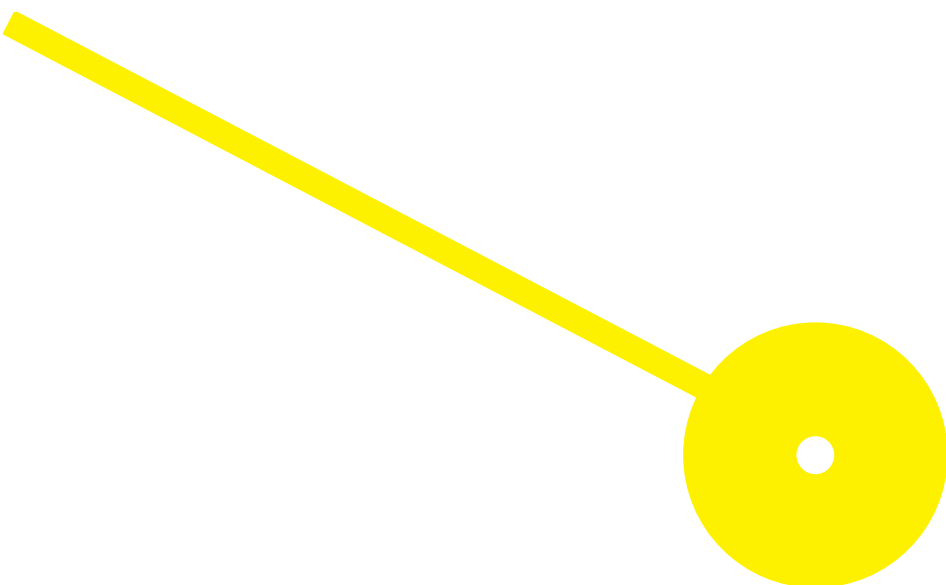




Estudo comparativo: A hemovigilância em Portugal e na Europa

Cláudia Isabel Ventura Silva

09/2023





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**

Estudo comparativo: A hemovigilância em Portugal e na Europa

Autor

Cláudia Isabel Ventura Silva

Orientadores

Prof. Doutor Jorge Manuel Condeço Ribeiro/Instituto Português do Sangue e Transplantação/
Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Prof. Doutora Sandra Marlene Mota/Centro de Investigação em Saúde e Ambiente (CISA),
Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Análises Clínicas e Saúde Pública – Ramo de Imunohemoterapia e Transplantação pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Jorge Manuel Condeço Ribeiro e Professora Doutora Sandra Marlene Mota, o meu sincero agradecimento, pela orientação e críticas no decorrer desta dissertação e por todos os contributos para a elaboração do trabalho.

Aos meus pais e ao meu irmão, por serem o meu grande pilar e por todo o apoio e motivação que deram neste meu percurso académico e por estarem presentes em todo os momentos. Também um agradecimento a toda a minha família pela força que me têm dado.

Ao Manuel, um agradecimento especial, por toda a paciência e apoio dado nestes últimos meses e que me tem incentivado a não desistir dos meus sonhos.

Finalmente, agradeço a todos os meus amigos que me acompanharam neste percurso académico e que sempre me deram força para continuar.

Resumo

Introdução: O termo “hemovigilância” foi usado pela primeira vez na França em 1991. Atualmente, a hemovigilância é definida como um conjunto de procedimentos que verificam toda a cadeia transfusional e que recolhe informação sobre as reações/efeitos indesejados, através das notificações elaboradas pelos profissionais de saúde aos respetivos sistemas de Hemovigilância.

Objetivo: Comparar a incidência das Reações Adversas em Recetores (RAR), em Portugal, Países Baixos, França e Reino Unido.

Metodologia: Realizou-se um estudo observacional descritivo transversal a partir de dados disponíveis nos relatórios de atividade transfusional e Hemovigilância de cada país em estudo, no ano de 2020.

Resultados: Foram avaliadas 11 402 RAR notificadas no ano 2020, nos países em estudo. As incidências das RAR distribuem-se de forma heterogénea consoante o país e a RAR, não havendo uma distribuição homogénea.

Discussão: A variação na incidência das RAR entre os Países, pode ser influenciada pelo: aumento da idade, a imunidade dos doentes, a exposição a antigénios externos aumentando a produção de anticorpos nos doentes. As repetidas transfusões de sangue também podem levar a um aumento gradual dos anticorpos. Estas diferenças também podem estar relacionadas com os diferentes tipos de população e/ou práticas transfusionais,

Conclusão: Os sistemas de hemovigilância são fundados com base nas mesmas diretivas europeias, mas existem diferenças entre eles, que deveriam ser ultrapassadas com a definição de regras e políticas obrigatórias

Palavras-chave: Hemovigilância; Segurança do sangue; transfusão de sangue; notificação de doença

Abstract

Introduction: The term "haemovigilance" was first used in France in 1991. Currently, haemovigilance is defined as a set of procedures that check the whole transfusion chain collecting information on undesired reactions/effects through the notifications made by health professionals to the respective haemovigilance systems.

Objective: To compare the incidence of Adverse Reactions in Recipients in Portugal, the Netherlands, France and the United Kingdom

Methodology: We conducted a cross-sectional descriptive observational study based on data available in the transfusion activity and haemovigilance reports of each country under study from the year 2020.

Results: The 11,402 RARs notified in 2020 were evaluated in the countries under study. The incidences of RARs are distributed heterogeneously depending on the country and the RAR, and there is no homogeneous distribution.

Discussion: The variation in the incidence of RAR among Countries, may be explained by increasing age, patient immunity, exposure to external antigens increasing antibody production in patients. Repeated blood transfusions may also lead to a gradual increase in antibodies. These differences may also be related to different population types and/or transfusion practices, i.e. transfusion of different blood components,.

Conclusion: Haemovigilance systems are based on the same European directives, but there are differences between them, which should be overcome by defining mandatory rules and policies.

Keywords: Haemovigilance; Blood safety; Blood transfusion; Disease notification

Siglas	ANSM	<i>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</i>
AST		Aspartato aminotransferase
BNP		Peptídeo natriurético cerebral
CE		Concentrado de Eritrócitos
CST		Componentes Sanguíneos Transfundidos
EFC		<i>Etablissement Français du Sang</i>
EHN		<i>European Haemovigilance Network</i>
HLA		Antigénios de leucócitos humanos
HNA		Antigénios de neutrófilos humanos
IHN		<i>International Haemovigilance Network</i>
IPS		Instituto Português do Sangue
IPST		Instituto Português do Sangue e Transplantação
ISBT		<i>International Society of Blood Transfusion</i>
LDH		Lactato desidrogenase
PAS		Solução Aditivada
PRACE		Programa de Reestruturação da Administração Central do Estado
RAR		Reações Adversas em Recetores
RHA		Reação Hemolítica Aguda
RT		Reação Transfusional
SARE		<i>Seious Adverse Reactons and Events</i>
SHOT		<i>Serious Hazards of Transfusion</i>
TACO		<i>Transfusion-associated circulatory overload</i>
TAD		<i>Transfusion associated dyspnea</i>
TRALI		<i>Transfusion-related acute lung injury</i>
TRIP		<i>Transfusion Reactions in Patients</i>

Índice

1.	Introdução.....	1
1.1.	A hemovigilância na Europa.....	2
1.2.	A Hemovigilância na França	3
1.3.	A hemovigilância no Reino Unido.....	4
1.4.	A hemovigilância nos Países Baixos	4
1.5.	A hemovigilância em Portugal.....	5
1.6.	Complicações/ Eventos adversos	6
1.6.1.	Complicações respiratórias da Transfusão.....	7
1.6.2.	Reação Alérgica.....	8
1.6.3.	Reação Febril não Hemolítica	9
1.6.4.	Infeção bacteriana.....	9
1.6.5.	Reação Transfusional Serológica Tardia.....	9
1.6.6.	Reação Transfusional Hipotensiva	10
1.6.7.	Reação Hemolítica Aguda.....	10
2.	Objetivos	11
3.	Material e Métodos	11
4.	Resultados	12
4.1.	Complicações Respiratórias da Transfusão.....	14
4.2.	Reação Febril não Hemolítica e Reação Alérgica	16
4.3.	Infeção bacteriana.....	17
4.4.	Reação Hemolítica Aguda.....	17
4.5.	Reação Transfusional Serologica Tardia/ Reação transfusional Hipotensiva	18
4.6.	Imputabilidade e Gravidade das RAR.....	19
4.7.	Componentes relacionados com RAR	21
5.	Discussão.....	24
6.	Conclusão.....	28
7.	Referências Bibliográficas.....	29

Índice de Figuras

Figura 1 – Componentes Sanguíneos Transfundidos em 2020.....	12
Figura 2 – Taxa de incidência de RAR, em 2020.....	13
Figura 3 – Distribuição relativa das RAR, em 2020.....	14
Figura 4 – Taxa de incidência de TRALI	15
Figura 5 – Taxa de incidência de TACO.....	15
Figura 6 – Taxa de incidência de TAD.....	15
Figura 7-Taxa de incidência de reação febril não Hemolítica.....	16
Figura 8 – Taxa de incidência de reação alérgica	16
Figura 9 – Taxa de Incidência da Infecção Bacteriana	17
Figura 10-Taxa de incidência de Reação Hemolítica.....	17
Figura 11-Taxa de incidência de RT Serológica Tardia	18
Figura 12 – Taxa de incidência de RT Hipotensiva	18

Índice de Tabelas

Tabela 1 –Exposição transfusional por 1000 habitantes.....	12
Tabela 2 – Tipo de reação e Imputabilidade por 100 000 CST.....	19
Tabela 3 – Tipo de reação e Gravidade por 100 000 CST	20
Tabela 4 – Tipo de componente vs Tipo de reação por 100 000 CST, Reino Unido.....	22
Tabela 5 – Tipo de componente vs Tipo de reação por 100 000 CST, Portugal	22
Tabela 6 – Tipo de componente vs Tipo de reação por 100 000 CST, França.....	22
Tabela 7 – Componentes associados às RAR por 100 000 CST, Países Baixos	23

1. Introdução

A hemovigilância é o conjunto de processos organizados de vigilância devidos a graves incidentes ou reações registadas em dadores ou recetores, bem como o acompanhamento epidemiológico de dadores(1)

As primeiras transfusões de sangue ocorreram no século XVII, nas quais se tentava transfundir humanos com sangue de animais como forma de tratamento para vários tipos de doenças. No século XVIII, o rei francês Luís XIV proibiu a transfusão de sangue animal em humanos, por ser considerado um procedimento de elevado risco. No século XIX, Henri Leacock e James Blundell foram pioneiros na transfusão de sangue humano, como uma terapia para perdas severas de sangue, contudo Blundell advertiu a comunidade para os elevados riscos que advinham desta terapia (2).

Karl Landsteiner nasceu em 14 de junho de 1868, na Áustria, investigador e professor ligado à serologia e imunologia. Karl descobriu a classificação ABO e o fator Rhesus, o que contribuiu para a sua consagração, com o Prémio Nobel de Fisiologia e Medicina, em 1930. Esta descoberta foi, crucial para a explicação dos acidentes graves ocorridos durante as tentativas de transfusão dos séculos anteriores já que na sua maioria ocorreram pelo desconhecimento dos grupos sanguíneos (3).

No século XX, com o conhecimento da classificação ABO e com a utilização de anticoagulantes a transfusão de sangue compatível tornou-se menos arriscada e uma terapia aceite também para indicações menos vitais. Embora se tenha percebido que a transfusão certamente não era isenta de riscos, faltavam dados sobre o risco real da transfusão de sangue (2,3).

No fim da década de 1980, a transmissão de infeções pelo sangue e a necessidade de uma maior consciencialização sobre a segurança transfusional deu origem a um trabalho pioneiro na hemovigilância, começando na França, em 1991, com a implantação do sistema de monitorização pelo Comité de Transfusão de Sangue, resultando, posteriormente, numa rede nacional de hemovigilância em 1994 (2).

Nas décadas de 1980 e 1990, houve um aumento de eventos adversos principalmente ligados à transfusão de eritrócitos incompatíveis (4).

De forma a prevenir eventos adversos na transfusão, um grupo de especialistas resolveu recolher e analisar dados para identificar os fatores comuns e poder evitá-los ou minimizá-los. Isto levou ao desenvolvimento de programas nacionais que tinham por objetivo identificar e

mitigar doenças transmitidas pela transfusão e reações adversas levando à formação dos dois primeiros programas de hemovigilância, na França e no Reino Unido. Outros países seguiram o exemplo e estabeleceram também os seus próprios programas de hemovigilância (4).

Mais tarde, em 1995, com o objetivo de melhorar a confiança do público no fornecimento seguro de sangue, o Conselho Europeu publicou uma resolução, na qual é referido como atividades a realizar a utilização de testes de rastreio eficazes, válidos e fiáveis e a criação de um sistema de hemovigilância (5).

1.1. A hemovigilância na Europa

A Rede Europeia de Hemovigilância (EHN, do inglês *European Haemovigilance Network*) foi criada em 1998 com o objetivo de aumentar a segurança transfusional a nível europeu e desenvolver e manter estruturas comuns no que diz respeito à segurança dos produtos sanguíneos na Europa. A EHN foi posteriormente expandida e renomeada como Rede Internacional de Hemovigilância (IHN, do inglês *International Haemovigilance Network*) em colaboração com a Sociedade Internacional de Transfusão de Sangue (ISBT, do inglês *International Society of Blood Transfusion*). Atualmente a IHN lidera uma colaboração mundial de 40 programas nacionais e regionais de hemovigilância (6).

O Conselho Europeu, na sua Resolução de 2 de junho de 1995 sobre segurança e autosuficiência de transfusões na comunidade(7) anteriormente referida, convidou a Comissão Europeia a apresentar propostas adequadas no âmbito do desenvolvimento de uma estratégia sobre "Segurança do Sangue e Suficiência: Uma Agenda para a Comunidade Europeia". Este Conselho, realizado em Adare, Irlanda, em setembro de 1996, resultou na aprovação da Resolução 96/C374/01 (8). Foram identificadas seis áreas de ação para a Comunidade Europeia, que deveriam ser avaliadas pela Comunidade sob proposta da Comissão Europeia. A Comissão Europeia (na altura a DG V/F/4 era responsável pelas questões de sangue no Emprego, Relações Laborais e Assuntos Sociais – Saúde Pública e segurança no trabalho: Doenças transmissíveis, raras e emergentes) emitiu a Recomendação 98/463/CEE do Conselho «sobre a adequação dos doadores de sangue e plasma e o rastreio do sangue doado na Comunidade Europeia», o que pode ser visto como um passo intermédio antes de passar à elaboração da diretiva, requerida pelo Tratado de Amesterdão de 1999 (8). Este Tratado no artigo 152.º, n.º 4, alínea a), convidou o Parlamento Europeu e o Conselho a adotar medidas que estabeleçam elevados padrões de qualidade e segurança dos órgãos e

substâncias de origem humana, sangue e derivados do sangue (9). Com base neste artigo, a Comissão Europeia apresentou em dezembro de 2000 uma proposta de Diretiva Europeia do Sangue que entrou no processo legislativo das Comunidades Europeias, que deu origem à diretiva 2000/38/CE (10) e no ano seguinte foi revogada e substituída pela Diretiva 2001/83/CE(11) (8,9).

A 8 de fevereiro de 2003, foi publicada no Jornal Oficial da União Europeia, a Diretiva 2002/98/CE(1) adotada em 27 de janeiro de 2003. A diretiva do Parlamento Europeu e do Conselho estabelece padrões de qualidade e segurança para colheita, teste, processamento, armazenamento e distribuição de sangue humano e componentes sanguíneos, e assim nasceu a alteração da Diretiva 2001/83/CE (1).

Em 2005, tendo em conta a anterior diretiva de 2002 foi publicada a diretiva 2005/61/CE(12) de 30 de setembro de 2005, que exige que a rastreabilidade de todos os componentes deve ser garantida desde a entrada nos serviços até à sua administração ou saída. A diretiva de 2005/61/CE obriga a notificação às autoridades competentes de toda a informação relevante acerca de reações adversas graves pertencentes aos níveis de imputabilidade 2 e 3 segundo a classificação da parte B do anexo I, bem como qualquer caso de transmissão de agentes infecciosos através de componentes sanguíneos. Segundo esta diretiva os Estados-Membros têm de apresentar à Comissão, até 30 de junho, um relatório anual sobre as notificações de reações e incidentes adversos graves relativos ao ano anterior (12).

1.2. A Hemovigilância na França

O termo “hemovigilância” foi usado pela primeira vez na França em 1991, e transformado em lei em 1993 obrigando a notificação de todos os eventos adversos em recetores. Essa estrutura legal incluía a exigência de rastrear cada unidade do dador ao recetor ou à sua inutilização (13).

Em 2000, foi criado o Estabelecimento Francês do sangue (EFS do Francês *Etablissement Français du Sang*), a única entidade pública francesa, que tem como missão garantir a autossuficiência de produtos sanguíneos em condições ideais de segurança e qualidade. A EFS é responsável por colher, processar e distribuir os produtos sanguíneos e os seus derivados, para mais de 1900 estabelecimentos de saúde (14).

A Agência nacional de segurança do medicamento e dos produtos de saúde (ANSM do Francês *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*) é o órgão nacional

responsável pela hemovigilância em França. A ANSM assegura a implementação da hemovigilância, define as suas orientações, lidera e coordena as ações dos vários intervenientes, e toma, quando necessário, as medidas adequadas para garantir a segurança das transfusões (15).

Segundo o Artigo R1221-49-2 do Código de Saúde Pública da França(16) qualquer profissional de saúde que identifique uma reação adversa ocorrida num recetor deve notificá-la de imediato ao sistema de hemovigilância (17).

1.3. A hemovigilância no Reino Unido

O *Serious Hazards of Transfusion* (SHOT), lançado em 1996, foi um dos primeiros sistemas de notificação de eventos adversos de transfusão a ser criado e estabelecido. O sistema é confidencial, conduzido profissionalmente e atualmente voluntário, embora fortemente endossado pela iniciativa *Better Blood Transfusion* dos *Chief Medical Officers* do Reino Unido. A direção estratégica é feita por um grupo multidisciplinar com ampla representação de *UK Royal Colleges* (equivalente português da Ordem dos Médicos) e órgãos profissionais e o financiamento é assegurado pelos serviços de transfusão de sangue do Reino Unido (18).

A legislação do Reino Unido requer a notificação de todas as reações adversas graves assim como todos os eventos adversos graves causados por falha no processo de gestão da qualidade no serviço de medicina transfusional, independentemente do componente ter sido transfundido. Os eventos adversos que ocorrem na área clínica, sem problemas de qualidade laboratorial, não são notificáveis pela UE, mas são notificáveis ao SHOT e constituem os maiores subgrupos de notificações SHOT (19).

1.4. A hemovigilância nos Países Baixos

Em 1998, foi fundado a fundação *Sanquin* através da fusão dos bancos de sangue holandeses e o Laboratório Central do Serviço de Transfusão de Sangue da Cruz Vermelha Holandesa. A *Sanquin*, com base na Lei de Fornecimento de Sangue, é a única organização nos Países Baixos autorizada a fornecer e a gerir a necessidade de sangue e produtos sanguíneos (20).

O sistema de Hemovigilância dos Países Baixos, *Transfusion Reactions in Patients* (TRIP), iniciou as notificações em 2002, publicando anualmente o seu relatório (19).

A notificação de reações transfusionais, erros e incidentes no TRIP é voluntária, mas é considerada uma norma profissional. A notificação é anónima quanto aos doentes e aos

médicos responsáveis pela notificação. No âmbito da notificação obrigatória sob a diretiva europeia 2002/98/CE (1) e a diretiva 2005/61/CE (12), o TRIP analisa e fornece uma visão geral e anual de reações adversas graves (grau 2 ou superior) e eventos envolvendo componentes sanguíneos para a Comissão em nome da Inspeção da Saúde (*Inspectie voor de gezondheidszorg, IGZ*). O relator pode disponibilizar diretamente um relatório ao IGZ e/ou à organização de fornecimento de sangue, *Sanquin*, através do sistema de relatórios digitais, o TRIP (21).

1.5. A hemovigilância em Portugal

Em 1958, através do Decreto-Lei n.º 41 498 (22), de 2 de janeiro, é criada a primeira estrutura orgânica responsável pelo exercício da Medicina Transfusional, designada por Instituto Nacional de Sangue (23) em Portugal.

Em 1981, são criados oficialmente os Serviços de Transusão dos hospitais independentes. No ano de 1989 foi aprovada a Lei n.º. 25/89, de 2 de agosto, da Assembleia da República que criou o Instituto Português do Sangue, que veio substituir a estrutura do Instituto Nacional de Sangue, dando assim origem aos três Centros Regionais de Sangue. O Instituto Português do Sangue (IPS), que surgiu em 1990, consiste num organismo central que planeia, coordena, orienta e fiscaliza, a nível nacional, todos os serviços privados e públicos, as atividades relacionadas com a promoção, colheita de sangue, preparação, controlo de qualidade, conservação, distribuição e transfusão de sangue (24).

É definida a Rede Nacional de Transusão de Sangue, composta pelo IPS, os serviços de transfusão dos hospitais, o Instituto Português de Oncologia e as unidades de saúde militares. Com este modelo organizacional definido, Portugal inicia cedo a sua convergência para a Europa (24).

Em 2006, com base no Programa de Reestruturação da Administração Central do Estado (PRACE) e nos objetivos do Programa do Governo para a modernização administrativa e a melhoria da qualidade dos serviços públicos, com ganhos de eficiência, concretizando o esforço de racionalização estrutural, foi publicado o Decreto-Lei n.º 212/2006 de 27 de outubro (25), que aprovou a Lei Orgânica do Ministério da Saúde. Neste decreto foram definidos os modelos organizacionais dos serviços públicos. No ano seguinte, o Decreto-Lei n.º 270/2007 de 26 de julho (26) aprovou a lei Orgânica do Instituto Português do Sangue, IP a sua missão e atribuições. Este Decreto-Lei, define pela primeira vez a missão e atribuições,

cabendo ao IPS assegurar o funcionamento do Sistema Nacional de Hemovigilância em articulação com as entidades nacionais e internacionais competentes (27). O IPS detinha competências normativas e de coordenação do setor e os Centros Regionais de Sangue competências operacionais de colheita, processamento, distribuição e supervisão técnica. Os Serviços de Imunohemoterapia Hospitalar tinham como responsabilidade, para além da colheita e processamento, terminar a cadeia transfusional (23).

Em 2012, o IPS acolheu os Centros de Histocompatibilidade e absorveu as atribuições operacionais das colheitas, da transplantação e da investigação científica nos domínios do sangue e da transplantação passando a designar-se Instituto Português do Sangue e da Transplantação (IPST) (28).

Em Portugal, conforme o Decreto-Lei n.º 185/2015, artigo 16º(29), os serviços de sangue devem notificar o IPST, assim que tomem conhecimento, de todos os incidentes adversos graves, nomeadamente incidentes relativos à colheita, análise, processamento, armazenamento e distribuição de sangue e componentes, que possam ter influência na sua qualidade e segurança (30).

O IPST (assim como todos os Estados Membros da União Europeia) deve apresentar à Comissão Europeia, até 30 de junho, um relatório anual sobre as notificações das reações e incidentes adversos graves relativos ao ano anterior (31).

1.6. Complicações/ Eventos adversos

Como em qualquer atividade na prestação de Cuidados de Saúde a transfusão de componentes sanguíneos pode levar à ocorrência de um evento adverso. Este evento é caracterizado por uma ocorrência indesejável e não pretendida antes, durante ou após a transfusão de componentes sanguíneos a qual pode estar relacionada com a administração destes componentes. Pode ser o resultado de um erro ou de um incidente e pode ou não resultar numa reação num recetor (32). Um incidente ocorre quando um doente é transfundido com um componente sanguíneo que não preenche todos os requisitos para uma transfusão adequada. Compreende assim os erros transfusionais e desvios aos procedimentos de operação padronizados ou às políticas do hospital levando a transfusões erradas. Pode ou não dar origem a uma reação adversa (32).

Uma reação adversa é uma resposta indesejável ou efeito num doente, associado temporalmente com a administração de componentes sanguíneos. Pode ser o resultado de um incidente ou da interação entre um recetor e o sangue, um produto biologicamente ativo” (32). As reações adversas são classificadas como reações transfusionais hemolíticas, em que os sintomas e sinais clínicos e laboratoriais de aumento da destruição celular são produzidos pela transfusão, e reações transfusionais não hemolíticas. As reações transfusionais hemolíticas dividem-se em reação hemolítica aguda ou tardia. As reações transfusionais não hemolíticas englobam: A sobregarva volémica associada à transfusão (TACO – *Transfusion-associated circulatory overload*), a lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI – *Transfusion-related acute lung injury*), a dispneia associada à transfusão (TAD – *Transfusion associated dyspnea*) reação alérgica, reação febril não hemolítica, infeção bacteriana e reação transfusional hipotensiva (32).

As reações adversas são classificadas quanto à gravidade e imputabilidade. A atribuição da gravidade é padronizada através da escala que classifica a gravidade em Graus de 1 a 4 (reação não grave, grave, ameaça vital e morte, respetivamente. (Ver anexo II) (32).

A imputabilidade é a probabilidade de uma reação adversa grave num recetor poder ser atribuída ao sangue ou ao componente sanguíneo transfundido e classifica-se também nos seguintes níveis: demonstrada, provável/previsível, possível, improvável/excluída (Ver anexo I) (12)

1.6.1. Complicações respiratórias da Transfusão

A designação de complicações respiratórias da transfusão abrange a sobrecarga volémica associada à transfusão, a lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão e a Dispneia associada à transfusão. Estas complicações são causas importantes de morbilidade e mortalidade (33).

A TACO é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade relacionadas com a transfusão, resultando num edema pulmonar hidrostático após transfusão (34). A fisiopatologia da TACO inicia-se na sobrecarga de volume e do aumento da pressão arterial hidrostática, levando ao extravasamento de líquido para o espaço alveolar. Os sinais e sintomas clínicos incluem dispneia, ortopneia, taquicardia, hipertensão e elevação da pressão venosa central, que pode evoluir para edema pulmonar (35). A TACO é atualmente pouco reconhecida, por ser difícil de diagnosticar devido à falta de sinais e sintomas. Contudo, os

biomarcadores têm potencial para diagnosticar a TACO de forma mais objetiva e diferenciá-la de síndromes respiratórias com apresentações semelhantes (36).

A TRALI é causada por danos na vasculatura pulmonar provocados por neutrófilos mediados por antígenos de neutrófilos humanos (HNA) ou antígenos de leucócitos humanos (HLA) no sangue do dador que se ligam a antígenos de um recetor. O armazenamento de produtos sanguíneos pode acumular mediadores pró-inflamatórios que também podem causar TRALI. Uma radiografia de tórax mostrará infiltrados pulmonares bilaterais. As características clínicas da TRALI incluem dispneia aguda, hipoxemia, febre, hipotensão, taquicardia, leucopenia, trombocitopenia e pressão normal de oclusão da artéria pulmonar devido a edema pulmonar não cardiogénico (37).

A TACO deve ser discriminada da TRALI por pressão venosa jugular alta, pressão arterial pulmonar >18mmHg, hipertensão, níveis de peptídeo natriurético cerebral (BNP) (>1200pg/ml) e resposta a diuréticos (36). Esta discriminação entre TACO e TRALI é especialmente importante uma vez que são similarmente caracterizadas por edema pulmonar e desconforto respiratório, no entanto têm fisiopatologias subjacentes distintas. A TACO é causada pelo aumento da pressão pulmonar hidrostática, e a TRALI ocorre por vias imunológicas nas quais a pré-ativação e a ativação de neutrófilos nos pulmões resultam em aumento da permeabilidade vascular (38).

A TAD é descrita como desconforto respiratório num período de 24 h após a transfusão que não respeita os critérios de TRALI, TACO ou reação alérgica. O desconforto respiratório deve ser a característica clínica mais proeminente e não deve ser explicado pela condição subjacente do paciente ou por qualquer outra causa conhecida (39).

A IHN em 2018 , reviu a definição de TACO e criou um quadro comparativo das reações transfusionais adversas com características respiratórias (ver anexoIII) (40).

1.6.2.Reação Alérgica

A reação alérgica pode manifestar-se somente com sinais e sintomas mucocutâneos: *Rash*, edema dos lábios, língua e úvula, urticária, prurido, eritema e edema periorbitário, angioedema localizado e edema conjuntival. Normalmente ocorrendo durante ou até 4 horas após a transfusão. Não apresenta nenhum risco imediato para a vida do doente e responde rapidamente a tratamento com anti-histamínicos ou medicação esteróide. Este tipo de reação é uma reação alérgica *minor* em muitos sistemas de hemovigilância (32).

Uma reação alérgica pode também envolver os sistemas respiratório e/ou cardiovascular e apresentar-se como uma reação anafilática. Há anafilaxia quando, além dos sistemas mucocutâneos, há compromisso das vias aéreas ou hipotensão grave exigindo tratamento com vasopressores. Os sinais e sintomas respiratórios podem ser laríngeos (aperto na garganta, disfagia, disfonia, rouquidão, estridor) ou pulmonares (dispneia, tosse, sibilos / broncoespasmo, hipoxemia). Este tipo de reação ocorre geralmente durante ou depois da transfusão. Para efeito de classificação este tipo de reação alérgica deve ser classificado dependendo do curso e do resultado da reação em 2 (grave), 3 (com risco de vida) ou 4 (morte). Uma reação alérgica resulta classicamente da interação de um alérgeno e anticorpos preexistentes (32).

1.6.3. Reação Febril não Hemolítica

A reação febril não hemolítica caracterize-se por febre igual ou superior a 38°C oral e uma subida igual ou superior a 1°C a partir do valor pré-transfusional e presença de arrepios e/ou tremores. Algumas reações podem ser acompanhadas de cefaleia e náusea ocorrendo durante ou até 4 horas após a transfusão. A reação febril não hemolítica pode apresentar-se na ausência de febre se ocorrer tremores ou arrepios sem febre (41).

Para as comparações internacionais somente os casos mais severos de reação febril devem ser notificados, isto é, quando a febre é igual ou superior a 39°C oral ou equivalente e ocorre uma subida igual ou superior a 2°C do nível pré-transfusional com arrepios e/ou tremores (41).

1.6.4. Infecção bacteriana

A infecção bacteriana pode provocar uma sepsis no receptor do componente sanguíneo. Os sintomas geralmente ocorrem dentro de 24 horas após a transfusão. Para diagnosticar com segurança a reação transfusional séptica, o doente e o produto sanguíneo implicado devem ter o mesmo microrganismo isolado. Uma reação presumida pode ser diagnosticada se ocorrer crescimento apenas no produto transfundido (42).

1.6.5. Reação Transfusional Serológica Tardia

Uma reação transfusional serológica tardia ocorre, quando após uma transfusão, se demonstra a existência de anticorpos anti-eritrocitários clinicamente significativos, que não

existiam previamente (tanto quanto se pode saber), sem sinais clínicos ou laboratoriais de hemólise. Esta designação é sinónima de aloimunização (32).

1.6.6.Reação Transfusional Hipotensiva

A reação transfusional hipotensiva é caracterizada por hipotensão com uma queda na pressão arterial sistólica e / ou diastólica superior a 30 mm Hg ocorrendo durante ou até uma hora após o término da transfusão. A maioria das reações ocorre muito rapidamente, após o início da transfusão, numa questão de minutos. Neste tipo de reações deve-se interromper rapidamente a transfusão e iniciar o tratamento de suporte. Outros sintomas como rubor facial, dispneia ou câibras abdominais podem ocorrer, mas a hipotensão é geralmente a única manifestação. Todas as outras categorias de reações adversas que se apresentam com hipotensão devem ser excluídas, conjuntamente com as condições subjacentes que possam explicar a hipotensão (32).

1.6.7.Reação Hemolítica Aguda

Uma Reação Hemolítica Aguda (RHA) inicia-se nas primeiras 24 horas após uma transfusão. Os sinais comuns da RHA são: febre, diarreia, arrepios / tremores, hipotensão, eritema facial, palidez, dor torácica, icterícia, dor abdominal, oligoanúria, dor lombar /flancos, hemorragias difusas, náusea/vômito e urina escura. Os dados laboratoriais comuns são: hemoglobinemia, hiperbilirubinemia não conjugada, hemoglobinúria, níveis elevados de lactato desidrogenase (LDH) e aspartato aminotransferase (AST), diminuição de haptoglobina sérica e níveis diminuídos de hemoglobina. Nem todos as características clínicas e laboratoriais estão presentes em todos os casos de RHA (32).

A RHA pode também ser devida a auto-anticorpos eritrocitários no recetor ou a fatores não imunohematológicos tais como fatores mecânicos que induzem a hemólise (mau funcionamento de uma bomba perfusora, aquecedor de sangue, uso de soluções hipotónicas, entre outra causas (32).

2. Objetivos

O objetivo deste estudo é comparar em 4 sistemas de Hemovigilância (Sistema Português de Hemovigilância, SHOT, TRIP, Système National d'Hémovigilance France) a incidência das reações adversa em recetores e a incidência dos diferentes tipos de Reações Adversas em Recetores (RAR) associadas aos componentes sanguíneos.

3. Material e Métodos

Foi realizado um estudo observacional descritivo transversal a partir de dados publicados pelas agências responsáveis pelos sistemas de hemovigilância de referentes ao ano de 2020:

- os dados referentes a Portugal foram retirados do Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2020,
- os dados referentes ao Reino Unido foram recolhidos do *annual SHOT report 2020*,
- os dados dos Países Baixos foram retirados do *TRIP rapport 2020 hemovigilatie* e
- os dados da França foram recolhidos do *18^{ème} rapport national d'hémovigilance 2020*.(13,33,43,44)

Sendo os dados recolhidos dos relatórios anuais de hemovigilância de cada país expressos em número absoluto, foi necessário padronizá-los em taxas de forma a ser possível a comparação entre países. Assim foi calculado a taxa de RAR por 100 000 Componentes Sanguíneos Transfundidos (CST).

O tratamento e análise dos dados foi realizado com recurso ao *software Microsoft Excel®* Os resultados foram apresentados sob a forma de tabela ou gráfico.

4. Resultados

A França foi o país com mais componentes sanguíneos administrados no ano de 2020 (n=2 806 774), seguindo-se o Reino Unido (n=2 074 517), os Países Baixos (n=454 959) e por último Portugal (n=332 056), conforme apresentado na Figura 1.

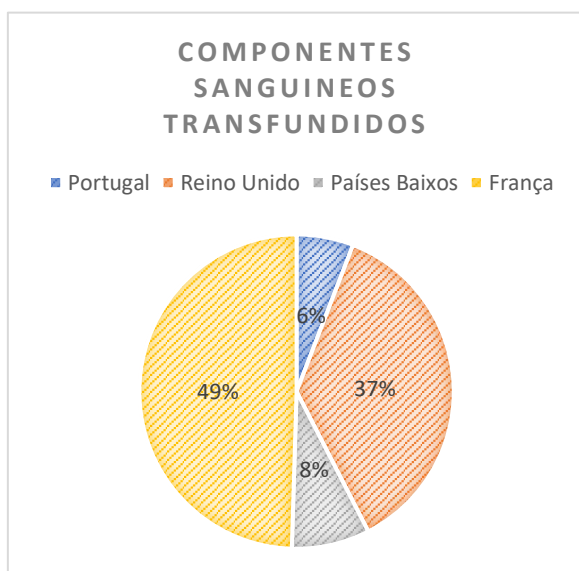


Figura 1 – Componentes Sanguíneos Transfundidos em 2020

Quando avaliada a exposição transfusional por habitante consta-se que a França apresenta uma maior exposição transfusional, Portugal e o Reino Unido apresenta valores muito próximos e o país que apresenta uma menor exposição transfusional é os Países Baixos, como podemos verificar na Tabela 1.

Tabela 1 –Exposição transfusional por 1000 habitantes

Exposição transfusional por habitantes	
Portugal	32,24
Reino Unido	30,81
Países Baixos	26,09
França	41,43

Relativamente ao número de notificações de reações adversas em recetores, no ano 2020, foram notificadas:

- 8 556 reações adversas em França,
- 567 reações adversas no Reino Unido;
- 1 984 reações adversas nos Países Baixos;
- 295 reações adversas em Portugal.

Estes dados analisados com base na taxa de RAR por 100 000 CST (Figura 2) mostram uma maior taxa de RAR nos Países Baixos e uma das menores em Portugal.

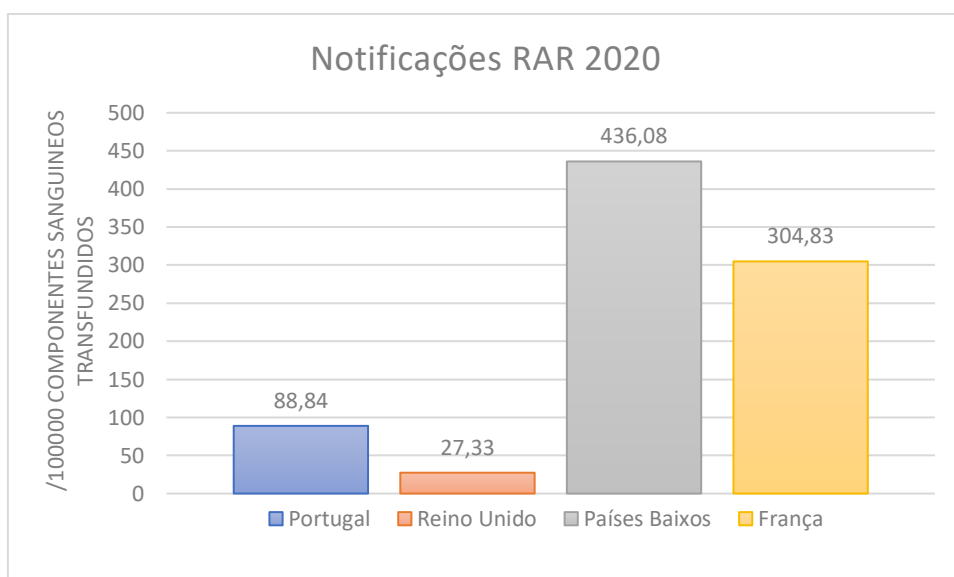


Figura 2 – Taxa de incidência de RAR, em 2020

A nível da distribuição das RAR por país verifica-se que Portugal e o Reino Unido apresentam uma maior percentagem de reações febris não hemolíticas (48,14% e 29,28% respetivamente). No caso dos Países Baixos e da França as notificações são maioritariamente reações transfusionais serológicas tardias como podemos contactar na figura 3.

Na figura 3, não foram consideradas as outras reações adversas, apenas foram consideradas as reações em estudo.

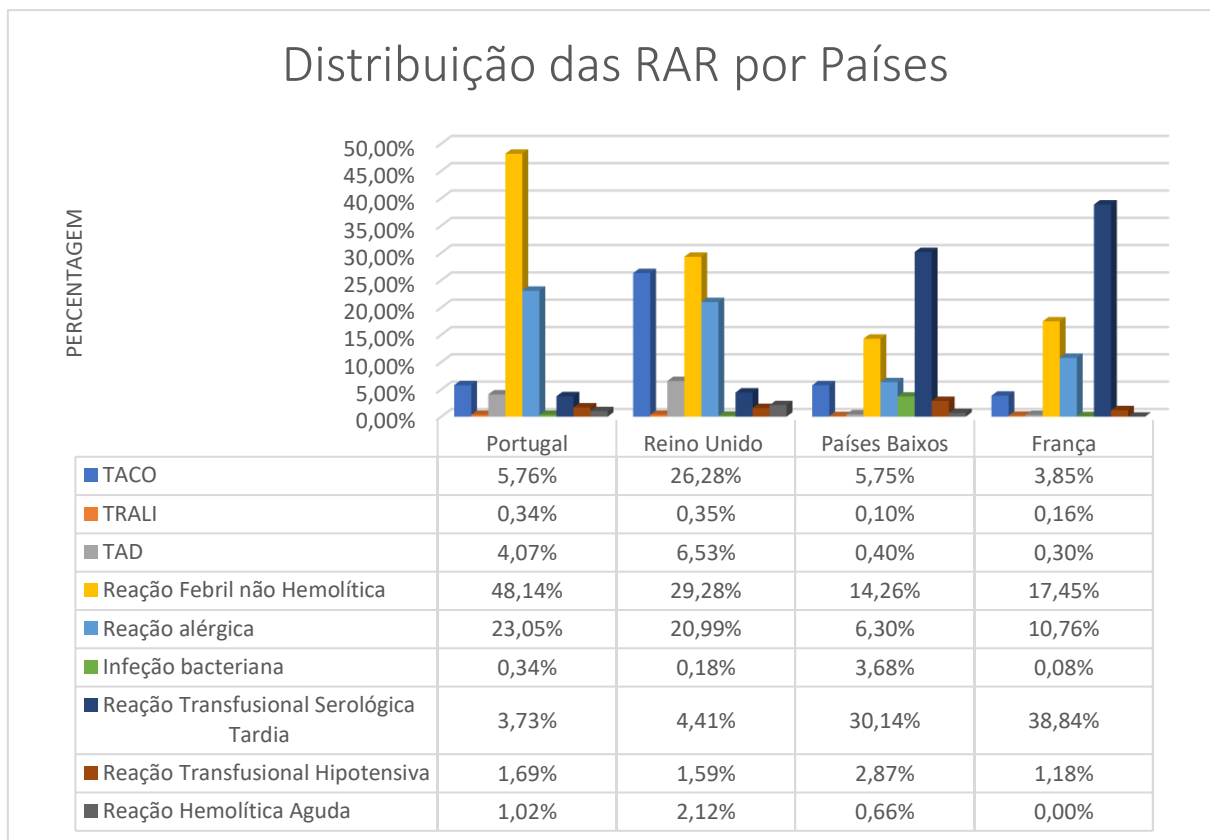


Figura 3 – Distribuição relativa das RAR, em 2020

4.1. Complicações Respiratórias da Transusão

As complicações respiratórias associadas à transfusão são apresentadas na figura 4, 5 e 6.

Em relação ao TRALI os números apresentados em todos os países são bastante baixos, a probabilidade de ocorrência é inferior a um doente por 100 000 unidades transfundidas.

A TACO apresenta algumas variações entre os países, Portugal, Reino Unido e França têm uma taxa com algumas variações, mas bastante aproximadas, enquanto os Países Baixos apresentam uma taxa elevada, sendo que ocorrem 25 TACO por cada 100 000 CST.

Relativamente à dispneia associada à transfusão, Portugal apresenta a taxa mais elevada (3,61/100 000 CST). O Reino Unido e os Países Baixos não apresentam uma grande variação.

Na França a ocorrência de TAD é inferior a um doente por 100 000 CST, sendo o país com a taxa mais baixa.

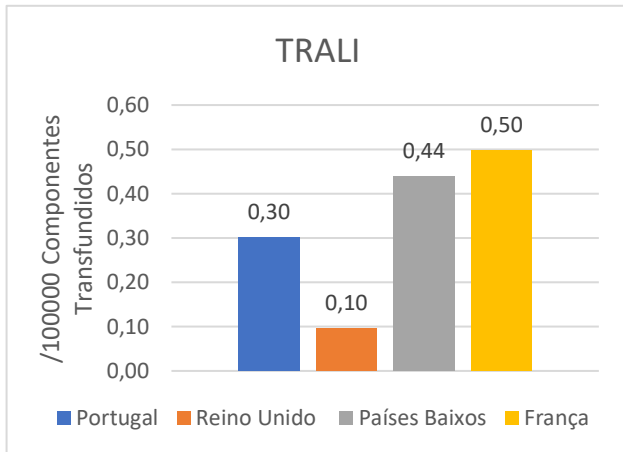


Figura 4 – Taxa de incidência de TRALI

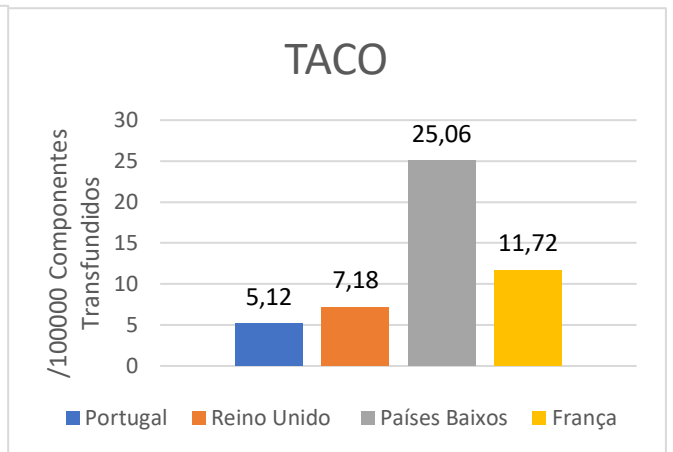


Figura 5 – Taxa de incidência de TACO

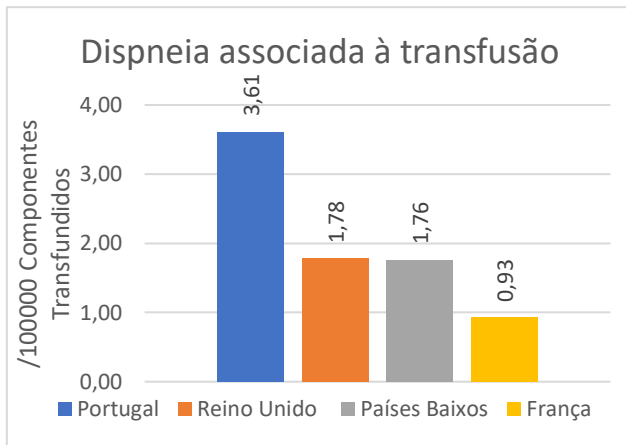


Figura 6 – Taxa de incidência de TAD

4.2. Reação Febril não Hemolítica e Reação Alérgica

Os resultados da reação febril não hemolítica apresentados na Figura 7, mostram uma heterogeneidade em todos os países com exceção do Reino Unido que apresenta valores muito baixos, em cada 100 000 CST ocorrem 8 reações febris não hemolíticas, enquanto nos Países Baixos ocorrem 62 reações.

Relativamente às notificações de reações alérgicas reportadas nos países estudados verifica-se que o país que apresenta maior taxa é a França. Na França ocorrem cerca de 33 reações alérgicas -

por cada 100 000 CST, enquanto no Reino Unido, a incidência é bastante mais baixa, cerca de 6 reações por cada 100 000 unidades transfundidas.

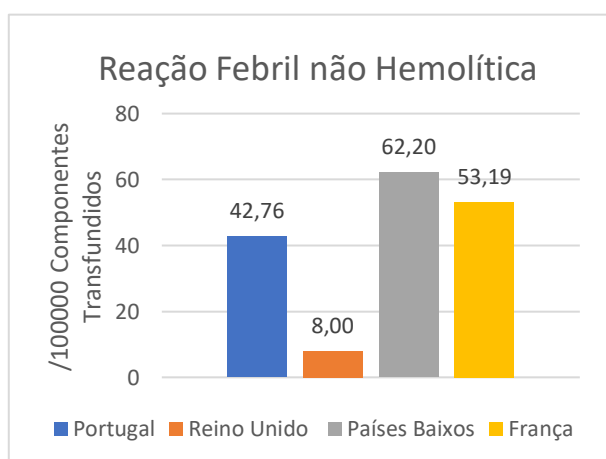


Figura 7-Taxa de incidência de reação febril não Hemolítica

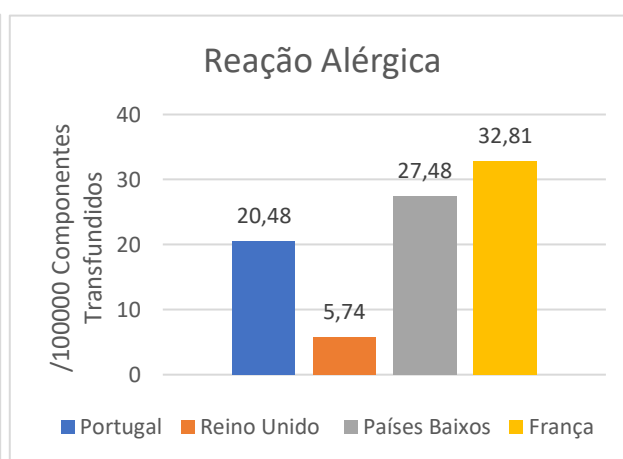


Figura 8 - Taxa de incidência de reação alérgica

4.3. Infeção bacteriana

Quanto à análise das notificações relativas a infeção bacteriana, é possível verificar na Figura 9 que existe uma grande diferença entre os Países Baixos e os restantes países. Em Portugal, Reino Unido e França a probabilidade de ocorrer uma infeção bacteriana é inferior a um doente por 100 000 CST, enquanto nos Países Baixos a probabilidade é muito superior (16,05/100 000 CST)

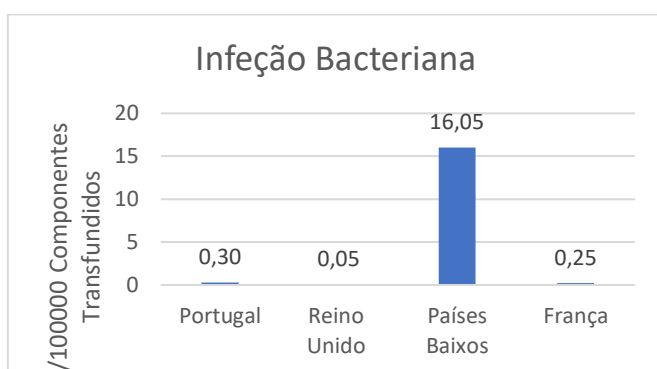


Figura 9 – Taxa de Incidência da Infeção Bacteriana

4.4. Reação Hemolítica Aguda

Em relação à taxa de incidência da RHA, o relatório de hemovigilância francês não apresenta dados relativos a esta reação adversa. Dos restantes países, pode-se observar na figura 10 que os Países Baixos têm uma elevada taxa (2,86) comparativamente com Portugal e o Reino Unido, que apresentam uma incidência semelhante.

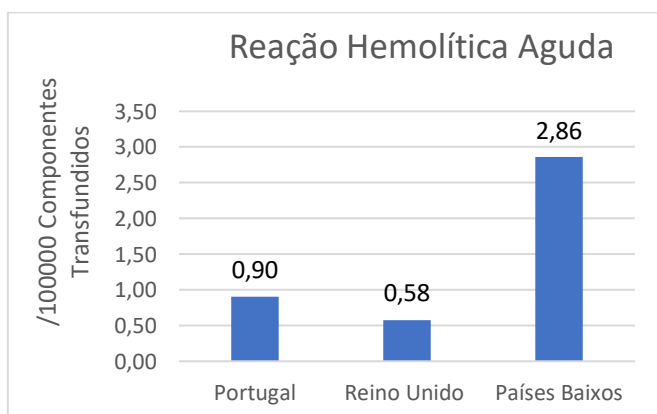


Figura 10 – Taxa de incidência de Reação Hemolítica

4.5. Reação Transfusional Serologica Tardia/ Reação transfusional Hipotensiva

Nas Figuras 11 e 12, relativas à taxa de notificação de Reações Serológicas Tardias e Reações Transfusionais Hipotensivas pode-se afirmar que os países que apresentam ambas as taxas mais elevadas são os Países Baixos e a França. Portugal e o Reino Unido apresentam uma baixa taxa para ambas as reações transfusionais.

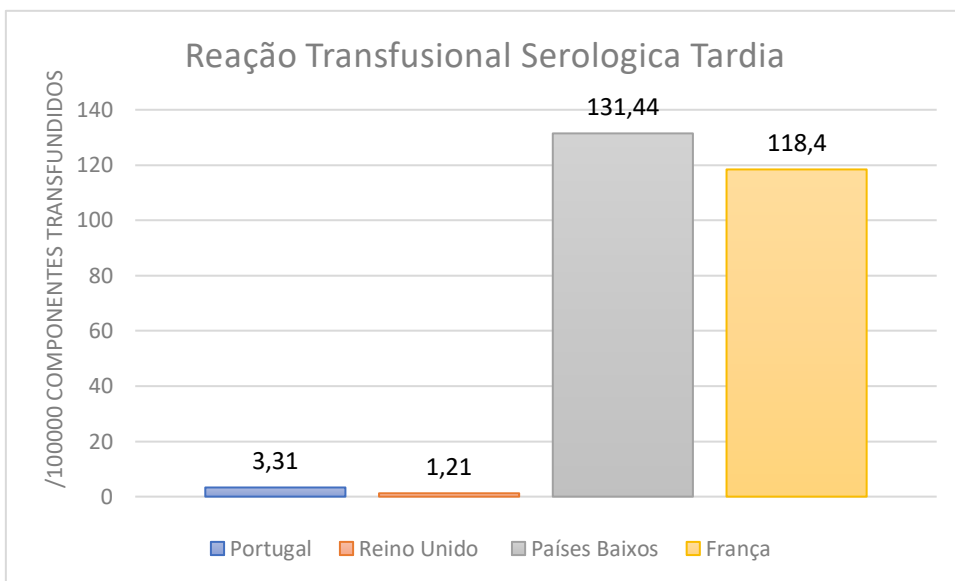


Figura 11-Taxa de incidência de RT Serológica Tardia

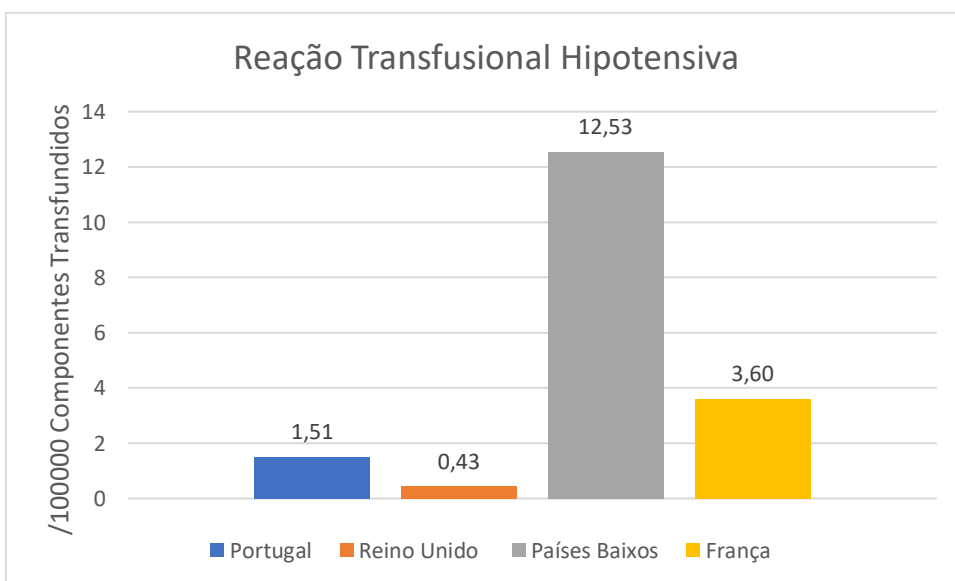


Figura 12 - Taxa de incidência de RT Hipotensiva

4.6. Imputabilidade e Gravidade das RAR

A comparação do tipo de reação e imputabilidade só é possível entre Portugal e França, os restantes relatórios de hemovigilância não apresentam dados sobre este tema. Pela observação da Tabela 2 podemos concluir que a taxa de imputabilidade por tipo de reação não difere muito entre Portugal e França, à exceção das RT Serológicas tardias de Imputabilidade demonstradas, França (74,85) e Portugal (1,51). Por outro lado, na Imputabilidade possível ambos os Países apresentam uma elevada taxa de Reação Hemolítica não Febril, França (35,13) e Portugal (24,39).

Tabela 2 – Tipo de reação e Imputabilidade por 100 000 CST

Tipo de Reação	Possível		Provável		Demonstrada	
	%*	Taxa#	%*	Taxa #	%*	Taxa#
TACO						
Portugal	2%	1,81	3,39%	3,01	0,34%	0,30
França	1,02%	3,10	2,16%	6,59	0,67%	2,03
TRALI						
Portugal			0,34%	0,30		
França	0,07%	0,71	0,07%	0,21		
Dispneia associada à Transfusão						
Portugal	3%	2,71	1,02%	0,90		
França	0,08%	0,25	0,06%	0,18	0,02%	0,07
Reação Alérgica						
Portugal	6,78%	6,02	12,54%	11,14	3,73%	3,31
França	3,27%	9,98	5,97%	18,21	1,52%	4,63
Reação febril não hemolítica						
Portugal	27,46%	24,39	20,68%	18,37		
França	11,52%	35,13	5,76%	17,56	0,16%	0,50
Infeção Bacteriana						
Portugal			0,34%	0,30		
RT Serologica Tardia/Aloimunização						
Portugal	0,34%	0,30	1,69%	1,51	1,69%	1,51
França	1,51%	4,60	12,77%	38,94	24,56%	74,85
RT Hipotensiva						
Portugal	1,36%	1,20	0,34%	0,30		
França	0,76%	2,32	0,34%	1,03	0,08%	0,25
Reação Hemolítica Aguda						
Portugal					1,02%	0,90

*Percentagem sobre RAR
#taxa por 100 000 CST

A Tabela 3, compara o tipo de reação e a sua gravidade, esta comparação é possível entre Portugal e o Reino Unido, enquanto os Países Baixos não diferenciam a gravidade das RAR apenas as classificam como reação com gravidade igual ou superior a nível 2.

Com base nos dados desta tabela é de salientar que Portugal não apresenta nenhuma morte, por sua vez no Reino Unido foram notificadas mortes relacionadas com complicações respiratórias. Em Portugal, apenas houve ameaça vital estando estas relacionadas com TAD e infeção bacteriana. De um modo geral, as taxas de incidência entre Portugal e o Reino Unido são muito semelhantes à exceção da reação alérgica e reação febril não hemolítica que Portugal apresenta uma elevada incidência nas reações não graves.

Tabela 3 - Tipo de reação e Gravidade por 100 000 CST

	Não Grave	Grave	Ameaça Vital	Morte	>=2
TACO					
Portugal	2,71	2,41			
Países Baixos	15,83				8,57
Reino Unido		1,21		0,87	
TRALI					
Portugal		0,30			
Países Baixos					0,44
Reino Unido		0,05		0,05	
Dispneia associada à Transfusão					
Portugal	1,81	1,51	0,30		
Países Baixos	1,32				0,44
Reino Unido		0,34		0,19	
Reação Alérgica					
Portugal	19,58	0,90			
Países Baixos	21,32				6,15
Reino Unido	3,13	2,60			
Reação Febril não Hemolítica					
Portugal	42,76				
Países Baixos	61,79				0,44
Reino Unido	6,99	1,01			
Infeção Bacteriana					
Portugal			0,30		
Países Baixos	13,85				2,20
Reino Unido	0,05				
RT Serológica Tardia/Aloimunização					

Portugal	3,31		
Países Baixos	131		0,44
RT Hipotensiva			
Portugal	0,90	0,60	
Países Baixos			
Reino Unido	0,39	0,05	
Reação Hemolítica Aguda			
Portugal	0,30	0,60	
Países Baixos	132		1,54
Reino Unido **		0,58*	
Outros			
Portugal	3,92	0,90	

**incluí RH Aguda, RH tardia e hiperhemolise

=>2 – Conjunto de reações com gravidade igual ou superior a nível 2

4.7. Componentes relacionados com RAR

Após a análise dos dados os concentrados de eritrócitos (CE) são os componentes mais transfundidos, sendo previsível que estejam associados ao maior número de notificações. De um modo geral nos países estudados, as RAR estão mais associadas à transfusão de CE, com exceção da França que a taxa é mais elevada nas plaquetas.

As tabelas de 4 a 7 sintetizam a incidência de cada tipo de reação por componentes transfundidos no Reino Unido, Portugal e França, respetivamente. A Tabela 7 representa o tipo de componente transfundido que foi associado a RAR notificadas, nos Países Baixos. O relatório do TRIP, não discrimina o tipo de reação por tipo de componente. Por outro lado, o relatório do Reino Unido, o SHOT, agrupa o tipo de reações para as poder comparar com o tipo de componentes, como podemos ver na Tabela 4.

No Reino Unido e em Portugal verifica-se que a reação mais frequente na transfusão de CE é reação febril, na França a taxa mais elevada é a reação transfusional serológica tardia.

De um modo geral, as taxas mais elevadas de RAR associadas às plaquetas e ao plasma são reações alérgicas.

Tabela 4 – Tipo de componente vs Tipo de reação por 100 000 CST, Reino Unido

Tipo de Componente	CE	Plaquetas	Plasma	Múltiplos Componentes
Tipo de Reação				
Reação febril, alérgica e hipotensiva	7,95	5,40	1,35	0,63
Complicações Respiratória	7,42	0,29	0,63	0,72
Reação Hemolítica	2,22			
Total	17,59	5,69	1,98	1,35

Tabela 5 – Tipo de componente vs Tipo de reação por 100 000 CST, Portugal

Tipo de Componente	CE	Plaquetas	Plasma	Múltiplos Componentes
Tipo de Reação				
TRALI	0,30			
TACO	4,52	0,60		
Reação febril não Hemolítica	37,34	3,92		1,51
Reação Alérgica	8,13	11,75	0,60	
Infeção bacteriana		0,30		
Dispneia associada à transfusão	2,41	0,90	0,30	
Reação transfusional serológica tardia	3,31			
Reação transfusional hipotensiva	1,51			
Reação hemolítica aguda	0,90			
Outros	3,92	0,90		
Total	62,34	18,37	0,90	1,51

Tabela 6 – Tipo de componente vs Tipo de reação por 100 000 CST, França

Tipo de Componente	CE	Plaquetas	Plasma
Tipo de Reação			
TRALI	0,80	1,80	0,40
TACO	13,00	1,80	4,60
Reação Febril não Hemolítica	54,30	54,30	2,50
Reação Alérgica	9,10	119,00	128,80
Infeção Bacteriana	0,20	0,60	
Dispneia associada à Transfusão	0,40	1,20	0,40
Reação Transfusional Serológica Tardia	126,80	79,70	3,80
Reação Transfusional Hipotensiva	3,50	3,30	2,10
Reação Hemolítica Aguda			
Total	231,30	345,70	146,40

Tabela 7 - Componentes associados às RAR por 100 000 CST, Países Baixos

Tipo de componente	Taxa de RAR
Concentrado de Eritrócitos	360,03
Plaquetas	44,18
Plasma	2,86

5. Discussão

Nesta dissertação foram avaliados comparativamente quatro Sistemas de Hemovigilância de quatro países da União Europeia em 2020 .

A sistematização feita dos dados recolhidos permite identificar claramente:

- A diferença do número de componentes sanguíneos transfundidos em cada país, (entre 300 000 e 3 000 000 CST), ou seja que a dimensão de cada sistema é completamente diferente, condicionando assim também as estruturas organizacionais presentes;
- A diferença da proporção do número de componentes transfundidos por habitante (os Países Baixos apresentam a menor proporção de unidades transfundidas por habitante – 26,09 por 1 000 por habitantes – e a França é o país que apresenta uma maior proporção de unidades transfundidas por habitante (41,43 por 1 000 habitantes), o que reflete provavelmente diferentes abordagens, mais ou menos restritivas da administração de componentes e inclusive da maior ou menos disponibilidade destes (não esquecer que este ano de 2020 é um ano pandémico). Estas diferenças também podem estar relacionadas com os diferentes tipos de população e/ou práticas transfusionais como a transfusão de diferentes componentes sanguíneos e a variação da duração da transfusão, como por exemplo pode haver uma maior suscetibilidade para transfundir maior número de componentes em determinados hospitais ou então ocorrer uma mistura de componentes como referido na literatura (45). As circunstâncias locais em termos de populações de doentes atendidas, nível e padrão dos serviços de saúde disponíveis para os doentes, disponibilidade de componentes sanguíneos seguros e tipo de componentes disponíveis desempenham sem dúvida um papel importante no estabelecimento de diretrizes apropriadas para as circunstâncias locais (53).
- Os Países Baixos apesar de terem a menor proporção de unidades transfundidas por habitante têm a maior taxa de notificações RAR por CST o que pode ser indicativo de maior ou menor proatividade dos sistemas de hemovigilância, assim como de maior ou menor formação dos profissionais envolvidos na prática transfusional.
- A distribuição do tipo das RAR por sistema, não segue nenhum padrão reconhecível o que se alinha com as observações colocadas no ponto anterior. Se Segundo a literatura a variação na incidência das RAR entre Países, pode ser justificada pela diferente

estrutura etária, a imunidade dos doentes, a exposição a antigénios externos aumentando a produção de anticorpos nos doentes, pela proporção de politransfundidos, não nos parece que estes não sejam fatores explicativos, a não ser de modo residual para as diferenças encontradas. É óbvia a importância da caracterização do doente e da sua história transfusional de forma a adotar medidas preventivas e terapêuticas com antecedência, de modo a reduzir a incidência de reações adversas à transfusão de sangue (46).

Avaliamos assim realidades transfusionais muito diferentes, que embora estruturadas em Diretivas comuns, se consubstanciam em práticas não homogêneas. Por exemplo as diretrizes holandesas permitem o início da transfusão em ambiente pré-hospitalar, enquanto as diretrizes europeias não mencionam a transfusão pré-hospitalar. As diretrizes holandesas aconselham a utilização de uma relação 3:3:1 de CE/plasma/plaquetas enquanto a diretriz europeia aconselha a transfusão com uma relação 2:1 de CE/plasma e plaquetas apenas se a contagem de plaquetas for $<100 \times 10^9/L$, podendo ser esta uma causa de variação na incidência de determinadas RAR (47).

Uma diferença significativa demonstrada na análise da RAR por tipo de componente é a existência no Sistema de Hemovigilância Francês de uma maior incidência de RAR na transfusão de plaquetas do que nos Concentrados de Eritrócitos. Como relatado nos outros Sistemas de Hemovigilância, e segundo o *“Annual reporting of serious adverse reactions and events for blood and blood components”* a grande maioria das RAR estão relacionadas com eritrócitos (54%), enquanto as plaquetas só representam 27%, o que corrobora com os dados obtidos neste estudo (48). Não tendo ao desenho do atual estudo contemplado esta análise seria importante em trabalho futuro verificar o porquê desta ocorrência.

Ainda no que diz respeito às RAR, os países variam muito, tanto em incidência global e como também na distribuição das RAR por gravidade, imputabilidade e tipo de componente sanguíneo. Esta diversidade resultara como já referido anteriormente das diferenças existentes entre países e sistemas de hemovigilância no que diz respeito a práticas de transfusão e de notificação, e na classificação de imputabilidade e severidade devido à conformidade variável com as definições das normas internacionais (49).

A análise das complicações respiratórias permite identificar que nos Países Baixos existe uma incidência de TACO superior à dos restantes países em estudo. Segundo o SHOT de 2020 continua a haver uso subótimo da avaliação de risco de TACO pré-transfusão. Nestes casos

dever-se-ia a avaliar o volume de CE a administrar consoante o peso do doente. Contudo esta recomendação não está implementada. A análise dos dados de 2019 deste sistema mostrou que isso não foi implementado na prática e está a contribuir para um aumento excessivo dos casos relatados de TACO.(13) Por vezes, a necessidade de intervenção terapêutica rápida origina uma investigação incompleta das RAR. Assim, alguns casos que poderiam corresponder a TACO foram classificados como TAD por não estarem preenchidos os critérios mínimos para a classificação. Na maior parte dos casos, devido às comorbilidades pré-existentes nos doentes dificultam a classificação da reação e a definição da imputabilidade (50).

Verifica-se que Portugal e o Reino Unido apresentam uma baixa taxa de incidência nas RT Serológicas Tardias quando comparado com os Países Baixos e a França, podendo tratar-se neste caso de uma subnotificação destes países. Segundo a literatura alguns países notificam todas as reações enquanto outros países notificam apenas as reações graves e uma RT serológica tardia não é uma reação grave. A mesma justificação também se pode aplicar à RT hipotensiva, visto que existe uma elevada incidência nos Países Baixos (49).

Segundo a literatura o Sistema Português de Hemovigilância não dispõe de campo específico para notificação de hiper-hemólise, contudo esta reação pode ser notificada ao sistema nas reações hemolíticas tardias. Em alguns Sistemas de Hemovigilância, nomeadamente os sistemas francês e inglês, esta complicação da transfusão é encarada com preocupação, nomeadamente nas hemoglobinopatias (50).

A maioria das notificações por reações alérgicas verifica-se estar associada à transfusão de plaquetas. Segundo alguns estudos as Plaquetas suspensa em Solução Aditivada (PAS) reduzem em 46% o risco de reação comparativamente com as não-PAS. Assim os hospitais devem transfundir, preferencialmente, Plaquetas suspensas em PAS, pois apresentam uma redução do conteúdo plasmático podendo contribuir para uma redução da reposta alérgica (13,51).

Todos os países apresentam uma muito baixa taxa de infeções por bactérias à exceção dos Países Baixos. Se de facto esta situação é grave, poderá ocorrer nos restantes países subnotificação desta reação já que poderá não ter ocorrido uma deteção da infeção porque a grande maioria dos doentes transfundidos encontram-se sob o efeito de antibioterapia podendo não manifestar sintomas de infeção (52).Aqui importaria saber como são recolhidos e que tipo de dados são coligidos pelo TRIP em relação a esta reação.

A taxa de incidência das RHA apresenta algumas variações. Portugal e o Reino Unido apresentam uma taxa bastante mais baixa comparativamente com os Países Baixos. O motivo descrito na literatura para a hemólise mais relevante em termos de gravidade (a incompatibilidade ABO), tem como causa mais relevantes e potencialmente mais vulneráveis à correção, os erros humanos (incorreta identificação do doente na administração da transfusão ou incorreta identificação do doente)(13). Outro dos motivos descritos na literatura é a presença de aloanticorpos Kidd (anti-Jka) sendo estes os mais frequentemente implicados em reações transfusionais hemolíticas e podendo ser os mais difíceis de detetar, uma vez que o título do anticorpo diminuiu muito rapidamente. A elaboração de uma base de dados para aloanticorpos, tornando a sua deteção e identificação mais fácil (19) poderia ser uma ferramenta importante para a minimização destas reações.

Para além da comparação da taxa de incidência da RAR também foram comparados os tipos de reação e a imputabilidade. De salientar que apenas foi possível comparar esta informação para Portugal e França, sendo estes dados omissos nos restantes relatórios. Nas taxas de incidência comparadas tendo em atenção estes fatores de classificação pode concluir-se que não houve grandes diferenças. Comparando assim unicamente Portugal e França sobressai a incidência de RT Serológica Tardia, com Grau 4, imputabilidade demonstrada em França sendo esta muito superior à incidência em Portugal. Poderá tratar-se de uma subnotificação ou supernotificação, como descrito no relatório do *Annual reporting of serious adverse reactions and events for blood and blood components* (48).

Com base na gravidade apenas podemos comparar Portugal e o Reino Unido visto que, a França não apresenta dados no Relatório de Hemovigilância e os Países Baixos mencionam todos os casos que tiveram com grau superior ou igual a 2, não fazendo a sua distinção. É importante salientar que Portugal não apresentou nenhuma morte no ano 2020. O Reino Unido, registou mortes nas RAR referente às complicações respiratórias. No entanto, a definição imprecisa do conceito de gravidade está, em grande medida, na origem de uma participação heterogénea no sistema de notificação que ainda não atinge o nível de qualidade esperado. A iminência da introdução de critérios precisos de definição de gravidade deverá permitir colmatar estas deficiências e obter um nível de qualidade da vigilância das RAR (53).

6. Conclusão

Apesar de os princípios dos sistemas de hemovigilância terem por base as mesmas diretivas europeias existem diferenças substanciais entre eles, demonstradas pelos dados coligidos. Estas diferenças resultantes provavelmente de contextos de saúde e da prestação de cuidados de saúde refletem-se entre outros na magnitude da notificação na classificação de RAR.

Uma forma de ultrapassar estas diferenças seria:

- Definir as políticas transfusionais e torná-las universais de forma a facilitar as comparações entre sistemas;
- Ter registos comuns a todos os sistemas de hemovigilância
- Incentivar os profissionais a notificar as RAR atempadamente, possibilitando o acompanhamento do doente;
- Dar formação às classes profissionais que interagem com o doente para uma precoce deteção de RAR;
- Criar uma base de dados, com todo o histórico transfusional do doente partilhado entre hospitais.

7. Referências Bibliográficas

1. Europeias C, Directiva P. Diretiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de Janeiro de 2003. *Jornal Oficial da União Europeia*. 2003;(7):30–40.
2. De Vries RRP, Faber JC, Strengers PFW. Haemovigilance: An effective tool for improving transfusion practice. Vol. 100, *Vox Sanguinis*. 2011.
3. Lefrère JJ, Berche P. Karl Landsteiner découvre les groupes sanguins. *Feuill Biol*. 2011;52(298).
4. Murphy MF. Hemovigilance drives improved transfusion safety. Vol. 61, *Transfusion*. 2021.
5. Jain A, Kaur R. Hemovigilance and blood safety. Vol. 6, *Asian Journal of Transfusion Science*. 2012.
6. Faber JC. Haemovigilance in Europe: the European haemovigilance network. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2001 Jun 1;8(3):285–90.
7. Official Journal C 164 [Internet]. 1995 [cited 2023 Jun 14]. p. 001–001 Council Resolution of 2 June 1995 on blood safety and self-sufficiency in the Community. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A31995Y0630%2801%29>
8. Faber JC. The European Blood Directive: A new era of blood regulation has begun. *Transfusion Medicine*. 2004;14(4).
9. União Europeia. *Jornal Oficial da União Europeia*. 2012 [cited 2022 Sep 6]. p. 1–107 Versão consolidada do Tratado que institui a Comunidade Europeia da Energia Atómica. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2012:327:FULL&from=PT>
10. EUR-Lex - 32000L0038 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cited 2023 Feb 9]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A32000L0038>
11. Europeias C, Directiva P. Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. 2001;(6):67–128.
12. Europeias C, Directiva P. DIRECTIVA 2005/61/CE DA COMISSÃO. 2005;(4):32–40. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0061&from=EN>
13. SHOT. Annual Shot Report, Public Health England. Shot. 2020. 1–240 p.

14. Ministère de la Santé et de la Prévention. EFS (Etablissement français du sang) – Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/efs-etablissement-francais-du-sang>
15. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'hémovigilance et son organisation – ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 21]. Available from: [https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Hemovigilance/L-hemovigilance-et-son-organisation/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Hemovigilance/L-hemovigilance-et-son-organisation/(offset)/0)
16. Section 4 : Hémovigilance et sécurité transfusionnelle (Articles R1221-22 à R1221-52) – Légifrance [Internet]. [cited 2023 Feb 28]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190231/#LEGISCTA000029460154
17. Secrétaire générale du Gouvernement. Sous-section 8 : Obligation de signalement et de déclaration. (Articles R1221-49 à R1221-52) – Légifrance [Internet]. [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006196201/2020-04-25>
18. Stainsby D. Haemovigilance in the United Kingdom and Europe. *Hematology Journal*. 2004;5(SUPPL. 3).
19. Bolton-Maggs PHB, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol*. 2013 Nov;163(3):303–14.
20. Sanquin. The Story of Sanquin [Internet]. [cited 2022 Aug 28]. Available from: <https://www.sanquin.nl/en/about-sanquin/the-story-of-sanquin>
21. TRIP Nationaal bureau voor hemo- en biovigilantie. Reporting procedure [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://www.tripnet.nl/en/hemovigilance/reporting-procedure/>
22. Decreto-Lei n.º 41 498 , de 2 de janeiro.
23. Instituto Português do Sangue e da Transplantação IP. IPST, IP – História [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 6]. Available from: <https://www.ipst.pt/index.php/pt/institucional/historia>
24. Goncalves M H MM and GJD. Transposition of the Blood Directive into national law--the perspective of Portugal. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2005;12(1).

25. Decreto-Lei n.º 212/2006, de 27 de outubro | DRE [Internet]. [cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/212-2006-545638>
26. Disposi TIII, Org L, Med I, Europeu S. Diário da República, 1.ª série — N.º 143 — 26 de Julho de 2007. 2007;
27. Manuel J, Ribeiro C, Fernández F, Anália R, Lourenço MG. DESENVOLVIMENTO DUN MODELO DE APOIO Á DECISIÓN PARA SISTEMAS DE INFORMES EN TEMPO REAL EN HEMOVIGILANCIA. 2017.
28. Ministério da Saúde. Decreto-Lei 39/2012 [Internet]. [cited 2022 Oct 15]. Available from: http://www.ipst.pt/files/IPST/LEGISLACAO/Legislacao_Nacional/Legislacao_Geral/Decreto_Lei_39_2012.pdf
29. Decreto-Lei n.º 185/2015, de 2 de setembro | DRE [Internet]. [cited 2023 Feb 9]. Available from: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/185-2015-70171999>
30. Europeu P. Ministério da saúde Decreto-Lei n.º 185/2015. 2015;6788–812.
31. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 267/2007. Diário da República. 2007;1ª Série(141):4696–717.
32. Instituto Português de Sangue e da Transplantação I. Definições padronizadas para a vigilância de reações transfusionais não infecciosas. 2011; Available from: http://www.hemovigilancia.net/files/Portuguese_ISBT_definitions_jul_2011_verso_01.pdf
33. Santos MAE, Condeço J, Matilde APSARCCEVIMJDGMC. Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2020. IPST. 2020.
34. Bulle EB, Klanderman RB, Pendergrast J, Cserti-Gazdewich C, Callum J, Vlaar APJ. The recipe for TACO: A narrative review on the pathophysiology and potential mitigation strategies of transfusion-associated circulatory overload. Vol. 52, Blood Reviews. 2022.
35. Gosmann F, Nørgaard A, Rasmussen MB, Rahbek C, Seeberg J, Møller T. Transfusion-associated circulatory overload in adult, medical emergency patients with perspectives on early warning practice: A single-centre, clinical study. Blood Transfusion. 2018;16(2).
36. Sana N, Shaikh MS. Transfusion-associated circulatory overload (TACO): Significance of appropriate pre-transfusion risk assessment to prevent fatal health outcomes. Vol. 71, Journal of the Pakistan Medical Association. 2021.

37. Cho MS, Modi P, Sharma S. Transfusion-related Acute Lung Injury. In Treasure Island (FL); 2022.
38. Klanderma n RB, Bosboom JJ, Migdady Y, Veelo DP, Geerts BF, Murphy MF, et al. Transfusion-associated circulatory overload—a systematic review of diagnostic biomarkers. Vol. 59, Transfusion. 2019.
39. Badami KG, Joliffe E, Stephens M. Transfusion-associated dyspnoea - shadow or substance? Vox Sang. 2015;109(2).
40. ISBT. Transfusion-associated circulatory overload (TACO) Definition (2018) International Society of Blood Transfusion Working Party on Haemovigilance in collaboration with The International Haemovigilance Network And AABB (formerly the American Association. 2018;(2018).
41. Standard P, For D, Of S, Infectious NON, Transfusion A. Working Party on Haemovigilance. Transfusion (Paris). 2007;(June).
42. Raval JS, Griggs JR, Fleg A. Blood Product Transfusion in Adults: Indications, Adverse Reactions, and Modifications. Am Fam Physician. 2020;102(1).
43. Hemovigilance. TRIP (Transfusion Reactions in Patients) Annual Report. 2020. 2020.
44. Boudjedir K. D' HEMOVIGILANCE. 2021;
45. Hendrickson JE, Roubinian NH, Chowdhury D, Brambilla D, Murphy EL, Wu Y, et al. Incidence of transfusion reactions: a multicenter study utilizing systematic active surveillance and expert adjudication. Transfusion (Paris). 2016 Oct 1;56(10):2587–96.
46. Zhang X, Zhang Y, Qi C, Ma C. Analysis of adverse reactions of blood transfusion and discussion of influencing factors in linyi area from 2013 to 2020. Iran J Public Health. 2021;50(7).
47. Rijnhout TWH, Noorman F, Bek A, Zoodsma M, Hoencamp R. Massive transfusion in the Netherlands. Emergency Medicine Journal. 2019;
48. EUROPEAN COMMISSION DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY Directorate B-Health systems, medical products and innovation B4-Medical products: quality, safety, innovation SUMMARY OF THE 2019 ANNUAL REPORTING OF SERIOUS ADVERSE REACTIONS AND EVENTS FOR BLOOD AND BLOOD COMPONENTS (DATA COLLECTED FROM 01/01/2018 TO 31/12/2018).
49. Politis C, Wiersum JC, Richardson C, Robillard P, Jorgensen J, Renaudier P, et al. The International Haemovigilance Network Database for the Surveillance of Adverse

- Reactions and Events in Donors and Recipients of Blood Components: technical issues and results. *Vox Sang*. 2016;111(4).
50. Escoval MA, Condeço J, Sousa AP, Ramoa A, Caeiro C, Lobo I, et al. Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2018. 2018.
 51. Tobian AAR, Fuller AK, Ugluk K, Tisch DJ, Borge PD, Benjamin RJ, et al. The impact of platelet additive solution apheresis platelets on allergic transfusion reactions and corrected count increment (CME). *Transfusion (Paris)*. 2014;54(6):1523–9.
 52. Escoval MA, Condeço J, Sousa AP, Ramoa A, Lobo I, Miranda I, et al. Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2017. 2017.
 53. Daurat G. Le signalement et la déclaration des incidents graves de la chaînetransfusionnelle. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2010;17(5–6):362–5.

PARTE B

Reacções adversas graves — Níveis de imputabilidade

Níveis de imputabilidade para avaliar as reacções adversas graves

Nível de imputabilidade		Explicação
NA	Não avaliável	Sempre que os dados existentes sejam insuficientes para estabelecer uma avaliação de imputabilidade.
0	Excluída	Sempre que existam provas irrefutáveis para além de qualquer dúvida razoável, que permitam atribuir a reacção adversa a causas alternativas.
	Improvável	Sempre que existam provas claramente a favor da atribuição da reacção adversa a outras causas que não o sangue ou o componente sanguíneo.
1	Possível	Sempre que as provas existentes não permitam atribuir a reacção adversa nem ao sangue ou componente sanguíneo nem a causas alternativas.
2	Previsível, Provável	Sempre que existam provas claramente a favor da atribuição da reacção adversa ao sangue ou componente sanguíneo.
3	Demonstrada	Sempre que existam provas irrefutáveis para além de qualquer dúvida razoável, que permitam atribuir a reacção adversa ao sangue ou componente sanguíneo.

Anexo II

Grau 1 (Não Grave):	O receptor poderá ter requerido intervenção médica (por exemplo, tratamento sintomático), mas a falta de tal não iria resultar em danos permanentes ou em comprometimento de um órgão ou função.
Grau 2 (Grave):	O receptor necessitou de hospitalização ou prolongamento da hospitalização directamente atribuíveis ao evento e/ou Do evento adverso resultou deficiência ou incapacidade, persistente ou significativa ou Do evento adverso resultou a necessidade de intervenção médica ou cirúrgica para evitar danos irreparáveis ou comprometimento de um órgão ou função.
Grau 3 (Ameaça Vital):	O receptor necessitou de uma intervenção major após a transfusão (vasopressores, entubação, transferência para uma unidade cuidados intensivos) para evitar a morte
Grau 4 (Morte)	O receptor morreu após a reacção adversa transfusional

~

Anexo III

Table: Comparison of Characteristics of Respiratory Adverse Transfusion Reactions

	TACO	TRALI	TAD*
1. Respiratory Compromise	Yes	Yes	Yes
2. Risk Factors	CV/Renal/Pulmonary Disease	Direct Lung Injury (Aspiration, Pneumonia, Toxic inhalation, Lung contusion, Near drowning) Indirect Lung Injury (Severe sepsis, Shock, Multiple trauma, Burn injury, Acute pancreatitis, Cardiopulmonary bypass, Drug overdose) Donor Antibodies to HLA/HNA may be found (incompatible with recipient HLA/HNA)	Unknown
3. Pulmonary Oedema	Yes	Yes	Unknown
Crackles on auscultation	Yes	Yes	Unknown
Wheezing	May occur	May occur	Unknown
Diagnosis clinically supported if	Orthopnoea Raised jugular venous pressure Frothy sputum in severe cases (may be pinkish)	Copious frothy sputum (typically pinkish)	Unknown
White lung fields on Imaging	Yes	Yes	Unknown
Enlarged cardiac silhouette and/or widened vascular pedicle	Likely	No	Unknown
Diagnosis supported if	Kerley B lines, peribronchial cuffing; may be pleural fluid	Typically no pleural fluid	Unknown
4. Onset	During/up to 12 Hrs	During/up to 6 Hrs	During/up to 24 Hrs
5. Positive Fluid Balance	Yes	No	No
6. Diuretic Response	Yes (with clinical improvement)	No	No
7. Elevation of Natriuretic Peptide (NP) Level	Yes (may also be elevated before transfusion)	No/some elevation	Unknown
8. Weight Change	Likely	Unlikely	Unlikely
9. Cardiovascular System Changes	Yes	Possible	Unknown
Tachycardia	Yes	Yes	Unknown
Hypotension	Possible	Likely	Unknown
Hypertension	Likely	No	Unknown
Widened pulse pressure	Likely	No	Unknown
10. Transient WBC Count Decrease	Unknown	Possible	Unknown
11. Temperature Elevation	Possible	Possible	Unknown

*For a classification of TAD, TRALI and TACO must be excluded. Please also see the ISBT-IHN definitions for non-infectious transfusion complications.

Abbreviations:

TACO, Transfusion –Associated Circulatory Overload; TRALI, Transfusion Related Acute Lung Injury; TAD, Transfusion Associated Dyspnoea; CV, Cardiovascular; HLA, Human Leukocyte Antigens; HNA, Human Neutrophil Antigens; Hrs, Hours; WBC, White Blood cell count