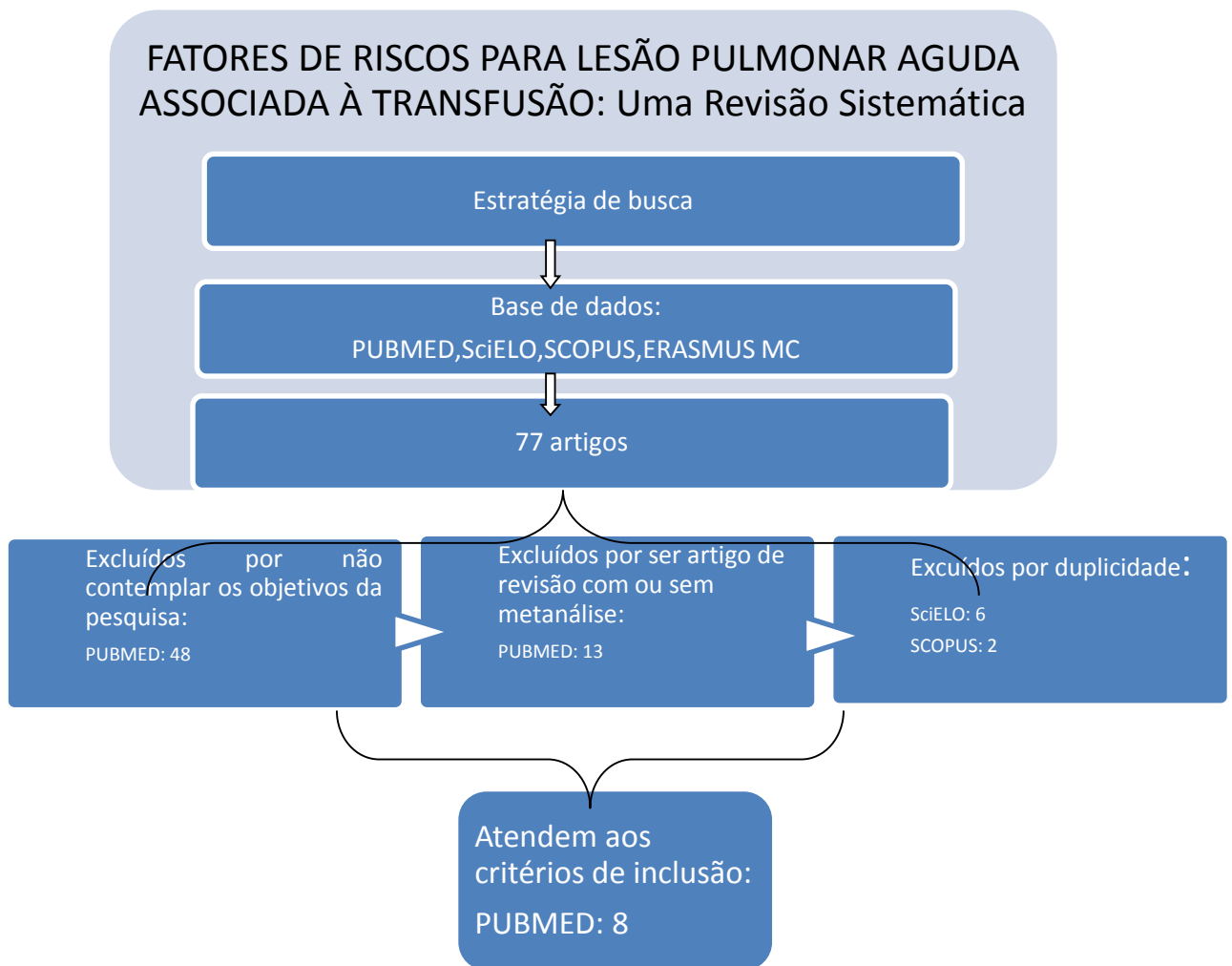
Portanto foram eliminadas essas 8 duplicatas, restando 69 artigos. Foram eliminados 37 artigos por não tratarem sobre os fatores de risco de TRALI. Além destes, 14 artigos tratavam de estudos que não eram fontes primárias originais (eram revisões com ou sem metanálise) e 4 estudos não continham grupo controle. Foram excluídos 7 estudos que não foram realizados em adultos.

Restaram 8 estudos que satisfizeram todos os critérios de inclusão. Desses artigos, foram incluídos todos os fatores de risco que foram mencionados em pelo menos 2 estudos distintos.

As referências dos artigos lidos e excluídos foram analisadas na busca de publicações elegíveis e não resultaram em artigos adicionais para inclusão.

. No fluxograma da Figura 1 consta os registros das etapas anteriormente descritas.

Figura 1. Fluxograma - Etapas do Processo de Seleção de Estudos



Fonte: Dados da pesquisa.

6.3. Características dos Estudos

Os artigos foram analisados a fim de produzir uma visão geral de todos os artigos incluídos com o autor, data, periódico, tipo do estudo, número de indivíduos inscritos, país e método de coleta dos dados. Um resumo das características dos estudos incluídos pode ser encontrado na Tabela 1. Todos os artigos incluídos foram no idioma Inglês, eram estudos de caso controle ou estudos de coorte retrospectivos,

publicados entre 2010 e 2012. Os tamanhos das amostras nos estudos incluídos variaram entre 48 e 525 indivíduos.

Tabela 1: Características dos Estudos

AUTOR	JOURNAL	TIPO	Nº	PAÍS	DADOS
Benson AB Out 2010	Intensive Care Med	Caso-controle	225	Hospital da Universidade do Colorado (UCH)- EUA	Pacientes com diagnóstico primário de sangramento do GI, que foram admitidos na UTI médica de 01/2002 até 07/2008
Benson AB Fev 2011	Liver Transpl	Retrospectivo	525	Hospital da Universidade do Colorado (UCH)- EUA	Pacientes que foram submetidos a transplante de fígado entre 2002 e 2009, na Universidade do Colorado
Middelburg RA Mar 2012	Transfusion	Estudo de coorte	60	Holanda	Todos os pacientes com TRALI reportados na Holanda de 01/2005 a 12/2007
Middelburg RA Nov 2010	Transfusion	Caso-controle	83	Colorado, Holanda, Polónia, Finlândia, Espanha, Reino Unido, Minnesota EUA	Internacional, multicêntrico, coleta de dados entre 06/1991 e 10/2007
Toy P Fev 2012	Blood	Caso-referente	253	Califórnia-EUA, Minnesota-(EUA)	Pacientes de 2 centros médicos terciários (Universidade da Califórnia -São Francisco e Clínica Mayo) de 03/2006 a 12/2009
Vlaar AP 2010 Mar	Crit Care Med	Caso controle aninhado	114	Holanda	Todos os pacientes internados na UTI de um hospital universitário foram triados para o aparecimento de TRALI, a partir de 11/2004 até 10/2007
Vlaar AP 2011 Apr	Blood	Caso controle aninhado	48	Universidade de Amsterdam, Holanda	Triados 1.000 pacientes de cirurgia cardíaca de 11/2006 até 2/2009
Vande VL Set 2015	Ann ATS	Caso controle aninhado	316	Harborview Medical Center (Seattle, WA)-EUA	Foram estudados adultos internados na UTI e que receberam transfusão de hemácias dentro de 24 horas após trauma contuso

Fonte: Dados da pesquisa.

6.4. Análise Estatística

Os dados foram avaliados pelo programa *SPSS for Windows 17.0* (2007). Alguns dos artigos incluídos não forneceram p-valor, ao invés disso deram medianas, razão de possibilidades e taxas de risco relativo (odds ratios e hazard ratios). Nestes casos, os p-valores foram calculados a fim de ser possível determinar a significância (nível alfa = 0,05). Além disso, a método de correção de Bonferroni foi utilizado no caso dos fatores de risco serem significativos.

A correção de Bonferroni diz respeito à questão de no caso de haver mais do que um ensaio num estudo em particular, o nível de significância alfa deve ser ajustado para baixo para considerar a capitalização de oportunidade (capitalization on chance). Este é o caso quando num estudo mais de uma hipótese é avaliada, cada hipótese com um único ensaio. Uma vez que o nível alfa de cada teste é ajustado a 0,05, pelo menos uma em cada vinte das hipóteses testadas seria significativa, devido à flutuação ao acaso.

A correção de Bonferroni foi aplicado para todos os resultados significativos, o p-valor foi dividido pelo número de testes realizados no artigo.

6.5. Componentes do sangue

A quantidade de unidades transfundidas de plaquetas e de plasma se mostraram fatores de risco significativos, enquanto a quantidade de unidades transfundidas de concentrados de hemácias leucoreduzidas não se apresentou como fator de risco.

A análise dos dados mostra incerteza se a quantidade de unidades transfundidas de hemácias, de concentrados de hemácias não leucoreduzidas e de unidades de plasma fresco congelado são fatores de risco para TRALI [Tabela 2]. Os intervalos de confiança específicos não foram fornecidos, devido à falta de dados na maioria dos artigos originais.

Embora a recepção de hemácias de um doador do sexo feminino claramente não influenciar o risco de TRALI, se mostrou incerto se receber plasma de um doador do sexo feminino constitui um fator de risco. A idade das unidades de hemácias não foi um fator de risco, assim como também não foi um fator de risco a idade das unidades de plaquetas. [Tabela 2]

Tabela 2: Dados descritivos dos componentes transfundidos e dos anticorpos nas unidades de sangue

Fator de Risco	Nº de Estudos	Fator significativo (após correção para testes múltiplos) *	Não é um fator significativo
Número de unidades de hemácias	5.	Benson AB Out 2010 (n) Toy P Fev 2012 (n) Vlaar AP Abr 2011 (n).	Benson AB Fev 2011 Vlaar AP Mar 2010
Concentrados de hemácias não leucoreduzidos	2.	Benson AB Out 2010 (-).	Benson AB Fev 2011
Concentrados de hemácias leucoreduzidos	2		Benson AB Out 2010

Número de unidades de plaquetas (Aférese)	4.	Benson AB Out 2010 (n) Toy P Fev 2012 (s) Vlaar AP Mar 2010 (n) Vlaar AP Abr 2011 (n)	Benson AB Fev 2011
Número de unidades de plasma	3	Toy P Fev 2012 (n) Vlaar AP Mar 2010 (n) Vlaar AP Abr 2011 (n)	.
Quantidade de unidades de plasma fresco congelado	3	Benson AB Out 2010 (-) Vlaar AP Abr 2011 (n)	Vlaar AP Mar 2010
Plasma de doadores do sexo feminino	3	Toy P Fev 2012 (n)	Vlaar AP Mar 2010
Hemácias de doadores do sexo feminino	2		Vlaar AP Mar 2010 Middelburg RA Nov 2010 Toy P Fev 2012
Idade das unidades de hemácias	4		Middelburg RA Mar 2012 Toy P Fev 2012 Vlaar AP Mar 2010 Vlaar AP Abr 2011
Idade das unidades de plaquetas	4		Middelburg RA Mar 2012 (n) Toy P Fev 2012 Vlaar AP Mar 2010 Vlaar AP Abr 2011
Anti-HNA	2		Vlaar AP Abr 2011 Toy P Fev 2012
Anti-HLA Classe I	2	Vlaar AP Abr 2011 (n)	Toy P Fev 2012
Anti-HLA Classe II	2	Vlaar AP Abr 2011 (n)	Toy P Fev 2012

* Obs: "s": sim , " n": não e "-": os artigos não deram os p-valores específicos (por exemplo: P = <0,01) Fonte: Dados da pesquisa.

6.6. Anticorpos nas unidades de sangue

Os anticorpos anti-HNA não foram identificados como sendo um fator significativo. Ficou indeterminado se os anticorpos Anti-HLA de Classe I e/ou II são fatores de risco para TRALI. [Tabela 2]

6.7. Características dos pacientes

Das características demográficas pesquisadas nos artigos incluídos, apenas o sexo masculino foi unanimemente considerado não significativo. Se a idade é um fator de risco ficou incerto, pelo fato de um estudo ter encontrado que ela é significativa, enquanto quatro outros estudos acharam não significante. [Tabela 3]

Nem tabagismo, diabetes, cirurgia de revascularização ou aspiração foram achados ser fatores de risco significativos. Se o abuso crônico de álcool e sepse são fatores de risco para TRALI não foi possível determinar. [Tabela 3]

Tabela 3: Características dos pacientes

Fator de Risco	Nº de Estudos	Fator significativo (após correção para testes múltiplos) *	Não é um fator significativo
Idade	5.	Vlaar AP Abr 2011 (n)	Benson AB Out 2010 Benson AB Fev 2011 Toy P Fev 2012 Vlaar AP Mar 2010
Sexo Masculino	4.		Benson AB Fev 2011 Toy P Fev 2012 Vlaar AP Mar 2010 Vlaar AP Abr 2011
Fumo	3		Toy P Fev 2012 Vlaar AP Mar 2010 Vlaar AP Abr 2011
Abuso crônico de álcool	3	Toy P Fev 2012 (n))	Vlaar AP Mar 2010 Vlaar AP Abr 2011
Diabetes	2		Vlaar AP Mar 2010 Vlaar AP Abr 2011
Revascularização do Miocárdio	2		Vlaar AP Mar 2010 Vlaar AP Abr 2011
Sepse	2	Vlaar AP Mar 2010 (n)	Benson AB Out 2010
Aspiração	2		Benson AB Out 2010 Vlaar AP Mar 2010

* Obs: "s": sim, " n": não e "-": os artigos não deram os p-valores específicos (por exemplo: P =

<0,01) Fonte: Dados da pesquisa.

6.8. Correção de Bonferroni

Após a correção para testes múltiplos, utilizando o método Bonferroni, todos os resultados acabaram por não serem significativos, exceto para um estudo. A única exceção foi a quantidade de unidades de plaquetas transfundidas (p: 0,00235, o limite de correção de Bonferroni foi de p <0,00357).

Uma quantidade substancial dos artigos não pôde ser corrigido para múltiplos testes, porque os p-valores não foram dados e o p-valor não pôde ser calculado

porque os dados necessários não estavam disponíveis. Uma visão geral da significância do fator de risco é mostrada na Tabela 4.

7. CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática encontrou 21 fatores de riscos que foram citados em pelos menos dois dos estudos analisados.

Analizamos e avaliamos a ocorrência desses fatores de risco e verificamos se havia relação estatística entre estes e a posterior ocorrência de TRALI. Um resumo das possíveis relações encontradas pode ser visto na Tabela 4.

Os fatores de risco encontrados para TRALI não foram consistentemente significativos. Após ser feito o ajuste para múltiplos testes não foi encontrado de forma unânime nenhum fator influenciando comprovadamente o risco de ocorrência de TRALI. Antes dos testes múltiplos, somente o número de unidades transfundidas de plaquetas e de plasma se mostraram como fatores de risco significativos para TRALI em todos os estudos. Os concentrados de hemácias leucoreduzidos, as unidades de hemácias de doadores do sexo feminino, a idade das unidades de hemácias, os anticorpos anti-HNA, o sexo masculino, tabagismo, diabetes, cirurgia de revascularização do miocárdio e aspiração não apresentaram comprovada influência significativa no risco de TRALI. Todos os outros fatores de risco se mostraram controversos nos estudos analisados.

Seria interessante estudar esses fatores de risco individualmente em estudos específicos. Claramente, realizar 16 testes para diferentes fatores de risco em um único estudo leva a um p-valor limite que é muito baixo ($P < 0,003$).

Uma limitação deste estudo foi o pequeno número de artigos em nossa revisão sistemática. No entanto, o número total de indivíduos foi elevado e o tamanho total da amostra foi grande o suficiente para se obter conclusões significativas.

Uma segunda possível limitação foi que os maiores estudos foram realizados nos Estados Unidos da América, o que poderia levar a uma variedade bastante limitada no grupo de estudos. No entanto, a variedade demográfica nos Estados Unidos da América é tão grande que isso provavelmente não afetou nossos resultados do estudo.

Outra possível limitação foi a grande quantidade de testes múltiplos. Vários autores rejeitam este método porque aumenta significativamente a chance de um erro de tipo II. Métodos menos exigentes podem resultar em mais fatores de risco comprovados. No entanto, nesta revisão, a importância de evitar um erro tipo I foi considerada mais importante do que evitar os erros do tipo II.

Este estudo mostra que existe muita pesquisa ainda a ser feita. Muitos dos fatores de risco de TRALI permanecem controversos.

Os fatores de risco que foram comprovados em todos os estudos não influenciando o risco de TRALI devem ser objetos de pesquisas mais aprofundadas.

Quando mais pesquisas se tornarem disponíveis sobre os supostos fatores de risco para TRALI, as evidências irão se tornar mais fortes. Além disso, novos métodos de pesquisa e novas descobertas científicas podem mudar radicalmente a visão convencional sobre os fatores de risco para TRALI.

Em conclusão, nosso estudo fornece evidências de que muitos dos fatores de risco para TRALI permanecem controversos.

Tabela 4: Resumo dos fatores de risco

Fator de Risco	Nº de Estudos	Fator de risco significativo para TRALI (após correção para testes múltiplos) *
Número de unidades de hemácias	5	Impreciso (n)
Concentrados de hemácias não leucoreduzidos	2	Impreciso
Concentrados de hemácias leucoreduzidos	2	Não
Número de unidades de plaquetas	4	Sim (impreciso)
Número de unidades de plasma	3	Sim (n)
Quantidade de unidades de plasma fresco congelado	3	Impreciso
Plasma de doadores do sexo feminino	3	Impreciso
Hemácias de doadores do sexo feminino	2	Não
Idade das unidades de hemácias	4	Não
Idade das unidades de plaquetas	4	Impreciso (n)
Anti-HNA	2	Não
Anti-HLA Classe I	2	Impreciso (n)
Anti-HLA Classe II	2	Sim (n)
Idade	5	Impreciso (n)
Sexo Masculino	4	Não

Fumo	3	Não
Abuso crônico de álcool	3	Impreciso (n)
Diabetes	2	Não
Revascularização do Miocárdio	2	Não
Sepse	2	Impreciso (n)
Aspiração	2	Não

*Obs: " n": não Fonte: Dados da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. www.businesswire.com/news/home/20130123005885/pt/. Acessado em 15 de maio 2016.
2. OLIVEIRA LCO & COZAC APCNC. Reações transfusionais: Diagnóstico e tratamento. *Medicina, Ribeirão Preto*, 36:431-438, abr./dez.2003
3. Ririe DG, Lantz PE, Glazier SS, Argenta LC. Transfusion-related acute lung injury in an infant during craniofacial surgery. *Anesth Analg* 2005;101(4):1003-6.
4. Kleinman S, Grossman B, Kopko P: A national survey of transfusion related acute lung injury risk reduction policies for platelets and plasma in the United States. *Transfusion* 2010; 50:1312–1321.
5. Goldberg AD, Kor DJ: State of the art management of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Curr Pharm Des* 2012; 18:3273–3284
6. Arinsburg SA, Skerrett DL, Karp JK, et al: Conversion to low transfusion-related acute lung injury (TRALI)-risk plasma significantly reduces TRALI. *Transfusion* 2012; 52:946–952.
7. Reesink HW, Lee J, Keller A, et al. Measures to prevent transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Vox Sang* 2012;103:231-59.
8. Vlaar AP, Wolthuis EK, Hofstra JJ, et al. Mechanical ventilation aggravates transfusion-related acute lung injury induced by MHC-I class antibodies. *Intensive Care Med* 2010;36:879-87.
9. SLUMINSKY,S. Ocorrência de Lesão Pulmonar Aguda Relacionada com Transfusão (TRALI–Transfusion Related Acute Lung Injury) em Pós-operatório de Mastectomia com reconstrução microcirúrgica de Mama. *Revista Brasileira Anestesiologia*, Vol.59, Curitiba, Jan/Fev, 2009.
10. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, et al; TRALI Study Group: Transfusion related acute lung injury: Incidence and risk factors. *Blood* 2012;119:1757–1767
11. TRIULZI, D.J. et al. Transfusion-related acute lung injury: current concepts for the clinician. *Anesth Analg*. [S.l.], v. 108, n. 3, p. 770-776, mar. 2009.
12. Eder AF, Dy BA, Perez JM, et al. The residual risk of transfusion-related acute lung injury at the American Red Cross (2008–2011): Limitations of a

- predominantly male-donor plasma mitigation strategy. *Transfusion* 2013; 53(7):1442–1449
13. Lin Y, Hannach B, Huang M, et al. Blood production interventions and their effect on transfusion-related acute lung injury (TRALI) cases in Canada. *Transfusion Med* 2009;19(5):287.
 14. Tynell E, Andersson TM, Norda R, et al: Should plasma from female donors be avoided? A population-based cohort study of plasma recipients in Sweden from 1990 through 2002. *Transfusion* 2010; 50:1249–1256
 15. Sturgis CC. The history of blood transfusion. *Bull Med Libr Assoc.* 1942;30(2):105-112.
 16. Barnard RD. Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. *N Y State J Med.* 1951;51(20);2399-2402.
 17. Brittingham TE. Immunologic studies on leukocytes. *Vox Sang.* 1957;2(4):242-248.
 18. Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury associated with the passive transfer of anti-leukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128(1):185-189.
 19. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion.* 1985;25(6):573-577.
 20. <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/reportaproblem/transfusiondonationfatalities/ucm346639.htm>. Acessado em 12 de março de 2016.
 21. Palfi M, Berg S, Ernerudh J, et al: A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: Is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion* 2001; 41:317–322
 22. Vlaar AP, Binnekade JM, Prins D, et al: Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: A nested casecontrol study. *Crit Care Med* 2010; 38:771–778
 23. Lin Y, Saw CL, Hannach B, et al: Transfusion-related acute lung injury prevention measures and their impact at Canadian Blood Services. *Transfusion* 2012; 52:567–574
 24. Insunza A, Romon I, Gonzalez-Ponte ML, et al: Implementation of a strategy to prevent TRALI in a regional blood centre. *Transfus Med* 2004; 14:157–164

- Fadeyi EA, De los Angeles MM, Wayne AS, Klein HG, Leitman SF, Stroncef DF. The transfusion of neutrophil-specific antibodies causes leukopenia and a broad spectrum of pulmonary reactions. *Transfusion* 2007;47(3):545-550.
25. Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest* 2004;126(1):249-258.
26. Bux J, Becker F, Seeger W, Kilpatrick D, Chapman J, Waters A. Transfusion-related acute lung injury due to HLA-A2-specific antibodies in recipient and NB1-specific antibodies in donor blood. *Br J Haematol* 1996;93(3): 707-713.
27. Middelburg RA, van Stein D, Briet E, van der Bom JG. The role of donor antibodies in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury: a systematic review. *Transfusion* 2008;48(10):2167-2176.
28. Mehr CR, Gupta R, von Recklinghausen FM, et al: Balancing risk and benefit: Maintenance of a thawed Group A plasma inventory for trauma patients requiring massive transfusion. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74:1425–1431
29. Sachs UJ, Kauschat D, Bein G: White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma. *Transfusion* 2005; 45:1628–1631
- Win N, Chapman CE, Bowles KM et al. How much residual plasma may cause TRALI? *Transfus Med* 2008;18(5):276-280.
30. Hashimoto S, Nakajima F, Kamada H et al. Relationship of donor HLA antibody strength to the development of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2010;50(12):2582-2591.
31. Chapman CE, Stainsby D, Jones H et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion* 2009;49(3):440-452.