

# Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI): revisão da literatura

## *Transfusion-related acute lung injury (TRALI): literature review*

Carolina Teixeira Rodrigues<sup>1</sup>, Lorena Machado Marques<sup>1</sup>, José Roberto Faria<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Desde a introdução da transfusão de sangue, os riscos, incluindo infecções e incompatibilidade sanguínea, têm sua incidência diminuída devido à maior qualidade do ato transfusional. Enquanto a frequência de complicações tem diminuído, a lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) tem sido a maior causa de morbimortalidade associada à transfusão sanguínea, embora seja subdiagnosticada. **Objetivos:** Revisão da abordagem dessa síndrome, ressaltando características clínico-epidemiológicas que auxiliam na suspeita, no raciocínio clínico e no diagnóstico. **Métodos:** Consistiu na pesquisa de publicações que contemplassem os aspectos de TRALI, desde 1957 até 2016. A pesquisa iniciou-se pelo acesso ao Pubmed, ao Ministério da Saúde, à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e à base de dados SciELO. A estratégia de busca utilizou as palavras-chave "lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão", "TRALI", "injúria pulmonar e transfusão" com diferentes combinações e correspondentes em inglês. Avaliaram-se 11 documentos, sendo 9 artigos científicos, uma publicação do Ministério da Saúde e uma da Anvisa. **Discussão:** TRALI é uma síndrome complexa que, por sua morbimortalidade, é uma das complicações graves relacionadas ao ato transfusional. A compreensão de epidemiologia e fisiopatologia é útil no aprimoramento da abordagem dos pacientes transfundidos. Apesar do crescente conhecimento científico, muito sobre patogênese, tratamento e prevenção é controverso e incompreendido. **Conclusão:** Medidas ideais para redução da morbimortalidade abordam a alta suspeição clínica e a intervenção precoce. Para isso, é necessária a difusão do conhecimento sobre TRALI como um diagnóstico diferencial em pacientes com desconforto respiratório agudo durante ou após o ato transfusional.

**Palavras-chave:** Lesão Pulmonar Aguda, Insuficiência respiratória, Antígenos HLA

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG - Brasil.

<sup>2</sup> Professor adjunto da Faculdade de Medicina, UFMG. Belo Horizonte, MG - Brasil.

#### Instituição:

UFMG Faculdade de Medicina  
Departamento de Clínica Médica.  
Belo Horizonte, MG - Brasil.

#### \* Autor Correspondente:

José Roberto Faria  
E-mail: joserfaria@gmail.com

Recebido em: 23/05/2017.

Aprovado em: 14/09/2017.

## ABSTRACT

**Introduction:** Since the introduction of blood transfusion, the risks, including infections and blood incompatibility, are diminished because of the higher quality of the transfusion. While the frequency of complications has decreased, acute transfusion-related lung injury (TRALI) has been the major cause of morbidity and mortality associated with blood transfusion, although it is underdiagnosed. **Objectives:** Review of the approach of this syndrome, highlighting clinical and epidemiological characteristics that aid in suspicion, clinical reasoning and diagnosis. **Methods:** It consisted in the research of publications that contemplated the aspects of TRALI, from 1957 to 2016. The research began by access to Pubmed, to the Ministry of Health, to the National Agency of Sanitary Surveillance (Anvisa) and to the SciELO database. The search strategy used the keywords "acute lung injury related to transfusion", "TRALI", "pulmonary injury and transfusion" with different combinations and corresponding in English. Eleven documents were evaluated, being 9 scientific articles, a publication of the Ministry of Health and one of Anvisa. **Discussion:** TRALI is a complex syndrome that, due to its morbidity and mortality, is one of the serious complications related to the transfusion. Understanding of epidemiology and pathophysiology is useful in enhancing the approach of transfused patients. Despite growing scientific knowledge, much about pathogenesis, treatment and prevention is controversial and misunderstood. **Conclusion:** Ideal measures to reduce morbidity and mortality address high clinical suspicion and early intervention. For this, it is necessary to disseminate the knowledge about TRALI as a differential diagnosis in patients with acute respiratory distress during or after the transfusion.

**Keywords:** Acute lung injury, Respiratory failure, HLA antigens

## INTRODUÇÃO

Desde a introdução da transfusão de sangue, os riscos associados, incluindo infecções transmitidas pela transfusão e incompatibilidade sanguínea, têm sua incidência diminuída devido ao aumento da qualidade do ato transfusional. Enquanto a frequência de diversas complicações tem diminuído, a lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) tem sido uma das maiores complicações associadas à transfusão.

## REVISÃO DE LITERATURA

A "Lesão pulmonar aguda associada à transfusão", conhecida pelo termo TRALI (*Transfusion-related acute lung injury*) foi descrita pela primeira vez em 1983 por Popovsky et al.<sup>1</sup> como uma síndrome clínica observada durante ou nas primeiras 6 horas após transfusão de hemocomponentes contendo produtos do plasma humano, caracterizada por desconforto respiratório agudo, hipóxia e edema pulmonar bilateral não cardiogênico, sem evidência anterior de lesão pulmonar. Embora o quadro

sindrômico tenha sido reconhecido e descrito como TRALI apenas em 1983, é possível observar relatos de casos mais antigos e compatíveis com a síndrome.<sup>2</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

A TRALI é a maior causa de morbidade e mortalidade relacionada à transfusão sanguínea. Embora a real incidência de TRALI seja desconhecida, é provável que ocorra subdiagnóstico e sua incidência seja subestimada. Trata-se de uma complicação relativamente rara, com incidência variando entre 1/1.120 e 1/57.810. Alguns estudos mostram incidência de 1 (um) caso em 7.900 unidades de sangue total e de 1 (um caso) em 432 unidades de plasma fresco congelado transfundidas.<sup>1</sup> Tal variação da incidência observada entre os estudos pode ser devido a algumas limitações: diferentes critérios de inclusão nos estudos; diversas definições de TRALI; perfil de pacientes incluídos no estudo (paciente de hospital geral versus paciente de cuidados intensivos); necessidade de critérios clínicos e/ou fisiopatológicos para inclusão; estudos realizados antes ou durante a implementação de estratégias preventivas de TRALI.

Além disso, TRALI é um dos diagnósticos diferenciais de desconforto respiratório agudo no ato transfusional imediato; logo, deve-se considerar outros diferenciais que podem ser fatores de confusão. Devido a esse fato, é importante reforçar que provavelmente sua incidência seja maior que a diagnosticada e notificada. Sua distribuição não varia entre os sexos, é mais comum em adultos e é rara em crianças.

### FATORES DE RISCO

Os fatores de risco de desenvolvimento da TRALI podem ser divididos em fatores relacionados ao receptor do hemocomponente e fatores relacionados à transfusão.

### FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO RECEPTOR

Observa-se maior incidência de TRALI em várias doenças, como na doença hepática em estágio terminal, *bypass* coronariano, neoplasias hematológicas, transfusão maciça, ventilação mecânica, sepse e etilismo pesado. A maior incidência nesses casos provavelmente se deve à maior chance em receber hemocomponentes advindos de maior número de doadores. Além disso, a incidência aumenta com o número de unidades transfundidas e também se mostra aumentada em tabagistas e portadores de fibrose pulmonar.<sup>1</sup>

### FATORES DE RISCO RELACIONADOS À TRANSFUÇÃO

Apesar de a TRALI estar relacionada à transfusão de hemocomponentes que contém plasma, observa-se maior ocorrência dessa complicação quando os doadores são mulheres, sobretudo as múltiparas, e quando se faz uso de sangue total, de plaquetas por aférese ou de plasma fresco congelado.<sup>3</sup> Alguns estudos mostram que o tempo de estoque do hemoderivado pode aumentar o risco de TRALI, provavelmente em decorrência de alterações ligadas ao metabolismo dos lipídeos e à hemólise. Entretanto, esses achados não foram confirmados em todos os estudos.<sup>1</sup>

### FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da TRALI ainda não está completamente esclarecida e, até o momento, vários mecanismos possíveis foram propostos, entre eles: inflamação, ativação de plaquetas e diapedese de neutrófilos, culminando em edema alveolar.<sup>4</sup>

Entre os vários mecanismos fisiopatológicos propostos, dois modelos se destacam. O primeiro de origem imunológica, que se pauta por uma ativação de neutrófilos pela infusão de anticorpos anti-HLA (antígenos leucoplaquetários) ou anti-HNA (antígenos neutrofilicos) advindos do plasma do doador; e o de origem não imunológica, que defende que, durante a estocagem dos hemoderivados, há degradação celular que libera moléculas inflamatórias que, por sua vez, desencadeiam a TRALI.

O mecanismo imunológico é desencadeado pela infusão de anticorpos do doador contra antígenos leucocitários do receptor. Esses anticorpos são dirigidos contra antígenos específicos de neutrófilos humanos (*human neutrophil antigens*, HNA) e antígenos leucocitários humanos (*human leukocyte antigens*, HLA). Quando o anti-HNA e o anti-HLA entram em contato com o sangue do receptor, ocorre ativação da cascata do complemento, o que determina o sequestro dos polimorfonucleares na circulação pulmonar. A resposta oxidativa e citotóxica gerada pela ativação neutrofílica determina dano endovascular, que por sua vez causa aumento

da permeabilidade vascular e consequente extravasamento vascular, resultando em edema e insuficiência pulmonar.

Embora o mecanismo imunológico apresente boa aceitação, ele não explica os casos de TRALI em que não se detectam anticorpos no plasma do receptor nem do doador. Surgem, assim, outros modelos, entre os quais se destaca um mecanismo não imunológico, dividido em dois eventos. O primeiro evento é causado por um estresse primário que antecede a transfusão, tal como trauma, infecções e/ou cirurgia prévias, que leva à produção de mediadores inflamatórios, à ativação do endotélio pulmonar e ao sequestro de neutrófilos para o pulmão.

O segundo evento ocorre pela liberação de mediadores biologicamente ativos, como lipídeos e anticorpos contidos no hemocomponente estocado, que seriam capazes de ativar esses granulócitos, desencadeando um processo oxidativo no endotélio pulmonar, com consequente aumento da permeabilidade capilar, edema e insuficiência pulmonar.<sup>5</sup> Esse processo ocorre geralmente em pacientes com complicações clínicas, como doenças hematológicas malignas e doenças cardíacas.<sup>6</sup>

A proporção de casos de TRALI mediados por anticorpo e não mediados por anticorpo permanece desconhecida. No entanto, uma revisão sistemática mostrou que 86% dos casos são associados a anticorpos leucocitários.<sup>7</sup>

### APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Devido ao fato de a disfunção pulmonar aguda ser um achado inespecífico, TRALI é um diagnóstico de exclusão, essencialmente clínico e dependente de alto grau de suspeição. O quadro clínico de TRALI se caracteriza por dificuldade respiratória que surge durante ou nas 6 horas após a transfusão de hemocomponentes que contenham alto volume de plasma, como transfusão de sangue total, de plasma fresco congelado ou de concentrado de plaquetas. Infiltrado pulmonar bilateral sem evidência de cardiomegalia, na radiografia de tórax, e hipoxemia confirmada por gasometria arterial estão presentes em quase todos os pacientes com TRALI. Metade dos pacientes apresenta expectoração espumosa. Taquicardia e taquipnéia são frequentemente observados, enquanto febre, hipotensão e cianose ocorrem em menos de um terço dos pacientes.

Os critérios de diagnóstico da TRALI foram definidos após consenso realizado em 2004 (*Consensus Conference Committee in Toronto*) e classificados como: 1) suspeita de TRALI; 2) possível TRALI e 3) TRALI tardia (tabela 1).

**Tabela 1** - Definição e classificação da TRALI, segundo o Consensus Conference Committee in Toronto, 2004 (6)

Suspeita de TRALI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Início agudo dentro de 6 horas da transfusão</li> <li>• PaO<sub>2</sub>* / FiO<sub>2</sub>+ &lt; 300 mmHg ou piora da relação PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub></li> <li>• Infiltrado pulmonar bilateral na radiografia de tórax</li> <li>• Nenhum sinal de edema pulmonar hidrostático (PVC§ ≤ 15 mmHg ou POAP** ≤ 18 mmHg)</li> <li>• Nenhum outro fator de risco de doença pulmonar aguda</li> </ul>
Possível TRALI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idem à "Suspeita de TRALI", mas com presença de fator de risco para outra doença pulmonar aguda</li> </ul>
TRALI tardia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idem à "Possível TRALI", mas com início dos sintomas dentro de 6-72 horas da transfusão</li> </ul>
*PaO <sub>2</sub> : pressão parcial de oxigênio arterial; +FiO <sub>2</sub> : fração inspiratória de oxigênio; §PVC: pressão venosa central; **POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar.

Não existe teste laboratorial ou exame complementar específico para o diagnóstico de TRALI. Contudo, é mandatória a confirmação da hipoxemia, a realização de radiografia de tórax e a avaliação dos sinais vitais. A alteração mais notável nos exames laboratoriais é a queda da contagem neutrofílica no hemograma, provavelmente secundária ao sequestro dos neutrófilos na circulação pulmonar.

Para o diagnóstico, é necessária a exclusão de outras causas determinantes de edema pulmonar, particularmente da sobrecarga circulatória. Reações transfusionais sépticas e hemolíticas, além de anafilaxia, podem simular um quadro de TRALI, embora nesta os sinais de obstrução de vias aéreas sejam predominantes, facilitando o diagnóstico diferencial.

O principal diagnóstico diferencial com TRALI na insuficiência respiratória aguda no ato transfusional é a sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO).<sup>5</sup> Essas síndromes são de difícil diferenciação, mas diversos parâmetros clínicos auxiliam no diagnóstico diferencial (Tabela 2). Na TRALI, a gravidade do quadro respiratório do paciente é, na maioria das vezes, desproporcional ao volume do hemocomponente transfundido, que é, em geral, muito pequeno para resultar em hipervolemia.

**Tabela 2** - Diagnóstico diferencial entre TRALI e sobrecarga de volume (1)

	TRALI	Sobrecarga de volume
Pressão arterial	Baixa ou normal	Normal ou alta
Temperatura corporal	Normal ou elevada	Normal
Radiografia de tórax	Ausência de congestão	Congestão e derrame pleural
POAP*	Baixa ou normal	Elevada
Ureia	Baixa	Elevada
Fração de ejeção	Normal	Reduzida
Resposta a diuréticos	Inconsistente	Presente
Característica do edema	Transudato	Exsudato

\*POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar.

Outros diagnósticos diferenciais a serem considerados em pacientes com insuficiência pulmonar após transfusão são: reação transfusional anafilática, transfusão de produtos sanguíneos contaminados com bactéria e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

### TRALI NO BRASIL

Considerando o subdiagnóstico e a subnotificação, no Brasil ainda se desconhece a incidência de TRALI, o que se deve, em parte, ao desconhecimento dessa síndrome clínica por parte de médicos e hemoterapeutas.

Em 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) divulgou o “Marco conceitual e operacional de hemovigilância: guia para hemovigilância no Brasil”.<sup>8</sup> Nessa publicação, é definida a classificação da correlação dos casos de TRALI com a transfusão, evidenciada na Tabela 3.

**Tabela 3** - Classificação da correlação dos casos de TRALI com a transfusão (8)

Tipo de correlação	Critérios
Confirmado	Evidências claras da correlação com a transfusão, conforme definição de caso; e Ausência de outras causas ou fatores que possam explicar a lesão pulmonar.
Provável	Evidências (quadro clínico/imagem/laboratorial e vínculo temporal) que indicam a correlação com transfusão, mas há outras causas que podem explicar a lesão pulmonar aguda, tais como: aspiração, pneumonia, inalação tóxica, contusão pulmonar, quase afogamento, sepse, politrauma, choque, queimadura, pancreatite aguda, <i>bypass</i> cardiopulmonar e overdose de drogas.
Possível	Evidências (quadro clínico/ imagem/laboratorial e vínculo temporal) de outras causas que explicam a lesão pulmonar aguda, mas a correlação com a transfusão não pode ser descartada. Exemplos de outras causas: aspiração, pneumonia, inalação tóxica, contusão pulmonar, quase afogamento, sepse, politrauma, choque, queimadura, pancreatite aguda, <i>bypass</i> cardiopulmonar e overdose de drogas.
Improvável	Quando a investigação já concluída, ou ainda em curso, apresenta evidências claras (quadro clínico/ laboratorial/evolução e vínculo temporal) que indicam a correlação do evento adverso a outra(s) causa(s), mas a correlação com a transfusão não pode ser descartada.
Inconclusiva	Quando a investigação já concluída não encontrou evidências (quadro clínico/laboratorial/ evolução e vínculo temporal) suficientes para confirmar ou descartar a correlação com a transfusão.
Descartada	Quando a investigação já concluída apresenta evidências (quadro clínico/laboratorial/evolução e vínculo temporal) que indicam claramente a correlação do evento adverso a outra(s) causa(s).

No Brasil, todas as suspeitas de reação transfusional devem ser notificadas (ficha de notificação de reação transfusional).<sup>9</sup>

### TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Não existe tratamento específico para a TRALI. Em casos suspeitos, a transfusão deve ser interrompida imediatamente e o serviço de hemoterapia comunicado, para que se determine a presença de anti-HLA e anti-HNA no plasma dos doadores e, assim, sejam impedidos de futuras doações.

O manejo de TRALI é suportivo: manutenção do equilíbrio hemodinâmico do paciente e medidas precoces de suporte ventilatório, como oxigenoterapia e ventilação mecânica, se necessário. A resolução do quadro de TRALI é rápida e ocorre entre 48 e 96 horas, considerando a evolução da hipoxemia. Devido à hipotensão, presente na maioria dos pacientes, não responder a infusão de líquidos, pode ser necessário o uso de vasopressores. Não é indicado o uso de corticosteróides. A TRALI não causa fibrose pulmonar relevante, assim como não determina qualquer outro dano estrutural ao parênquima pulmonar. Sendo assim, não há sequela tardia aparente.

A mortalidade devido à TRALI é de 5 a 10%, mas a mortalidade em 90 dias pode chegar a 47% em populações com comorbidades de alto risco.

## PREVENÇÃO

Diminuir o número de transfusões de hemocomponentes leva à redução da incidência de TRALI e deve ser considerada especialmente no caso de pacientes em cuidados críticos que possam necessitar de transfusão. Além disso, a aplicação sistemática dos protocolos pode diminuir transfusões desnecessárias e morbidades associadas.

O reconhecimento de anticorpos anti-HLA na unidade transfundida, associado à confirmação do antígeno correspondente no receptor, não tem utilidade para o manejo agudo da reação transfusional, porém tem implicações relacionadas ao doador. Os doadores identificados que foram implicados em casos prévios de TRALI, por terem maior risco de desencadear reações em outros receptores, devem ser descartados de novas doações, especialmente para o preparo de plasma ou plaquetas.<sup>10</sup>

Para aumentar a segurança do ato transfusional, o Reino Unido desqualificou, em 2004, mulheres múltiplas – doadoras que tiveram três ou mais gestações – da doação de plasma devido à maior possibilidade desse hemocomponente conter anticorpos leucocitários, sendo um fator de risco para TRALI. Com essa estratégia, houve importante redução da incidência de TRALI.<sup>7</sup> Além disso, o uso predominante de plasma de doadores do sexo masculino para a transfusão de plasma congelado e concentrado de plaquetas foi adotado pelo *Canadian Blood Service* em 2007 como prevenção à TRALI. Em 2009, iniciaram a coleta para aférese de plaquetas de doadores homens e mulheres sem histórico de gravidez.<sup>11</sup>

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

TRALI é uma síndrome complexa que, por sua morbimortalidade, é uma das complicações graves relacionadas ao ato transfusional imediato. A compreensão de epidemiologia e fisiopatologia pode ser útil no aprimoramento da abordagem dos pacientes transfundidos. A despeito do crescente conhecimento sobre essa síndrome, sua patogênese, tratamento e prevenção são pouco compreendidos e frequentemente controversos.

As melhores medidas, atualmente, para redução da morbimortalidade abordam a alta suspeição clínica e a intervenção precoce. Para que isso ocorra, é necessário o conhecimento da TRALI como um diagnóstico diferencial em pacientes que apresentem desconforto respiratório agudo durante ou imediatamente após o ato transfusional, logo a difusão do conhecimento e do manejo dessa síndrome clínica deve ser efetiva entre médicos e hemoterapeutas.

## REFERÊNCIAS

1. Kim J, Na S. Transfusion-related acute lung injury; clinical perspectives. *Korean J Anesthesiol.* 2015;68(2):101-5.
2. Brittingham TE. Immunologic studies on leukocytes. *Vox Sang.* 1957;2(4):242-8.
3. Blyatya PF, Custer B, Liu J, Mendrone-Junior A, Wright DJ, Leão SC, *et al.*; NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDSII), International Component. The impact of policies to restrict the use of plasma containing products and apheresis platelets from female donors to mitigate transfusion related acute lung injury (TRALI) in Brazil. *Transfus Apher Sci.* 2013;48(1):15-20.
4. AuBuchon JP. TRALI: reducing its risk while trying to understand its causes. *Transfusion.* 2014;54(12):3021-5.
5. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood.* 2005;105(6):2266-73.
6. Fabron A Jr, Lopes LB, Bordin JO. Transfusion-related acute lung injury. *J Bras Pneumol.* 2007;33(2):206-12.
7. Middelburg RA, van Stein D, Briët 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):2167-76.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Marco conceitual e operacional de hemovigilância: Guia Para Hemovigilância no Brasil. Brasília: Anvisa; 2015. [acesso 2017 Nov 21]. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/404938/guia\\_hemovigilancia15.pdf/495fd617-5156-447d-ad22-7211cddb8a7](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/404938/guia_hemovigilancia15.pdf/495fd617-5156-447d-ad22-7211cddb8a7)
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Aspectos Hemoterápicos Relacionados a Trali (Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão): Medidas Para Redução do Risco. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. [acesso 2017 Nov 21]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/aspectos\\_hemoterapicos\\_relacionados\\_trali.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/aspectos_hemoterapicos_relacionados_trali.pdf)
10. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Tratado de Hematologia. 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2013. p. 793-5.
11. Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, Busch MP, Norris PJ, Steele WR, *et al.* The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion.* 2009;49(9):1825-35.