

Artigo de Revisão

Lesão pulmonar aguda associada à transfusão*

Transfusion-related acute lung injury

Antonio Fabron Junior¹, Larissa Barbosa Lopes², José Orlando Bordin³

Resumo

Lesão pulmonar aguda associada à transfusão (*transfusion-related acute lung injury*, TRALI) é uma complicação clínica grave relacionada à transfusão de hemocomponentes que contêm plasma. Recentemente, TRALI foi considerada a principal causa de morte associada à transfusão nos Estados Unidos e Reino Unido. É manifestada tipicamente por dispnéia, hipoxemia, hipotensão, febre e edema pulmonar não cardiogênico, que ocorre durante ou dentro de 6 h, após completada a transfusão. Embora o exato mecanismo não tenha sido totalmente elucidado, postula-se que TRALI esteja associada à infusão de anticorpos contra antígenos leucocitários (classes I ou II ou aloantígenos específicos de neutrófilos) e a mediadores biologicamente ativos presentes em componentes celulares estocados. A maioria dos doadores implicados em casos da TRALI são mulheres multiparas. TRALI, além de ser pouco diagnosticada, pode ainda ser confundida com outras situações de insuficiência respiratória aguda. Um melhor conhecimento sobre TRALI pode ser crucial na prevenção e tratamento desta severa complicação transfusional.

Descritores: Transfusão de sangue; Insuficiência respiratória; Antígenos HLA.

Abstract

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is a serious clinical syndrome associated with the transfusion of plasma-containing blood components. Recently, TRALI has come to be recognized as the leading cause of transfusion-related death in the United States and United Kingdom. This complication typically presents as shortness of breath, hypoxemia, hypotension, fever and noncardiogenic pulmonary edema, all occurring during or within 6 h after transfusion. Although the mechanism of TRALI has not been fully elucidated, it has been associated with human leukocyte antigen antibodies (class I, class II or neutrophil alloantigens) and with biologically active mediators in stored cellular blood components. Most of the donors implicated in cases of TRALI are multiparous women. Rarely diagnosed, TRALI can be confused with other causes of acute respiratory failure. Greater knowledge regarding TRALI on the part of clinicians could be crucial in preventing and treating this severe complication of blood transfusion.

Keywords: Blood transfusion; Respiratory insufficiency; HLA antigens.

* Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

Estudo financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – Processo 05/55237-9).

1. Professor Doutor Assistente da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina de Marília – FAMEMA – São Paulo (SP) Brasil.

2. Biomédica e Bolsista de Mestrado (FAPESP – 06/52745-6) do Curso de Pós-Graduação em Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

3. Professor Titular da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Antonio Fabron Junior, Rua Lourival Freire, 240, CEP 17519-050, São Paulo, SP, Brasil.

Tel 55 14 3402-1866, Fax 55 14 3433-0348. E-mail: fabron@famema.br

Recebido para publicação, em 5/6/06. Aprovado, após revisão em, 12/6/06.

Introdução

A lesão pulmonar aguda associada à transfusão (*transfusion-related acute lung injury*, TRALI) foi reconhecida como entidade clínica em 1985.⁽¹⁾ Embora não haja consenso definitivo, a TRALI é considerada uma séria complicação relacionada à transfusão de hemocomponentes que contêm plasma. É caracterizada por insuficiência respiratória aguda, edema pulmonar bilateral e severa hipoxemia, sem comprometimento cardíaco, ocorrendo durante ou dentro de 6 h, após completada a transfusão.^(2,3)

Nos Estados Unidos e Reino Unido, a TRALI está entre as causas mais comuns de reações transfusionais, sendo considerada a maior causa de morbidade e mortalidade relacionada à transfusão nos últimos anos.⁽²⁻⁴⁾

A TRALI representa, na realidade, uma síndrome clínica e, embora muito se tenha aprendido, ainda é pouco entendida a sua patogênese, tratamento e prevenção.

Epidemiologia

A exata incidência da TRALI não é conhecida e é provável que seja pouco diagnosticada. Estima-se entre 0,014% e 0,08% por unidade de um hemocomponente alogênico transfundido ou entre 0,04% e 0,16% por paciente transfundido.^(3,5) A TRALI é uma complicação relativamente rara, ocorrendo na razão de 1 em 5000 unidades transfundidas e de 1 em 625 pacientes transfundidos. No entanto, a TRALI é considerada a maior causa de morbidade e mortalidade associada à transfusão por diversos programas de hemovigilância (Tabela 1).⁽²⁾

Como muitos clínicos e alguns hemoterapeutas não estão familiarizados com a síndrome, a TRALI deve estar sub-diagnosticada, podendo ainda ser confundida com outras situações de insuficiência respiratória aguda, tais como a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) e sobrecarga

circulatória relacionada à transfusão. Desta maneira, a prevalência da TRALI pode ser mais alta do que a estimada acima.^(2,5,6)

Embora os fatores de risco que contribuem para o desencadeamento da TRALI sejam desconhecidos, certas condições clínicas graves no momento da transfusão podem favorecer o desencadeamento desta síndrome. Entre os principais fatores podemos destacar as doenças hematológicas malignas e pacientes submetidos a cirurgias cardíacas.⁽⁵⁾ A TRALI pode ocorrer em todos os grupos de idade e é distribuída uniformemente entre homens e mulheres.

Todos os componentes sanguíneos que contêm plasma podem causar a TRALI. A maioria dos casos envolve o uso de sangue total, plasma fresco congelado, concentrado de hemácias, concentrado de plaquetas e granulócitos coletados por aférese. Plasma fresco congelado é o produto mais frequentemente implicado. A severidade clínica da TRALI não parece estar relacionada ao volume ou ao tipo do componente sanguíneo transfundido. Componentes sanguíneos estocados também estão implicados com o aumento da ocorrência da TRALI.⁽⁷⁾

Fisiopatologia

Embora o exato mecanismo patológico da TRALI não seja totalmente conhecido, nem exista consenso quanto à patogênese, existem crescentes evidências de que esta reação possa ser desencadeada por dois mecanismos distintos. A teoria tradicional propõe uma reação mediada imunologicamente através da ligação de anticorpos provenientes do doador contra antígenos leucocitários do receptor. Um mecanismo alternativo tem sido sugerido, implicando moléculas inflamatórias, predominantemente produtos lipídicos, oriundos da degradação celular acumulados durante a estocagem de produtos celulares sanguíneos, desencadeando a TRALI através de uma reação não imunológica.⁽⁸⁾

Tabela 1 – Lesão pulmonar aguda associada à transfusão em relatos de programas de hemovigilância⁽²⁾.

	Reino Unido	Alemanha	Dinamarca	França	Canadá (Quebec)
Período de tempo	1996–2003	1995–2002	1999–2002	1994–1998	2000–2003
Casos da TRALI	139	101	6	34	21
Efeitos adversos (%)	7	3	7	0,15	0,5
Mortalidade (%)	9 (24)*	NR	NR	20	9,5

*Incluindo possíveis mortes atribuídas à TRALI; e NR: não reportado; TRALI: *transfusion-related acute lung injury* (lesão pulmonar aguda associada à transfusão).

Na TRALI mediada imunologicamente, anticorpos do doador são infundidos passivamente durante a transfusão do hemocomponente.⁽⁹⁾ Esses anticorpos são direcionados contra antígenos específicos de neutrófilos humanos (*human neutrophil antigens*, HNAs) e/ou antígenos leucocitários humanos (*human leukocyte antigens*, HLAs)⁽²⁾ e estão presentes, em sua maioria, em componentes ricos em plasma, principalmente provenientes de doadoras multiparas (com 3 ou mais gestações), que são freqüentemente imunizadas contra antígenos leucocitários durante a gravidez.⁽³⁾ Em aproximadamente 6% dos casos da TRALI de etiologia imunológica, os anticorpos são provenientes do receptor.⁽²⁾

Uma vez presentes no receptor de hemocomponentes, os aloanticorpos (anti-HLA e/ou anti-HNA) ativam a cascata do complemento, resultando em ativação e seqüestramento de polimorfonucleares para a microcirculação pulmonar.^(5,9,10) Os anticorpos anti-leucocitários podem induzir também a uma resposta direta dos neutrófilos, mostrando que a ativação do complemento não é um pré-requisito para indução da TRALI.⁽⁴⁾

Os neutrófilos ativados, presentes na microcirculação pulmonar, geram uma resposta oxidativa e citotóxica através da liberação de espécies reativas de oxigênio e citocinas que causam dano celular endotelial e aumento da permeabilidade vascular. Desta maneira, ocorre profundo vazamento capilar de fluidos dentro dos alvéolos, resultando em edema e insuficiência pulmonar.^(4-6,9,10)

Embora a maioria considere que a TRALI seja desencadeada por um mecanismo imunológico, de 11 a 39% dos casos da TRALI, nenhum anticorpo contra antígenos leucocitários está presente nem no doador, nem no receptor, sugerindo um mecanismo não imunológico que possa desencadear tal reação. Neste mecanismo, a reação seria desencadeada pela infusão de lipídeos biologicamente ativos durante a transfusão de produtos sanguíneos estocados, geralmente em pacientes com complicações clínicas, tais como doenças hematológicas malignas e doenças cardíacas.⁽²⁾ Esses lipídeos são capazes de ativar granulócitos, desencadeando um processo oxidativo e lesão tecidual, resultando em edema e insuficiência pulmonar.⁽⁶⁾

Mais recentemente, tem sido sugerido que a TRALI seja causada por 2 eventos independentes. O primeiro deles teria relação com uma predisposição clínica do

paciente, tal como cirurgia, trauma e infecção severa, que levaria à produção de mediadores inflamatórios, ativando o endotélio pulmonar, resultando em seqüestramento de neutrófilos para o pulmão. O segundo evento envolveria a infusão de anticorpos específicos para neutrófilos aderidos ao pulmão ou a infusão de modificadores da resposta biológica, incluindo compostos lipofílicos, também capazes de ativar os neutrófilos aderidos.⁽⁹⁾ Uma vez ativados, os neutrófilos liberariam radicais reativos de oxigênio e enzimas tóxicas que lesariam as células endoteliais dos capilares pulmonares, seguidos de rompimento capilar e exsudação de fluidos e proteínas para dentro do alvéolo, resultando em edema pulmonar.⁽²⁾

Através de um modelo experimental, utilizando pulmões de rato (*ex-vivo*), alguns autores⁽⁴⁾ demonstraram que a TRALI induzida por anticorpos anti-leucocitários é dependente da densidade de antígenos específicos, não requerendo necessariamente propriedades leucoaglutinantes dos anticorpos ou a presença de proteínas do complemento. Desta maneira, a resposta celular direta mediada por anticorpos contribui para a patogênese da TRALI imunológica. Da mesma forma, a aplicação de lipopolissacarídeos e plasma ou lipídeos de sangue estocado em um modelo pulmonar de rato, levam à indução da TRALI mediado não imunologicamente. A ativação neutrofílica, portanto, leva à produção de espécies reativas de oxigênio, o que sugere ser um importante mecanismo patológico da TRALI e um processo central no dano endotelial e vazamento capilar.⁽⁴⁾

Apresentação clínica

A TRALI é representada por um conjunto de sintomas clínicos que geralmente se desenvolvem durante ou dentro de 6 h após a transfusão, com manifestação de febre (aumento na temperatura de > 1 °C), taquipnéia, cianose, dispnéia, hipoxemia aguda com pressão parcial de oxigênio no sangue arterial/fração inspirada de oxigênio < 300 mmHg e desaturação de oxigênio.^(2,6,9,11) O edema pulmonar bilateral pode ser acompanhado nas primeiras horas por exames radiológicos, com progressão do infiltrado alveolar e intersticial sem comprometimento cardiogênico (Figura 1).^(2,12) A resolução da TRALI ocorre, na maioria dos pacientes, dentro de 48 h, com exames radiológicos normais em 4 dias. No entanto, a hipoxemia e o infiltrado pulmonar podem persistir

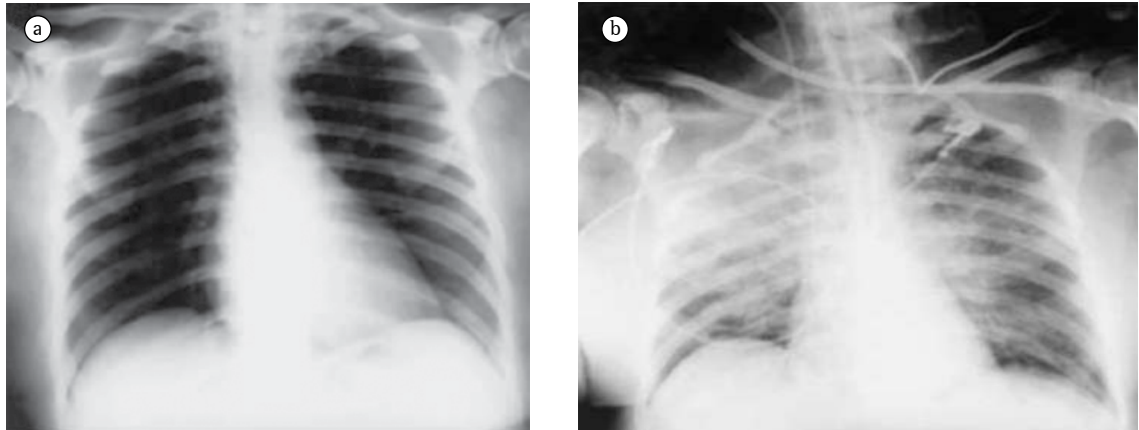


Figura 1 – Radiografia, antes e depois da transfusão de sangue, de um paciente com TRALI. Infiltrado pulmonar bilateral com edema de pulmão é um critério essencial para diagnóstico clínico da TRALI. Radiografias podem ser desiguais nas primeiras horas seguidas da transfusão, com progressão do infiltrado alveolar e intersticial presentes no pulmão inteiro. Resultados radiológicos tendem a ser mais específicos do que resultados de exames físicos. TRALI: *transfusion-related acute lung injury* (lesão pulmonar aguda associada à transfusão).

acima de 7 dias em alguns pacientes.^(2,6) A frequência desses e de outros sinais e sintomas também vistos em casos da TRALI são mostrados na Tabela 2.⁽¹³⁾

O diagnóstico da TRALI nem sempre é fácil de ser realizado, uma vez que a TRALI pode ser confundida clinicamente com a SARA que é induzida por outras causas além da transfusão.⁽²⁾ Autópsia pulmonar de pacientes com SARA tem demonstrado extensa infiltração leucocitária com edema pulmonar intraalveolar e intersticial. Além disso, estudos epidemiológicos de SARA têm demonstrado que a transfusão é a causa mais comum para a sua gênese, possibilitando a um bom número desses pacientes representar casos severos da TRALI.⁽⁹⁾

Segundo a última Conferência de Consenso sobre a TRALI⁽¹⁴⁾, o diagnóstico dessa reação é feito em

pacientes com ocorrência de angústia respiratória aguda durante ou dentro de 6 h da transfusão, sem sinal de sobrecarga circulatória, evidência de edema pulmonar bilateral e ausência de fatores de risco adicionais para a insuficiência pulmonar aguda. O critério para diagnóstico clínico da TRALI está resumido na Quadro 1. O diagnóstico diferencial de pacientes com insuficiência pulmonar aguda, não relacionada à TRALI, inclui sobrecarga circulatória associada à transfusão, edema cardiogênico, reações transfusionais alérgicas e anafiláticas e transfusão de componentes sanguíneos contaminados por bactérias.⁽²⁾

Embora a hipotensão tenha sido relatada em muitos pacientes em estudos clínicos da TRALI, não é um achado consistente e, geralmente, não é responsiva à infusão de fluidos endovenosos. Embora a maioria dos casos da TRALI relatada na literatura se refere à forma clássica e tida como severa, na realidade, a TRALI representa uma variação de severidade clínica e casos mais leves têm sido relatados,⁽¹²⁾ podendo também ocorrer formas atípicas da TRALI com o aparecimento tardio dos sintomas, após 48 h da transfusão.⁽²⁾

Diagnóstico laboratorial

Não existe um teste rápido ou conclusivo para o diagnóstico laboratorial da TRALI.⁽⁵⁾ O que existe, na realidade, é apenas um diagnóstico clínico que

Tabela 2 – Sintomas associados à lesão pulmonar aguda associada à transfusão⁽¹³⁾.

Sinais e Sintomas	Frequência
Dispnéia	Muito comum
Hipoxemia	Muito comum
Edema pulmonar bilateral	Muito comum
Febre (aumento de 1 °C a 2 °C)	Muito comum
Taquicardia	Comum
Hipotensão	Comum
Cianose	Comum
Hipertensão	Raro

TRALI: *transfusion-related acute lung injury* (lesão pulmonar aguda associada à transfusão).

Quadro 1 – Critérios para o diagnóstico clínico da lesão pulmonar aguda associada à transfusão⁽²⁾.

Definição da TRALI pelo <i>European Haemovigilance Network</i>
Insuficiência respiratória aguda
Infiltração pulmonar bilateral em radiografia
Ocorrência durante ou dentro de 6 h depois de completada a transfusão
Nenhuma evidência de sobrecarga circulatória associada à transfusão
Critérios para diagnóstico da TRALI segundo <i>Consensus Conference Committee in Toronto, 2004</i>
Hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ou saturação de oxigênio $< 90\%$ ou outras evidências clínicas)
Nova IRA e nenhum outro fator de risco para IRA presente, incluindo aspiração, trauma múltiplo, pneumonia, <i>bypass</i> cardiopulmonar, queimaduras, inalação tóxica, contusão pulmonar, pancreatite aguda, <i>overdose</i> por droga, afogamento, choque e sepse
Se um ou mais fatores de risco para IRA estão presentes, possível TRALI deveria ser diagnosticada

TRALI: *transfusion-related acute lung injury* (lesão pulmonar aguda associada à transfusão); $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial/fração inspirada de oxigênio; IRA: insuficiência respiratória aguda.

é sustentado por evidências laboratoriais.⁽¹⁰⁾ O diagnóstico laboratorial da TRALI deveria ser realizado sempre que houvesse evidência clínica da TRALI em um receptor de componentes sangüíneos. Informações a respeito do doador podem ser importantes para a identificação dos potenciais doadores implicados na reação, uma vez que doadoras multiparas e receptores de transfusões anteriores são de alto risco para o desenvolvimento de anticorpos contra antígenos de granulócitos e linfócitos.⁽¹⁰⁾

Recentemente, analisando plasma de doadoras do Hemocentro da Universidade Federal de São Paulo, através de testes imunoenzimáticos, observamos que 24% (28/118) delas apresentavam anticorpos anti-HLA.⁽¹⁵⁾

Amostras de todos os doadores implicados em um caso da TRALI deveriam ser testadas para a presença de aloanticorpos,⁽¹⁰⁾ iniciando-se geralmente pelos últimos produtos transfundidos. Atualmente, a pesquisa de aloanticorpos tem sido realizada utilizando-se amostras de soro ou plasma fresco, através de testes imunoenzimáticos, por citometria de fluxo ou imunofluorescência de linfócitos.⁽²⁾

A detecção de um ou mais aloanticorpos em amostras de doadores de hemocomponentes para um paciente implicado num caso da TRALI, sugere que a reação tenha sido mediada imunologicamente. No entanto, a identificação de todos os anticorpos anti-HLA e/ou neutrófilos específicos implicados em casos da TRALI, diagnosticada clinicamente, pode não ocorrer.⁽⁵⁾

O diagnóstico laboratorial definitivo da TRALI, mediada imunologicamente, acontece quando existe concordância entre os anticorpos detectados no doador com os antígenos de linfócitos

e/ou granulócitos do receptor (*crossmatch* positivo). Entretanto, no caso de não haver concordância (*crossmatch* negativo), a presença do aloanticorpo no soro do doador é considerada forte evidência de ter desencadeado a TRALI. Além disso, a não concordância não exclui o diagnóstico da TRALI, uma vez que esta reação pode acontecer por mecanismos não imunológicos.⁽²⁾

Os métodos diagnósticos citados acima, não são capazes de identificar a TRALI mediada não imunologicamente.⁽¹⁰⁾

Tratamento e evolução

Não existe um tratamento específico para a TRALI. Segundo consenso discutido em Fórum Internacional,⁽¹⁶⁾ o tratamento da TRALI baseia-se na manutenção do equilíbrio hemodinâmico do paciente e na necessidade de aplicação de suporte ventilatório o mais precocemente possível.^(5,16) Enquanto que, nos casos leves da TRALI, a melhora clínica é geralmente conseguida apenas com oferta de oxigênio nasal, nos casos mais graves, em aproximadamente em 70% dos pacientes é necessário intubação orotraqueal com ventilação mecânica. O uso de medicamentos vasopressores pode ser indicado para o tratamento da hipotensão. O uso de diuréticos permanece controverso e, como alguns pacientes beneficiam-se com a administração de fluidos, estes medicamentos não deveriam ser usados, pois podem ser prejudiciais.^(2,5) Assim como na insuficiência pulmonar aguda e SARA, na TRALI tratamento com corticosteróides, antiinflamatórios não esteroidais e surfactante, entre outros, não mostram nenhum benefício.^(5,9) A TRALI tem

geralmente um bom prognóstico, diferentemente da SARA. Muitos pacientes melhoram clinicamente dentro de 48 a 96 h do início da reação.^(5,10) Em 80% dos pacientes há resolução do infiltrado pulmonar entre 1 a 4 dias⁽⁵⁾; entretanto, numa minoria de pacientes, hipoxemia e infiltrado pulmonar podem persistir acima de 7 dias.⁽⁶⁾ A resolução da TRALI, freqüentemente, ocorre de maneira rápida, não deixando seqüelas a longo prazo.^(5,6) Apesar de possuir prognóstico favorável, a mortalidade da TRALI é estimada em 5 a 10% dos casos, o que é, ainda, considerada baixa quando comparada com SARA, com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 40 a 50% dos pacientes.^(5,6,10)

Medidas preventivas

Como a fisiopatologia e a etiologia da TRALI ainda não estão totalmente elucidadas e por não existir um teste diagnóstico rápido, não há recomendações claras para a prevenção de novos casos da TRALI.⁽²⁾ No entanto, a Associação Americana de Bancos de Sangue defende a desqualificação temporária dos doadores implicados em casos da TRALI até que testes para a detecção de anticorpos contra antígenos de alta freqüência sejam realizados. Como os doadores de componentes sangüíneos implicados na TRALI são geralmente mulheres multiparas, a exclusão dessas doadoras ou ainda, a utilização do plasma dessas doadoras apenas para fracionamento, tem sido sugerido. Entretanto, essa não seria uma medida razoável, principalmente porque provocaria uma diminuição substancial no número de doadores em alguns centros.^(2,3,5,9,17)

Recentemente, como forma de prevenir novos casos da TRALI, foi também sugerido: i) usar hemocomponentes que tenham sido desleucotizados antes da estocagem; ii) a lavagem do hemocomponente, visando a remoção de anticorpos, lipídeos e outros modificadores da resposta biológica da fração plasmática; e iii) o uso de produtos com menor tempo de estocagem, tais como o uso de concentrado de hemácias antes de 14 dias e concentrados de plaquetas antes de 2 dias, para evitar o efeito das substâncias que se acumulam durante a estocagem e que poderiam induzir a TRALI.^(9,14)

Conclusões

A TRALI é uma síndrome clínica complexa que, provavelmente, não represente uma entidade pato-

gênica simples. A exata definição e o diagnóstico da TRALI têm sido impossibilitados devido ao pouco entendimento dos mecanismos fisiopatológicos que envolvem esta reação.⁽⁵⁾

Em virtude da morbidade e mortalidade, a TRALI tornou-se uma das mais sérias complicações relacionadas à transfusão nos dias de hoje. Embora o conhecimento sobre a apresentação clínica e fisiopatologia tenha melhorado de modo significativo, muitas questões ainda estão sem respostas.⁽²⁾

A TRALI pode ser causada pela infusão passiva de anticorpos contra antígenos de leucócitos do receptor e por modificadores da resposta biológica em indivíduos suscetíveis. Este evento da fisiopatologia da TRALI, mediado por anticorpo, mostra-se razoável, mas não explica por que a TRALI pode ocorrer sem a infusão de anticorpos específicos dirigidos diretamente contra leucócitos do receptor e, por que esta reação não ocorre, mesmo quando existe um anticorpo infundido num paciente portador do antígeno específico. Portanto, a TRALI pode ser uma síndrome multifuncional causada por, no mínimo, dois eventos clínicos distintos.

Terapia de suporte é a mais recomendada para pacientes com a TRALI. A ventilação mecânica é freqüentemente solicitada, e a maioria dos casos tem boa evolução, sem deixar seqüelas.

Um melhor entendimento da epidemiologia e da fisiopatologia da TRALI, conseguido com mais informações e pesquisas sistemáticas, pode ser útil para a implementação de novas estratégias que visem assegurar aos pacientes que recebem transfusões, menor risco para o desenvolvimento desta complicação que pode ser fatal. Além disso, sem um claro entendimento da etiologia da TRALI, restrições aos doadores ou componentes doados podem ser medidas preventivas inapropriadas.

Referências

1. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 1985;25(6):573-7.
2. Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang*. 2005;89(1):1-10.
3. Sachs UJ, Kauschat D, Bein G. White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma. *Transfusion*. 2005;45(10):1628-31.
4. Sachs UJ, Hattar K, Weissmann N, Bohle RM, Weiss T, Sibelius U, et al. Antibody-induced neutrophil activation as a trigger for transfusion-related acute lung injury in an ex vivo rat lung model. *Blood*. 2005;107(3):1217-9.

5. Weibert KE, Blajchman MA. Transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol*. 2005;12(6):480-7.
6. Tsalis K, Ganidou M, Blouhos K, Vasiliadis K, Betsis D. Transfusion-related acute lung injury: a life-threatening transfusion reaction. *Med Sci Monit*. 2005;11(5):19-22.
7. Shander A, Popovsky MA. Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury. *Chest*. 2005;128(5 Suppl 2):598-604.
8. Gajic O, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury. *Mayo Clinic Proc*. 2005;80(6):766-70.
9. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005;105(6):2266-73.
10. Goldsmith WW, Pandharipande PP. Transfusion-related acute lung injury - does the anesthesiologist need to worry about this? *Clin Anesth*. 2005;17(5):366 -8.
11. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, et al. National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on TRALI. Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med*. 2005;33(4):721-6.
12. Popovsky MA, Haley NR. Further characterization of transfusion-related acute lung injury: demographics, clinical and laboratory features and morbidity. *Immunohematol*. 2000;16(4):157- 9.
13. Weibert KE, Blajchman MA. Transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev*. 2003;17(4):252-62.
14. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion*. 2004;44 (12):1774-89.
15. Lopes LB, Fukusawa JT, Fabron Jr A, Kuroda A, Bordin JO. Hemocomponentes obtidos de doadoras múltiplas brasileiras constituem um fator de risco para a indução de TRALI? [Abstract] *Rev Bras Hematol Hemoter* 2005;(Suppl 27):285.
16. Engelfriet CP, Reesink HW, Brand A, Palfi M, Popovsky MA, Martin-Vega C, et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Vox Sang*. 2001;81(4):269-83.
17. 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.