



**Implementação de *Patient Blood Management*
(PBM) em Portugal: avaliação do impacto**

Modelo de Saúde Pública

RELATÓRIO

Fevereiro de 2017



Elaborado por:



Promotor:



Financiador:



Execução técnica e científica

César Ferreira

Market Access Manager

Diana Ferreira

Head of Outcomes Research

Melina Mota

Outcomes Research Analyst

Jorge Félix

Director, Health Economist

Björn Vandewalle

Head of Quantitative Methods

Mafalda Gonçalves

Quantitative Methods Analyst

Sara Rabiais

Quantitative Methods Analyst

Valeska Andreozzi

Head of Research and Innovation



Exigo Consultores | Alameda dos Oceanos, 61, 1.2

1990-208 Lisboa, Portugal

Tel: (+351) 218 967 158/9

geral@exigoconsultores.com | www.exigoconsultores.com

Consultores

António Robalo Nunes

*Presidente do Anemia Working Group
Portugal*

Dialina Brilhante

*Secretária Geral do Anemia Working
Group Portugal*



Anemia Working Group Portugal | Av. Columbano Bordalo Pinheiro, 75, 6º, 6.01

1070-061 Lisboa

geral@awgp.pt | www.awgp.pt

Agradecimentos

A equipa técnica gostaria de registar o seu agradecimento às seguintes entidades e individualidades:

Ao *Anemia Working Group* Portugal, nomeadamente à Dra. Dialina Brilhante e ao Dr. António Robalo Nunes, pelo desafio e pela oportunidade de levar a cabo tão estimulante projecto de investigação. Agradecemos também o contributo determinante do *Anemia Working Group* Portugal no suporte e promoção, indispensáveis para a prossecução do presente estudo.

Aos peritos médicos, que usando do seu precioso tempo, se disponibilizaram incondicionalmente a responder a um conjunto de questões muito relevantes para os objectivos do estudo. Agradecemos os comentários, críticas e sugestões sempre pertinentes dos Exmo.s peritos:

- Dra. Alexandre Carrilho | Serviço de Anestesiologia | Hospital de São José | Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.
- Dra. Ângela Alves | Serviço de Anestesiologia | Hospital de Santa Maria | Centro Hospitalar de Lisboa Norte, E.P.E.
- Dr. António Barra | Serviço de Imunohemoterapia | Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, E.P.E.
- Dr. António Carneiro | Serviço de Medicina Interna | Hospital da Luz Arrábida, Vila Nova de Gaia
- Prof. Dra. Cândida Fonseca | Serviço de Medicina Interna – Cardiologia | Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
- Dra. Carla Monteiro | Serviço de Imunohemoterapia | Hospital São João, Centro Hospitalar de São João, E.P.E.
- Dr. Carlos Aldeia | Serviço de Imunohemoterapia | Hospital Litoral Alentejano, Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano, E.P.E.
- Dra. Céu Lobo | Serviço de Imunohemoterapia | Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
- Dra. Deonilde Espírito Santo | Serviço de Imunohemoterapia | Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.
- Dr. Francisco Ferro | Serviço de Imunohemoterapia | Hospital Espírito Santo, E.P.E.

- Dr. João Mairós | Serviço de Ginecologia | Hospital das Forças Armadas Lisboa
- Dr. Joaquim Andrade | Serviço de Hematologia | Hospital São João, Centro Hospitalar de São João, E.P.E.
- Dr. Jorge Coutinho | Serviço de Hematologia | Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- Dr. Jorge Martinez | Serviço de Imunohemoterapia | Hospital Pêro da Covilhã, Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.
- Dr. Jorge Tomaz | Serviço de Imunohemoterapia | Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
- Dr. José Aguiar | Serviço de Anestesiologia | Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- Dr. José Esteves | Serviço de Imunohemoterapia | Hospital Egas Moniz | Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
- Dra. Laurentina Queirós | Serviço de Imunohemoterapia | Hospital da Senhora da Oliveira, E.P.E.
- Dra. Luísa Oliveira | Serviço de Anestesiologia | Hospital SAMS
- Dr. Manuel Matos Chave | Serviço de Imunohemoterapia | Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
- Dr. Marco Sampaio | Serviço de Imunohemoterapia | Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- Dra. Marika Antunes | Serviço de Imunohemoterapia | Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- Dra. Marina Costa | Serviço de Imunohemoterapia | Hospital de São Teotónio, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, E.P.E.
- Dra. Patrícia Conde | Serviço de Anestesiologia | Hospital de Santa Maria | Centro Hospitalar de Lisboa Norte, E.P.E.
- Dra. Teresa Araújo | Serviço de Imunohemoterapia | Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.

À Administração Central do Sistema de Saúde, I.P. (ACSS), ao Instituto Português do Sangue e da Transplantação, I.P. (IPST) e a um conjunto de hospitais do Serviço Nacional de Saúde que disponibilizaram informação relevante para que o presente estudo representasse o mais fidedignamente possível a realidade nacional, nomeadamente:

- Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano, E.P.E.

- Centro Hospitalar Tondela-Viseu, E.P.E.
- Hospital da Senhora da Oliveira, E.P.E.
- Hospital do Espírito Santo, Évora, E.P.E.
- Centro Hospitalar da Cova da Beira, E.P.E.
- Centro Hospitalar Lisboa Central, E.P.E.

Abreviaturas

ACA	<i>Adaptative Conjoint Analysis</i>
ACM	Análise por Critérios Múltiplos
ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde, I.P.
AINES	Anti-inflamatórios não esteróides
AWGP	<i>Anemia Working Group</i> Portugal
CE	Concentrado eritrocitário
DALYs	Anos de vida ajustados pela incapacidade
DF	Deficiência em ferro
DGS	Direção-Geral da Saúde
EV	Endovenoso
GDH	Grupos de Diagnóstico Homogéneo
Hb	Hemoglobina
ICD-9	<i>International Classification of Diseases - 9</i>
IPST	Instituto Português do Sangue e da Transplantação
INE	Instituto Nacional de Estatística
M €	Milhões de euros
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBM	<i>Patient Blood Management</i>
RCM	Resumo das características do medicamento
SNS	Serviço Nacional de Saúde

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	4
ABREVIATURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	9
ÍNDICE DE FIGURAS	9
SUMÁRIO EXECUTIVO	10
1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJECTIVOS	19
3. METODOLOGIA	20
3.1. FONTES DE INFORMAÇÃO	21
A. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	22
B. RECOLHA DE DADOS JUNTO DAS INSTITUIÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE.....	26
C. PAINEL DE PERITOS PARA VALIDAÇÃO E COMPLEMENTAÇÃO DOS DADOS	27
3.2. MODELO MATEMÁTICO DE ANÁLISE DE DECISÃO	29
3.3. QUESTIONÁRIO PARA ATRIBUIÇÃO DA IMPORTÂNCIA RELATIVA DE INTERVENÇÕES ASSOCIADAS AO PBM	36
4. RESULTADOS	38
A. EFECTIVIDADE.....	38
B. ACTIVIDADE ASSISTENCIAL.....	39
5. OPTIMIZAÇÃO DO SANGUE	40
6. VALOR ECONÓMICO	41
7. IMPORTÂNCIA RELATIVA DE VÁRIAS INTERVENÇÕES DE PBM	43
8. DISCUSSÃO	45
9. CONCLUSÕES	48
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
11. ANEXOS	LII
ANEXO I – REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	LIII
ANEXO I – PAINEL DE PERITOS PARA VALIDAÇÃO E COMPLEMENTAÇÃO DOS DADOS DO MODELO.....	LV
ANEXO III – POPULAÇÃO ABRANGIDA	LVI
ANEXO III – PAINEL DE PERITOS PARA ATRIBUIÇÃO DA IMPORTÂNCIA RELATIVA DE INTERVENÇÕES ASSOCIADAS AO PBM	LVII

Índice de Tabelas

Tabela I - Pilares e intervenções do <i>Patient Blood Management</i> (adaptado de Shander <i>et al.</i> [16] e National Blood Authority Australia [40]).....	17
Tabela II. Intervenções consideradas para avaliação do impacto de implementação de PBM..	21
Tabela III – Critérios de selecção.....	22
Tabela IV. Estudos seleccionados para integrar o modelo desenvolvido, por área terapêutica	25
Tabela V – População incluída no modelo por área terapêutica	31
Tabela VI –Parâmetros introduzidos no modelo e respectivas fontes de informação	33
Tabela VII. Resultados relativos aos indicadores efectividade	38
Tabela VIII. Resultados relativos à utilização de recursos de saúde	39
Tabela IX. Resultados relativos á utilização de componentes de sangue e transfusões	40
Tabela X. Resultados relativos aos custos.....	42

Índice de Figuras

Figura 1. Etapas do projecto	20
Figura 2 – Fluxograma da revisão sistemática da literatura	24
Figura 3 – Esquema do modelo conceptual de decisão analítica sobre a implementação de um programa nacional de PBM.....	30
Figura 4 – Benefício económico da implementação de PBM.....	41
Figura 5 - Distribuição da importância média relativa associada a cada uma das intervenções associadas ao PBM	43

Sumário Executivo

Contexto

Os programas de *Patient Blood Management* (PBM), para além de visarem a melhoria dos resultados em saúde dos doentes, estão associados a um menor consumo de recursos e à redução de custos em Saúde.

Reconhecendo a importância desta temática e a elevada prevalência que a anemia apresenta no nosso país, a Associação Portuguesa para o Estudo da Anemia juntamente com a EXIGO Consultores, desenvolveram um modelo para avaliação do impacto da implementação de um programa nacional de PBM na saúde pública em Portugal.

Dados e métodos

Uma revisão orientada da literatura permitiu caracterizar o estado da arte internacional relativo ao PBM e identificar intervenções e áreas terapêuticas transponíveis para o contexto nacional.

O impacto da implementação de um programa de PBM a nível nacional, no âmbito da saúde pública, foi estimado através de um modelo matemático de análise de decisão que compara dois cenários: “prática clínica actual” e “com implementação de PBM”.

Paralelamente, foi realizado um questionário que visou avaliar a importância relativa das intervenções de PBM seleccionadas, de acordo com as preferências de peritos nacionais.

A população considerada incluiu doentes assistidos nos cuidados secundários do Serviço Nacional de Saúde Português nas seguintes áreas terapêuticas: cirurgia (ortopédica, cardíaca e urológica), hemorragia uterina anómala, gravidez, hemorragia gastrointestinal, oncologia, cardiologia, hemodiálise e doença inflamatória intestinal.

Para a caracterização de cada um dos cenários, foram considerados indicadores destinados a avaliar: i) efectividade, tais como, mortalidade intra-hospitalar, anos de vida ganhos e anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY); ii) actividade assistencial e consumo de recursos de saúde, incluindo, duração do internamento, taxa de reinternamento a 30-dias, consultas e transfusões/consumo de sangue e iii) impacto económico-financeiro, decorrente da

mortalidade intra-hospitalar prematura, internamento, reinternamento, medicamentos, efeitos adversos e transfusões/componentes do sangue.

O modelo foi parametrizado com dados específicos de Portugal e com dados provenientes de uma revisão sistemática da literatura. Adicionalmente, tanto o modelo como os parâmetros introduzidos foram validados e lacunas de informação completadas por um painel de peritos.

A avaliação do valor social e económico de PBM decorre da comparação da eventual implementação deste programa com a “prática clínica actual”, de acordo com os indicadores definidos e para a população abrangida.

Resultados

Estima-se que a implementação nacional de PBM possa abranger 384.704 doentes e que, após um ano, a transfusão de CE seja reduzida em 51,2%, o que representa uma diminuição de mais de 17 mil indivíduos transfundidos.

Em termos de efectividade, prevê-se que o PBM evite 594 mortes prematuras, o que representa um ganho de 1.481 anos de vida e a redução de 3.660 DALYs em relação à prática clínica actual.

É também esperada uma redução de 8,4% e 37,3% na duração do internamento e na taxa de reinternamento. Contudo, o número total de consultas médicas poderá aumentar 14,4% após a implementação de PBM.

É expectável que a implementação de PBM resulte num benefício económico de 67,7 milhões de euros (M€) num ano, o que representa uma redução total de custos de 6,3% em relação ao paradigma actual. A poupança ao nível dos custos do internamento e reinternamento é a mais relevante, representando 70,4 M€, seguindo-se a poupança com o sangue e transfusões (17,9 M€). No entanto, um programa de PBM implica uma gestão otimizada da situação clínica dos doentes, resultando num aumento do número de consultas e a um maior consumo de medicamentos. Em conjunto, representam uma despesa adicional de 24,1 M€.

Conclusões

A implementação de um PBM a nível nacional poderá representar um impacto substancial na redução da mortalidade intra-hospitalar e carga global das doenças associadas (DALY). Embora Portugal não seja um dos países Europeus com maior consumo de sangue *per capita*, um programa de PBM representará uma melhoria fundamental nos resultados em saúde relativos à utilização de transfusões e suas consequências na duração do internamento e na taxa de reinternamento.

Em suma, todos estes factores representam um elevado valor em termos de saúde pública, o que também implica um grande valor económico para o Serviço Nacional de Saúde, face à possibilidade de uma poupança substancial após um ano da implementação de um programa de PBM em Portugal.

Na eventualidade da implementação de um PBM em Portugal, a administração de ferro e a estratégia transfusional restritiva de concentrado eritrocitário seriam as intervenções de eleição de acordo com a opinião do grupo de peritos nacionais.

1. Introdução

Anemia

A anemia caracteriza-se pela presença de hipóxia tecidual, como consequência da diminuição da capacidade de transporte de oxigénio por parte das células sanguíneas [1].

A nível funcional, verifica-se a diminuição dos níveis de hemoglobina (Hb), os quais de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) se encontram em valores <130 g/L nos homens e <120 g/L nas mulheres [2]. Apesar destes critérios terem sido estabelecidos em 1968 e, de se discutir a sua adequabilidade e utilização em pessoas idosas, não existe uma definição alternativa que seja comumente aceite [3, 4].

Existem vários tipos de anemia, podendo estes ser divididos em três classes principais [1]:

- Anemia por redução da produção de glóbulos vermelhos
 - Anemia nutricional, por ingestão ou absorção insuficiente de nutrientes, como o ferro, o ácido fólico ou a vitamina B12;
 - Anemia associada a doença crónica, perturbações da medula óssea devido a inflamação ou doenças como infeções crónicas, doença hepática, falha renal ou hipotireoidismo;
 - Supressão ou falha da medula óssea, provocada, por exemplo, por fármacos citotóxicos, ou resultado de condições como anemia aplásica;
 - Infiltração medular, que acontece em situações como leucemia, linfoma, mieloma e metástases localizadas na medula.
- Anemia por aumento da destruição celular de glóbulos vermelhos
 - Anemia congénita hemolítica;
 - Anemia hemolítica adquirida;
 - Hemólise secundária a doença cardíaca valvular grave e válvulas protéticas.
- Anemia por perda sanguínea
 - Trauma;
 - Perda de sangue durante e após cirurgia;
 - Hemorragia gastrointestinal (varizes esofágicas, anti-inflamatórios não esteróides (AINES), úlceras, hemorróidas, etc.);

- Hemorragia uterina anómala;
- Hemorragia *ante partum* ou *post partum*;
- Doações sanguíneas frequentes.

A presença de anemia associa-se a várias complicações clínicas, sendo as mais frequentes a morte, a fadiga, alterações cardiovasculares e complicações durante a gravidez, quer para a parturiente quer para o recém-nascido [5-15]. Adicionalmente e para os doentes cirúrgicos, a presença de anemia na fase pré-operatória está associada a maior risco de morte e morbilidade pós-operatória, complicações infecciosas, prolongamento da duração do internamento e a maior probabilidade de transfusão com CE [16].

A anemia é um problema de saúde pública a nível mundial e tem um efeito devastador na qualidade de vida. Em Portugal, a prevalência da anemia, estimada pelo estudo EMPIRE, em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, revelou-se muito elevada (19,9%), o que demonstra a necessidade de desenvolver estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento desta condição [17].

O tratamento da anemia deve ser focado, prioritariamente na etiologia e na reposição dos factores necessários à produção de glóbulos vermelhos (ferro, vitamina B12, ácido fólico, eritropoetina), bem como no alívio dos sintomas e, conseqüentemente, no aumento da qualidade de vida dos indivíduos afectados [18-21]. As diversas orientações clínicas para o tratamento da anemia ferropénica e da deficiência em ferro (DF) sugerem a utilização, quer de ferro oral, quer de ferro endovenoso (EV). A utilização destas duas apresentações deverá ponderar as necessidades (incluindo o tempo disponível para a preparação do doente) e a tolerabilidade dos doentes [22]. Não obstante, em situações de maior gravidade e instabilidade do doente, a transfusão sanguínea é vital para o tratamento da anemia [18].

Em Portugal, a Direção-Geral da Saúde (DGS) emitiu duas normas com recomendações para o tratamento da anemia com ferro e com transfusões [23, 24].

No caso de anemia por deficiência de ferro confirmada, a Norma 030/2013 da DGS recomenda o ferro oral como primeira opção na dose de 100-200 mg/dia, consoante a gravidade, salvo indicação específica para a administração de ferro EV. O ferro EV deve ser prescrito quando existe intolerabilidade ou ineficácia do ferro oral, anemia grave com compromisso das actividades da vida diária ou necessidade de recuperação hematológica rápida. A dose a administrar de ferro EV deve estar de acordo com o descrito no Resumo das Características do Medicamento (RCM). Nestes doentes, a transfusão fica reservada a doentes sintomáticos, com necessidade de aumento rápido da Hb ou a doentes com instabilidade cardiovascular [23].

A Norma 038/2012 apresenta as recomendações da DGS para a “Utilização Clínica de Concentrado Eritrocitário no Adulto” indicando, muito claramente, que a utilização de ferro, ácido fólico, vitamina B12 ou eritropoetina podem ter que ser considerados antes do recurso a terapêutica com concentrado eritrocitário (CE). Em doentes estáveis, recomenda-se uma estratégia restritiva em termos de transfusão de CE, mantendo valores de hemoglobina de 7 a 8 g/dl [24].

Consumo de sangue

A utilização inadequada de sangue pode acarretar um impacto negativo nos resultados em saúde, encontrando-se publicada informação relativamente ao aumento da mortalidade, ao aumento do período de internamento, ao aumento da taxa de reinternamentos hospitalares e ao aumento da ocorrência de efeitos adversos [25].

De facto, as transfusões sanguíneas podem apresentar várias complicações/riscos associados à utilização de sangue a curto e longo-prazo, como a transmissão de doenças infecciosas, efeitos adversos associados à reacção hemolítica, reacção febril não-hemolítica ou anafilaxia, entre outros ou associados aos efeitos potenciais de imunomodulação, como a infecção pós-operatória ou a progressão tumoral. Acrescem-se ainda, a transmissão de patógenos emergentes transmissíveis por via sanguínea, incluindo a nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob ou o vírus Nilo Ocidental [26].

Vários estudos publicados demonstraram que até 94% das transfusões sanguíneas efectuadas em doentes cirúrgicos podem ser atribuídas a um ou a uma combinação dos seguintes factores: níveis reduzidos de hemoglobina, perda excessiva de sangue durante a cirurgia e utilização inapropriada de sangue [27]. Uma revisão da literatura realizada por Shander *et al.* sugeriu que, em mais de metade dos casos, a utilização de transfusão sanguínea é “não apropriada” [28]. Um outro estudo realizado na Áustria revelou que cerca de 60% das unidades de sangue requisitadas no pré-cirúrgico acabaram por não ser utilizadas [29].

Em Portugal, deparamo-nos ainda com outra questão: a limitação ao nível das reservas de sangue existente. De acordo com o estudo de Olim *et al.* (2010), seria necessária uma colheita de 40 unidades de sangue / 1.000 habitantes para garantir a auto-suficiência nacional [30]. Contudo, dados de 2008-2014, além de apresentarem uma tendência decrescente do número de dadas / colheitas, demonstram que o nível de auto-suficiência nacional nunca foi atingido

durante este período [31]. Este facto resulta, muito provavelmente, do número de novos dadores ter vindo a diminuir ao longo do tempo [31-33].

Entre 2008-2010, verificou-se um crescimento no consumo de sangue, tendo sido apresentados como factores responsáveis: a melhoria dos cuidados e a maior acessibilidade aos serviços de saúde, a recuperação das listas de espera para cirurgia, o aumento do transplante de órgãos e o envelhecimento da população; entre 2012-2014, este consumo estagnou ou reduziu ligeiramente [30, 31].

Nos últimos anos, a taxa de reacção adversas por 10.000 unidades de CE transfundidas variou entre 14 e 18, sendo que 10,1% dos EA ocorridos foram graves [31].

Patient Blood Management (PBM)

No passado, as estratégias transfusionais eram mais liberais, não tinham em conta a relação risco-benefício, sendo o sangue considerado um recurso barato, seguro e facilmente disponível. Ao longo das últimas décadas, o paradigma da utilização de transfusões sanguíneas tem vindo a alterar-se, em parte devido aos piores resultados de saúde apresentados pelos doentes transfundidos [34, 35].

Portanto, começaram a ser tomadas medidas com o objectivo de conservar e otimizar o próprio sangue dos doentes, corrigindo os principais factores causais para a utilização de transfusão [26, 34, 36]. Todas as intervenções médicas e cirúrgicas que servem este objectivo foram colectivamente denominadas de *Patient Blood Management (PBM)* [34].

O PBM é um exemplo de medicina baseada na evidência centrada no doente que, otimizando e conservando o próprio sangue do doente, visa melhorar os seus resultados em saúde [34, 36-39]. O conceito de PBM reconhece que o sangue é um recurso valioso e, por isso, reserva a utilização de transfusões para situações em que estas são absolutamente necessárias, evitando um conjunto de complicações a curto e longo-prazo [16, 37, 39].

Os três pilares do PBM são:

- Optimizar a hematopoiese (Pilar 1);
- Minimizar as perdas sanguíneas (Pilar 2);
- Gerir a anemia (Pilar 3) [36-38].

Cada um destes pilares compreende várias intervenções distintas (Tabela I).

Tabela I - Pilares e intervenções do *Patient Blood Management* (adaptado de Shander *et al.* [16] e National Blood Authority Australia [40])

	Pilar 1 Optimizar a hemopoiese	Pilar 2 Minimizar as perdas sanguíneas e a hemorragia	Pilar 3 Gerir a anemia
Pré-operatórias	.Detecção e tratamento da anemia e da deficiência de ferro, incluindo o tratamento das causas subjacentes; .Optimização da hemoglobina.	.Identificar, gerir e tratar a hemorragia ou o risco de hemorragia; .Minimizar a perda iatrogénica de sangue; .Planeamento e ensaio do procedimento; .Doação de sangue autóloga no pré-operatório.	.Avaliação e optimização das reservas fisiológicas do doente e factores de risco; .Estimar a tolerância para as perdas sanguíneas; .Estratégias restritivas de transfusão; .Optimização da função cardiopulmonar.
Intra-operatórias	.Optimização hematológica durante a cirurgia.	.Técnicas meticulosas de hemóstase, cirurgia e anestesia; .Técnicas para poupança do sangue (transfusões autólogas, estratégias anestésicas conservadoras de sangue); .Evicção da coagulopatia; .Posicionamento e temperatura do doente; .Agentes farmacológicos/hemostáticos	.Optimização da função cardiopulmonar; .Optimização da ventilação e oxigenação; .Estratégias restritivas de transfusão.
Pós-operatórias	.Tratamento da anemia e da deficiência em ferro; .Estimulação da eritropoiese; .Gestão da medicação e de potenciais interacções.	.Monitorização e gestão da hemorragia pós-operatória; .Manutenção da temperatura do doente; .Minimizar a perda iatrogénica de sangue; .Gestão da coagulação e hemóstase; .Evicção e tratamento correcto das infecções; .Ficar atento às interacções e efeitos adversos da medicação	.Maximizar o fornecimento de oxigénio e minimizar o seu consumo; .Evicção e tratamento correcto das infecções; .Tratamento da anemia e optimização da tolerância; .Estratégias restritivas de transfusão.

A implementação de um programa de PBM requer uma abordagem holística que deve ser bem planeada e coordenada, adaptada às necessidades individuais de cada doente e apoiada por

toda a equipa médica (especialistas em medicina transfusional, cirurgiões, anesthesiologistas e especialistas de cuidados intensivos), bem como por enfermeiros, farmacêuticos e outros profissionais de saúde [16, 26].

A evidência disponível revela que a implementação de PBM, quer a nível nacional, quer a nível local, permite a não só uma redução das transfusões de CE, como uma redução da prevalência da anemia e da deficiência de ferro, da mortalidade, da duração do internamento, das complicações, dos reinternamentos e também dos custos para os sistemas de saúde [16, 34, 41, 42].

Tendo em consideração estes resultados, o PBM foi citado recentemente como um dos 10 maiores avanços na medicina transfusional dos últimos 50 anos [43]. Adicionalmente, foi também reconhecido pela OMS, em 2011, como um meio para promover a disponibilização de alternativas à transfusão sanguínea [26, 44].

Actualmente, a maioria dos países Europeus não possui regulamentação relativa à adopção de programas multidisciplinares de PBM a nível nacional [34, 41, 42].

Desta forma, e no que à utilização de sangue diz respeito, urge alavancar a instauração de um protocolo integrado para a gestão e acompanhamento dos doentes, extensível às diversas especialidades médicas e a todos os intervenientes na prestação de cuidados de saúde.

2. Objectivos

Este estudo teve como objectivo principal:

- Avaliar o impacto na saúde pública da implementação de um programa nacional de PBM em Portugal.

Como objectivos secundários, foram definidos os seguintes:

- Criar *awareness* para a necessidade de implementação de um programa nacional de PBM;
- Avaliar a importância relativa de várias intervenções em saúde associadas ao PBM, através da recolha da opinião de peritos;
- Avaliar o impacto da implementação de PBM ao nível da utilização de transfusões sanguíneas e componentes sanguíneos;
- Avaliar o impacto da implementação de PBM ao nível do consumo de recursos e dos custos.

3. Metodologia

A execução do estudo foi subdividida em três fases distintas. A primeira fase diz respeito à análise e tratamento da informação e as restantes corresponderam à prossecução dos objectivos primários e secundários: desenvolvimento do modelo matemático de análise de decisão e do questionário para avaliação de preferências dos peritos nacionais, respectivamente.

As etapas que sustentaram o desenvolvimento do presente estudo são apresentadas na Figura 1.

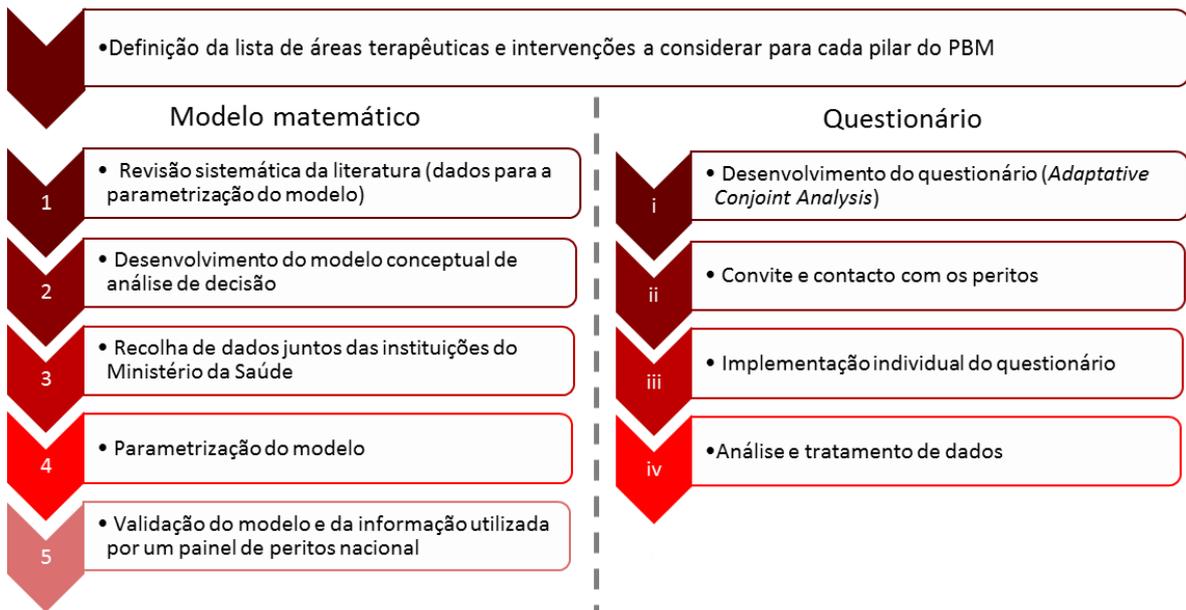


Figura 1. Etapas do projecto
Legenda: PBM, *Patient Blood Management*

3.1. Fontes de informação

O impacto positivo do PBM já se encontra devidamente demonstrado em áreas como a cirurgia cardíaca ou ortopédica. Contudo, é expectável que outras áreas menos estudadas / avaliadas também possam beneficiar de PBM. De facto, em países de referência na implementação de PBM, como a Austrália, foram publicadas orientações que abrangem um leque vasto de intervenções em diversas áreas terapêuticas [16, 34, 39, 45].

Consequentemente, durante a fase inicial deste projecto, a equipa de investigação efectuou uma revisão orientada da literatura que permitisse identificar áreas terapêuticas elegíveis para inclusão num PBM, bem como listar as intervenções aplicáveis ao contexto nacional. Ambas as listas foram validadas pelo *Anemia Working Group Portugal* (AWGP).

As áreas terapêuticas seleccionadas foram divididas em situações agudas (cirurgia ortopédica, cirurgia cardíaca, cirurgia urológica, hemorragia uterina anómala, gravidez/parto, hemorragia gastrointestinal) e crónicas (oncologia, cardiologia, doença inflamatória do intestino e hemodiálise).

As intervenções seleccionadas são apresentadas na Tabela II.

Tabela II. Intervenções consideradas para avaliação do impacto de implementação de PBM

Pilar 1	Pilar 2	Pilar 3
Optimização da produção de eritrócitos	Gestão e tratamento da hemorragia/risco de hemorragia	Estratégias restritivas de transfusão
Administração de estimuladores da eritropoiese	Administração de agentes fibrinolíticos	Estratégia transfusional restritiva de concentrado eritrocitário
Administração de ferro	Administração de cristalóides/colóides	Estratégia transfusional restritiva de plaquetas
Administração de vitamina B12 e/ou ácido fólico	Administração de concentrado de fibrinogénio	Estratégia transfusional restritiva de plasma
	Administração de concentrado de complexo protrombínico	

Para a parametrização do modelo foi desenvolvida uma revisão sistemática da literatura, com uma estratégia de pesquisa definida e orientada para a recolha de informação necessária à mensuração da implementação de PBM. Adicionalmente, foram recolhidos dados nacionais específicos junto das instituições do Ministério da Saúde e foi realizado um painel de peritos para validação e complementação dos dados.

a. Revisão sistemática da literatura

A revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objectivo de permitir a recolha de informação associada aos cenários com e sem a implementação do PBM, particularmente no que respeita à variação dos vários indicadores de interesse, verificada com a implementação de programas de gestão de sangue. Os critérios de selecção dos estudos apresentam-se na Tabela III.

Tabela III – Critérios de selecção

Tipos de estudos	Estudos com e sem intervenção (observacionais) que incluíssem a apresentação de resultados em saúde associados à implementação de PBM
Tipos de população	Doentes nas categorias/áreas terapêuticas consideradas para o modelo
Tipos de intervenções	Estudos que reportassem a implementação de programas de gestão de sangue
Tipos de indicadores	<p>Estudos com pelo menos um dos <u>indicadores de interesse</u> foram considerados elegíveis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma (inclui hemoglobina), creatinina, ferritina, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial activada, proteína C reactiva, % saturação transferrina, reticulócitos; • Consumo de ferro, estimuladores da eritropoiese, ácido fólico, agentes antifibrinolíticos, anticoagulantes, cristalóides e colóides, concentrado de fibrinogénio, concentrado de protrombina; • Volume de sangue perdido; • Duração da ventilação mecânica; • Saturação do oxigénio; • Utilização de transfusões (unidades de concentrado de eritrócitos, plasma e plaquetas); • Adiamento da cirurgia e sessão de hospital de dia; • Mortalidade intra-hospitalar; • Duração do internamento; • Taxa de reinternamentos hospitalares; • Sessões de hospital de dia; • Custos: sangue, ferro, estimuladores da eritropoiese, agentes antifibrinolíticos, internamento, consultas, métodos complementares de diagnóstico e terapêutica; • Efeitos adversos associados à transfusão, à administração de ferro, à administração de estimuladores da eritropoiese e à administração de agentes antifibrinolíticos.

Estratégia de pesquisa

A pesquisa bibliográfica electrónica foi conduzida em três das principais bases de dados de divulgação científica internacional, nomeadamente *PubMed*, *Web of Science*, *OvidSP*. De forma a maximizar a sensibilidade desta revisão, foi usado um filtro de pesquisa composto por palavras chave existentes no texto, termos de indexação e temas principais (Anexos| Tabela i).

Foram também revistas todas as referências de revisões sistemáticas e meta-análises encontradas através da pesquisa bibliográfica realizada, incluindo o documento “*Citations in Patient Blood Management*” [47].

Todos os estudos publicados até ao dia 23 de Maio de 2016 foram incluídos.

Seleção dos estudos

O primeiro passo da revisão foi a verificação dos títulos dos registos provenientes da pesquisa bibliográfica electrónica por um investigador que analisou os títulos que pudessem cumprir os critérios de elegibilidade pré-definidos.

O segundo passo foi a leitura dos resumos dos artigos por um investigador que analisou quais os resumos que poderiam cumprir os critérios de elegibilidade pré-definidos.

De seguida, passou-se à leitura integral dos estudos seleccionados pelo investigador. Todos os artigos que não cumpriam os critérios de inclusão foram excluídos. Nesta fase, todos os artigos foram lidos, na íntegra, por dois investigadores que tomaram, individualmente, decisões acerca de cada artigo. Não houve qualquer discordância de opiniões entre os investigadores.

A Figura 2 representa as várias fases da revisão sistemática da literatura, incluindo o número de artigos que integrou cada uma delas.

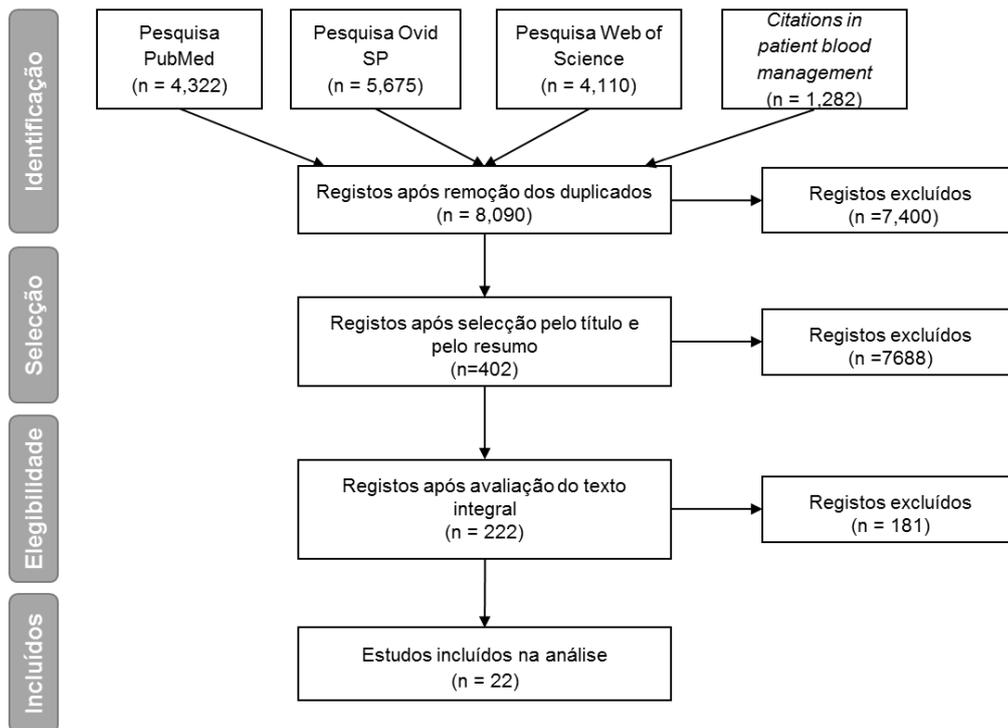


Figura 2 – Fluxograma da revisão sistemática da literatura

Como se pode verificar, dos 222 estudos seleccionados após leitura integral, apenas 22 foram elegíveis para a análise qualitativa, uma vez que os restantes incluíam intervenções em saúde não adequadas à prática clínica nacional.

Posteriormente, com o apoio do AWGP, foram escolhidos, de entre os 22 estudos considerados adequados para a análise qualitativa, aqueles que integrariam o modelo desenvolvido, os quais se apresentam, por área terapêutica, na Tabela IV, bem como os motivos para a sua selecção.

Tabela IV. Estudos seleccionados para integrar o modelo desenvolvido, por área terapêutica

Área terapêutica	Estudos incluídos na análise qualitativa	Estratégia avaliada	Estudo seleccionado	Motivo para selecção
Situações agudas				
Cirurgia ortopédica	Munoz <i>et al.</i> , 2014	Pré-PBM <i>versus</i> pós-PBM	Rineau <i>et al.</i>, 2016	Metodologia adequada com avaliação prospectiva da implementação do programa de PBM
	Lee <i>et al.</i> , 2015			
	Rineau <i>et al.</i> , 2016			
	Theusinger <i>et al.</i> , 2014			
	Heschl <i>et al.</i> , 2011			
Cirurgia cardíaca	Cladellas <i>et al.</i> , 2012	Pré-PBM <i>versus</i> pós-PBM	Cladellas <i>et al.</i>, 2012	Metodologia adequada com avaliação prospectiva da implementação do programa de PBM
	Gross <i>et al.</i> , 2015			
	Bilecen <i>et al.</i> , 2014			
	Chu <i>et al.</i> , 2013			
Cirurgia urológica	Kumar <i>et al.</i> , 2013	Ácido tranexâmico <i>versus</i> placebo	Leahy <i>et al.</i>, 2014	Afecção conceptual e metodológica no âmbito da cirurgia geral (e digestiva). Apesar de não ser exclusivo de doentes sujeitos a cirurgia urológica, considerou-se mais importante seleccionar um estudo que apresentasse uma implementação mais abrangente ao nível do PBM e não se focasse apenas numa intervenção isolada.
	Freedman <i>et al.</i> , 2014 ^a	Pré-PBM <i>versus</i> pós-PBM		
	Leahy <i>et al.</i> , 2014 ^a	Pré-PBM <i>versus</i> pós-PBM		
Hemorragia gastrointestinal	Villanueva <i>et al.</i> , 2013	Restrição de transfusões sanguíneas	Villanueva <i>et al.</i>, 2013	Abordagem que objectiva a vantagem de uma política transfusional restritiva
	Froman <i>et al.</i> , 2012	Restrição de transfusões sanguíneas		
Situações crónicas				
Oncologia	Hoeg <i>et al.</i> , 2013	Pré-PBM <i>versus</i> pós-PBM	Gross <i>et al.</i>, 2016	Metodologia adequada avaliação prospectiva da implementação do programa de PBM
	Gross <i>et al.</i> , 2016	Pré-PBM <i>versus</i> pós-PBM		

Legenda: ^a apesar destes estudos terem incluídos doentes sujeitos a todos os tipos de cirurgia (cirurgia geral), na ausência de um estudo que apresentasse a comparação pré-PBM *versus* pós-PBM para doentes exclusivamente sujeitos a cirurgia urológica, optou-se por usar esta referência.

Na ausência de estudos identificados na revisão sistemática da literatura com informação acerca da implementação de PBM para as áreas terapêuticas de hemorragia uterina anómala, gravidez, cardiologia, hemodiálise e doença inflamatória do intestino foi seleccionado o estudo **Mehra et al., 2015** - em detrimento dos estudos Ansari *et al.*, 2012, Borges *et al.*, 2013, Roubinian *et al.*, 2014, Sarode *et al.*, 2010, Goodnough *et al.*, 2014 - pois considerou-se que apresentava uma metodologia de avaliação mais abrangente do impacto de implementação de programa de PBM. Depois de seleccionados os estudos foi assumido que a efectividade verificada nesses programas de PBM seria transponível para a realidade nacional.

Extracção dos dados

Toda a informação de interesse foi extraída dos estudos considerados elegíveis - os dados foram extraídos de texto, tabelas e gráficos. Um segundo investigador validou toda a recolha de informação garantindo a fiabilidade dos dados.

Os dados foram extraídos e integrados numa base de dados em formato .xls (Microsoft® Excel™).

b. Recolha de dados junto das instituições do Ministério da Saúde

Dada a ausência de dados nacionais publicados acerca da taxa de transfusões (proporção de doentes transfundidos), demora média do internamento, taxa de mortalidade intra-hospitalar e idade média dos doentes por área terapêutica foi solicitada essa informação à ACSS de modo a poder estimar estes indicadores para a realidade nacional.

Estes dados foram gentilmente cedidos pela ACSS. Foi realizada uma análise dos códigos de diagnóstico principal dos episódios registados nesta base de dados dos internamentos hospitalares (códigos ICD-9) e feita a correspondência entre estes códigos e as áreas terapêuticas definidas para o modelo.

Com base na correspondência estabelecida verificou-se quais os episódios que correspondiam a internamento e quais os episódios com transfusão e morte, de forma a conseguir calcular-se os dados necessários para parametrização do modelo.

Adicionalmente, foi planeado um questionário com o envio de um pedido de dados a vários hospitais portugueses com o objectivo de obter informação mais detalhada acerca do número

de unidades de componentes do sangue transfundidas por doente, de acordo com o componente de sangue e com as áreas terapêuticas.

Apesar dos esforços desenvolvidos, não foi possível obter em tempo útil dados de uma amostra significativa de hospitais que permitisse o cálculo destes indicadores a nível nacional. Como tal, foi considerado o número médio de unidades de componentes sanguíneos utilizados por doente em Portugal, de acordo com a informação publicada no relatório mais recente (2015) do IPST [46].

c. Painel de peritos para validação e complementação dos dados

Após a realização da revisão da literatura e da obtenção de resultados preliminares do modelo foi desenvolvido um Painel de Peritos para validação dos dados imputados no modelo e para colmatar alguma informação em falta na literatura científica.

Foram convidados 11 peritos para participar neste Painel, tendo todos aceite o convite; no entanto, apenas dez participaram efectivamente na reunião presencial.

Com o objectivo de assegurar a heterogeneidade do Painel, foram convidados peritos de diferentes áreas médicas associadas à gestão de sangue, nomeadamente Anestesiologia, Cardiologia, Cirurgia, Ginecologia, Imunohemoterapia e Medicina Interna. A composição deste Painel encontra-se nos Anexos|Tabela ii.

O processo de contacto e convite dos peritos, incluindo a definição da data das reuniões, foi mediado pelo AWGP e pela Exigo Consultores.

Foi realizada uma reunião de grupo no dia 5 de Dezembro entre as 14:30 e as 17:45 no IPO de Lisboa - Centro de Formação, Edifício do Lar de Doentes, 5º andar, sala laranja.

Foi desenvolvido um questionário que contemplou informação acerca da epidemiologia, gestão de sangue (proporção de doentes transfundidos e número de unidades transfundidas por doente) e consumo de recursos (duração do internamento, mortalidade intra-hospitalar, consultas, administração de cristalóides e colóides).

O questionário foi implementado com recurso a um sistema de resposta interactiva (*TurningPoint*) que permite a resposta anónima e visualizar, no momento, as respostas dos

peritos, em termos globais e nunca individualmente. No final de cada questão, os peritos foram questionados sobre se concordavam com o valor final resultante da votação para cada questão.

O tratamento dos dados foi realizado através do cálculo de medidas de localização central (média) e de medidas de dispersão (desvio padrão amostral).

3.2. Modelo matemático de análise de decisão

O modelo conceptual desenvolvido para estimar o impacto clínico e económico da implementação de um PBM a nível nacional foi parametrizado com informações recolhidas através da revisão sistemática da literatura, com dados nacionais específicos provenientes das instituições do Ministério da Saúde e em casos de lacuna de informação através de um Painel de Peritos.

Estrutura e funcionamento

O modelo matemático utilizado assenta num processo formal de análise de decisão com o objectivo de estimar o impacto clínico e económico da implementação de um PBM em Portugal.

Este é um contexto complexo de modelar considerando que algumas estratégias de PBM podem já estar a ser utilizadas em alguns hospitais/serviços do hospital, logo não existe um termo de comparação facilmente disponível. Assim sendo, para efeitos exclusivos da presente análise foram criados dois cenários de comparação (Figura 3):

- a. Um cenário actual, que corresponde à prática clínica corrente nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde português;
- b. Um cenário com implementação de PBM que estima o cenário após a concretização de um programa de PBM a nível nacional.

A comparação entre estes dois cenários permitiu estimar o impacto da implementação de um programa de PBM a nível nacional.

O horizonte temporal considerado foi de um ano, tendo sido adoptada a perspectiva da sociedade.

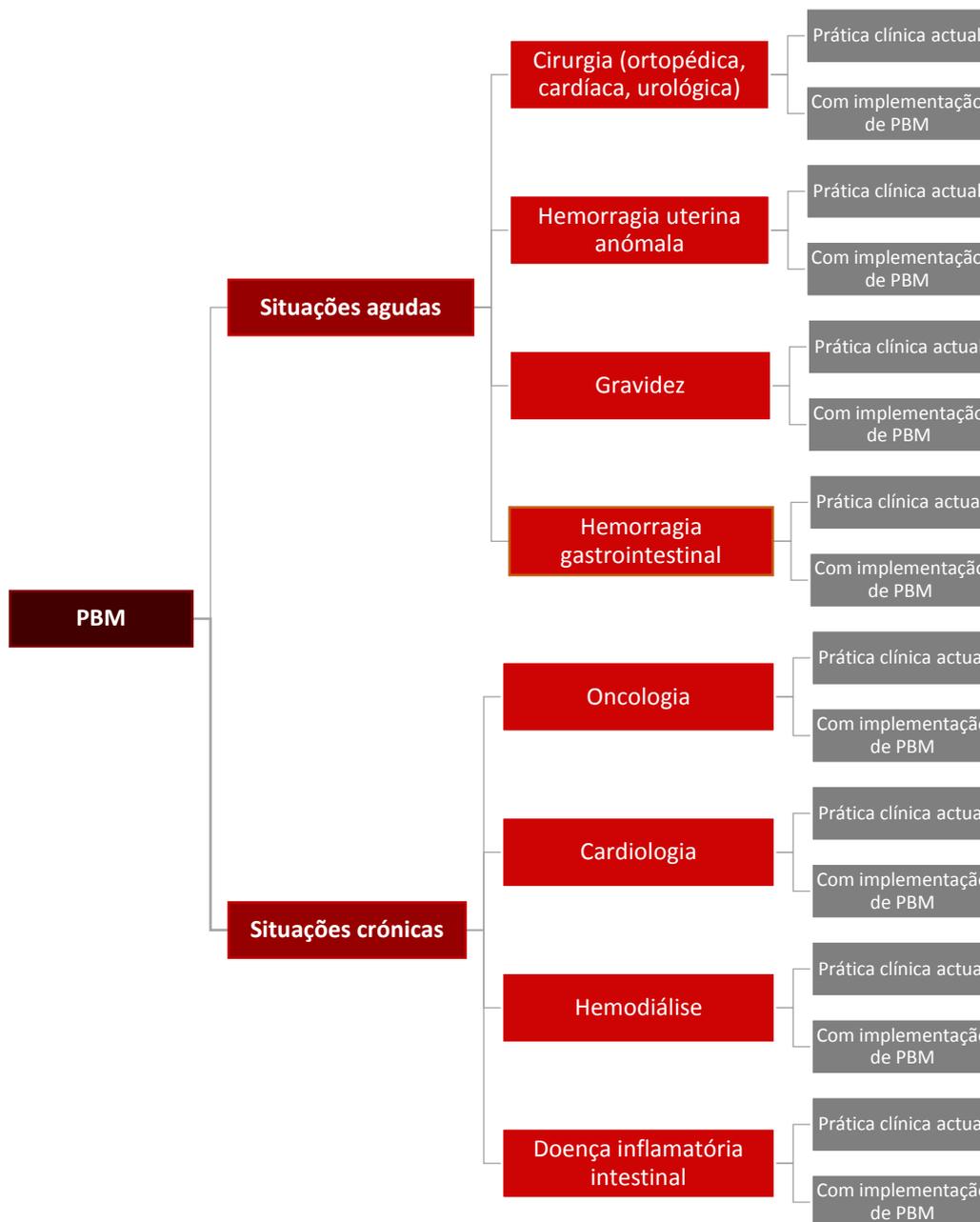


Figura 3 – Esquema do modelo conceptual de decisão analítica sobre a implementação de um programa nacional de PBM.

Legenda: PBM; *patient blood management*

As patologias consideradas na árvore de decisão foram divididas em duas categorias, “situações agudas” e “situações crónicas”, nas quais se incluem dez áreas terapêuticas específicas. Para cada uma das áreas terapêuticas, foi modelado o cenário “prática clínica actual” e “após implementação de PBM”, de acordo com o conjunto de intervenções aplicáveis a cada área terapêutica e respectivos resultados descritos na literatura.

- **População abrangida**

A população considerada incluiu doentes assistidos ao nível dos cuidados secundários do Serviço Nacional de Saúde em Portugal em cada uma das áreas terapêuticas incluídas (Tabela V).

Tabela V – População incluída no modelo por área terapêutica

Área terapêutica	População
Cirurgia ortopédica	83.018
Cirurgia cardíaca	8.681
Cirurgia urológica	31.067
Hemorragia uterina anómala	23.677
Gravidez	67.700
Hemorragia gastrointestinal	10.379
Oncologia	89.984
Cardiologia	50.689
Hemodiálise	11.514
Doença inflamatória intestinal	7.995

A população total abrangida corresponde ao somatório das várias populações associadas a cada uma das áreas terapêuticas e considerando exclusivamente doentes assistidos em hospitais públicos e eventos não traumáticos, resultando num total de 384.704 indivíduos. Cada uma das populações foi estimada individualmente de acordo com Anexos | Tabela iii.

- **Cenário actual**

Para a caracterização do cenário actual foram utilizados dados representativos da realidade nacional, por área terapêutica, relativamente a: mortalidade intra-hospitalar, duração do internamento, reinternamentos, consultas médicas, transfusões sanguíneas e consumo de componentes do sangue, consumo de medicamentos e efeitos adversos relacionados com as transfusões sanguíneas.

- **Cenário com implementação de PBM**

Para a caracterização deste cenário, foi aplicada uma estimativa do impacto da implementação de PBM em cada um dos indicadores e, quando aplicável, para cada uma das áreas terapêuticas. Para obter o valor deste impacto, foi calculada a variação relativa entre um cenário sem PBM e um cenário com implementação de PBM.

- **Custos**

Todos os custos unitários foram obtidos a partir de bases de dados ou por consulta da legislação nacional. Quando a informação existente o permitia, os custos imputados foram específicos de cada área terapêutica. Nas especialidades cirúrgicas, foi utilizado o pressuposto a cirurgia é conduzida da mesma forma com a implementação de um programa de PBM e por isso, assumiu-se que a cirurgia tem o mesmo custo em ambos os cenários.

Indicadores

A avaliação do impacto do PBM foi realizada considerando de três tipos de indicadores de resultados com implicações na saúde pública e no desempenho económico e financeiro do SNS:

- indicadores de efectividade;
- indicadores de actividade assistencial;
- indicadores económico-financeiros.

O impacto na saúde pública foi avaliado considerando a mortalidade intra-hospitalar, anos de vida perdidos prematuramente e anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY). Por outro lado, sendo o PBM maioritariamente circunscrito ao contexto dos cuidados secundários, os indicadores da actividade assistencial contemplaram a duração do internamento, a taxa de reinternamento a 30 dias, número de consultas e de transfusões de componentes sanguíneos. O valor económico foi estimado através dos custos relacionados com a mortalidade intra-hospitalar, internamento, reinternamento, medicamentos, efeitos adversos e transfusão de componentes sanguíneos. A Tabela VI apresenta os parâmetros introduzidos no modelo e as respectivas fontes de informação.

Tabela VI –Parâmetros introduzidos no modelo e respectivas fontes de informação

Tipo de dados	Indicador	Fonte
População*	-Número de doentes assistidos ao nível dos cuidados secundários do Serviço Nacional de Saúde em Portugal	-Ver Anexos Tabela iii
Mortalidade intra-hospitalar*	-Taxa de mortalidade intra-hospitalar no cenário actual	-ACSS
	-Taxa de mortalidade intra-hospitalar com implementação de PBM	-Rineau E, <i>et al.</i> ; Transfusion 2016; 56: 673–681 -Cladellas M, <i>et al.</i> ; Am J Cardiol 2012; 110: 1021–1026 -Gross I, <i>et al.</i> ; The Oncologist 2016; 21: 327–332 -Mehra T, <i>et al.</i> ; Transfusion 2015; 55; 2807–2815 -Validação por peritos
	-Idade média da morte	-ACSS
Internamento*	-Proporção de doentes internados	-ACSS -Doenças Oncológicas em Números 2015 -Rede de Referenciação de Cardiologia 2015 -Magalhães et al., GE Port J Gastroenterol, 22(1):4-14, 2015
	-Duração do internamento no cenário actual	-ACSS
	-Duração do internamento com implementação de PBM	-Rineau E, <i>et al.</i> ; Transfusion 2016; 56: 673–681 -Cladellas M, <i>et al.</i> ; Am J Cardiol 2012; 110: 1021–1026 -Villanueva <i>et al.</i> ; N Engl J Med 2013; 368: 11-21 -Gross I, <i>et al.</i> ; The Oncologist 2016; 21: 327–332 -Mehra T, <i>et al.</i> ; Transfusion 2015; 55; 2807–2815 -Validação por peritos
Reinternamento	-Taxa de reinternamento a 30 dias no cenário actual	-Benchmarking ACSS (Dezembro de 2015)
	-Taxa de reinternamento a 30 dias com implementação de PBM	-Kotze, A. <i>et al.</i> ; British J of Anaesthesia; 108 (6):943-52; 2012
Consultas*	-Número de consultas anuais no cenário actual	-Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco, DGS 2015 -Validação por peritos
	-Número de consultas anuais com implementação de PBM	-Validação por peritos
Transfusões*	-Proporção de doentes transfundidos (desagregado por CE, plasma e plaquetas) no cenário actual	-ACSS
	-Proporção de doentes transfundidos (desagregado por CE, plasma e plaquetas) com implementação de PBM	-Rineau E, <i>et al.</i> ; Transfusion 2016; 56: 673–681 -Cladellas M, <i>et al.</i> ; Am J Cardiol 2012; 110: 1021–1026 -Leahy MF, <i>et al.</i> ; Transfusion 2014; 54: 1133-1145 -Villanueva <i>et al.</i> ; N Engl J Med 2013; 368: 11-21 -Gross I, <i>et al.</i> ; The Oncologist 2016; 21: 327–332 -Mehra T, <i>et al.</i> ; Transfusion 2015; 55; 2807–2815

	<p>-Número médio de unidades transfundidas (desagregado por unidades de CE, plasma e plaquetas) por doente no cenário actual†</p> <p>-Número médio de unidades transfundidas (desagregado por unidades de CE, plasma e plaquetas) por doente com implementação de PBM</p>	<p>-Validação por peritos</p> <p>-Relatório de Actividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2015, IPST</p> <p>-Rineau E, <i>et al.</i>; Transfusion 2016; 56: 673–681</p> <p>-Cladellas M, <i>et al.</i>; Am J Cardiol 2012; 110: 1021–1026</p> <p>-Leahy MF, <i>et al.</i>; Transfusion 2014; 54: 1133-1145</p> <p>-Villanueva <i>et al.</i>; N Engl J Med 2013; 368: 11-21</p> <p>-Gross I, <i>et al.</i>; The Oncologist 2016; 21: 327–332</p> <p>-Mehra T, <i>et al.</i>; Transfusion 2015; 55: 2807–2815</p> <p>-Validação por peritos</p>
<p>Consumo de medicamentos**‡</p> <p>-Acido tranexâmico</p> <p>-Cristalóides</p> <p>-Colóides</p> <p>-Estimuladores da eritropoiese</p> <p>-Ferro oral e ferro EV</p>	<p>-Proporção de doentes tratados no cenário actual, por tipo de tratamento</p> <p>-Proporção de doentes tratados com implementação de PBM, por tipo de tratamento</p> <p>-Dose total utilizada por episódio, por doente, por tipo de tratamento, no cenário actual</p> <p>-Dose total utilizada por episódio, por doente, por tipo de tratamento, com implementação de PBM</p>	<p>-Rineau E, <i>et al.</i>; Transfusion 2016; 56: 673–681</p> <p>-Cladellas M, <i>et al.</i>; Am J Cardiol 2012; 110: 1021–1026</p> <p>-Villanueva <i>et al.</i>; N Engl J Med 2013; 368: 11-21</p> <p>-Gross I, <i>et al.</i>; The Oncologist 2016; 21: 327–332</p> <p>-Validação por peritos</p>
<p>Efeitos adversos relacionados com transfusão</p>	<p>-Frequência de efeitos adversos associados à transfusão</p> <p>-Tipo de efeitos adversos</p>	<p>-Relatório de Actividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2015, IPST</p>
<p>DALY Anos de vida perdidos</p>	<p>-Índice de incapacidade*</p> <p>-Índice de incapacidade por dia de internamento</p> <p>-Índice de incapacidade por transfusão</p> <p>-Esperança média de vida*</p>	<p>-WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2011, WHO Nov 2013</p> <p>-Ferreira, L. N. <i>et al.</i>; Qual Life Res; 2013</p> <p>-Timmers, T. K., <i>et al.</i>; Arch Surg 146(4); 2011</p> <p>-Szende, A., <i>et al.</i>; Health and Quality of Life Outcomes 7:81; 2009</p> <p>-Tábua Completa de Mortalidade para Portugal - 2013 – 2015</p> <p>-Causas de morte 2014 - INE</p>
<p>Custos</p>	<p>-Por dia de hospitalização*</p> <p>-Por consulta*</p> <p>-Por morte intra-hospitalar</p> <p>-Por transfusão (incluindo o custo do componente sanguíneo)</p> <p>-Por unidade de medicamento (ácido tranexâmico, cristalóides, colóides, estimuladores da eritropoiese, ferro oral e ferro EV)</p> <p>-Por cada efeito adverso relacionado com a transfusão</p> <p>-Cirurgia</p>	<p>-Portaria 234/2015</p> <p>-Contabilidade analítica ACSS</p> <p>-Catálogo de aprovisionamento da ACSS</p>

Legenda: *, cada um dos indicadores foi introduzido por área terapêutica; †, a obtenção deste valor desagregado por área terapêutica não foi possível; ‡, o consumo de medicamentos em cada área terapêutica apenas foi estimado quando existia informação do consumo nos estudos seleccionados na revisão sistemática; ACSS, Administração Central do Sistema de Saúde; CE, concentrado eritrocitário; DALYs, anos de vida ajustados pela incapacidade; EV, endovenoso; IPST, Instituto Português do Sangue e da Transplantação

A escolha destes indicadores foi motivada pelos indicadores mais frequentemente utilizados na literatura, e que poderiam adequar-se aos objectivos do estudo, mas também teve em consideração a sua adequabilidade à realidade clínica nacional. Por exemplo, uma vez que a proporção de dadores autólogos em relação aos homólogos no ano de 2015 é muito reduzida (0,1%), esta estratégia não foi considerada relevante no contexto nacional [31].

Utilizando estes indicadores foi possível caracterizar, com maior rigor, a efectividade, o desempenho assistencial e económico decorrentes da implementação de um PBM nacional em cada uma das áreas terapêuticas e para a população considerada.

A utilização de indicadores de nível macro e transversais a diferentes intervenções permite avaliar o valor deste tipo de programas, não só de forma individualizada, mas também de uma forma agregada, considerando todas as áreas terapêuticas contempladas no modelo, permitindo assim a comparação com outro tipo de programas de saúde pública.

3.3. Questionário para atribuição da importância relativa de intervenções associadas ao PBM

As intervenções associadas ao PBM são normalmente divididas em 3 pilares de actuação. Dentro de cada pilar várias intervenções são sugeridas com o objectivo da optimização do doente anémico e da utilização de sangue [37]. Pode admitir-se que qualquer das intervenções reconhecidas em PBM possuiu a mesma importância ou relevância. Ou em alternativa, pode igualmente admitir-se que as diferentes opções de intervenção em PBM devem ter uma importância diferente, consoante o seu potencial impacto e relevância para a saúde pública. Um dos objectivos do presente estudo foi aferir da importância relativa das intervenções em PBM seleccionadas pelos peritos do AWGP. Esta avaliação da importância relativa foi realizada através de uma análise de decisão envolvendo critérios múltiplos (MCDA). A referida metodologia pressupõe a identificação de critérios relevantes, aos quais são atribuídos valores de forma a identificar a sua importância relativa.

A atribuição de valores (pesos) para identificar a importância relativa das intervenções foi realizada através da aplicação de um questionário a peritos nacionais, gerado por um método baseado em *Adaptive Conjoint Analysis* (ACA). Este é um procedimento iterativo de abordagem conjunta e perspectiva decomposicional que adapta as questões colocadas com base nas preferências declaradas pelo respondedor, estimando a valorização de cada uma das intervenções, em termos relativos.

O questionário implementado contempla três etapas: i) a determinação da importância relativa dos níveis de implementação de cada intervenção; ii) comparação emparelhada de questões de *trade-off* entre duas situações, compostas por intervenções com níveis de implementação diferentes e iii) calibração.

Os níveis de implementação de cada uma das intervenções consideradas foram definidos com base no número de doentes abrangidos: ausente, número reduzido, moderado ou elevado número de doentes.

A lista de peritos foi definida pelo AWGP, tendo sido convidados 21 peritos, dos quais 19 aceitaram participar no questionário (a lista final apresenta-se nos Anexos|Tabela iv). O conjunto dos peritos seleccionados apresenta uma elevada heterogeneidade geográfica, assim como das especialidades mais directamente envolvidas na implementação de PBM a nível nacional, nomeadamente Anestesiologia, Imunohemoterapia e Hematologia.

O processo de contacto e convite dos peritos, incluindo a definição da data das reuniões, foi mediado pelo Exigo Consultores.

Foi realizada uma reunião individual com cada um dos 19 peritos que compôs o PP. Estas reuniões decorreram entre o Agosto de 2016 e Novembro de 2016, e tiveram uma duração entre 0,5 e 1 hora.

4. Resultados

O modelo de saúde pública desenvolvido considera um total de 384.704 doentes assistidos ao nível dos cuidados secundários do Serviço Nacional de Saúde em Portugal, distribuídos pelas áreas terapêuticas definidas de acordo com a metodologia descrita.

De acordo com o modelo adoptado, a implementação de um PBM a nível nacional poderá acarretar ganhos significativos face ao paradigma actual. Para o cenário de “implementação de PBM”, estima-se uma redução de 3.660 anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY), bem como uma diminuição de 51,2% das transfusões sanguíneas e de 10,3% de redução da duração dos internamentos. Em termos económicos, estima-se que a implementação de um PBM, a nível nacional, representaria uma poupança de 67,7 milhões de euros (M€).

A descrição pormenorizada dos resultados é apresentada nas secções seguintes.

a. Efectividade

Em consequência da redução do número de doentes transfundidos, da redução da duração do internamento e da redução da taxa de reinternamento, estima-se que a implementação de um PBM a nível nacional possa, durante um ano, evitar 594 mortes prematuras, representando um ganho de 1.481 anos de vida e uma redução de 3.660 DALYs em comparação com o paradigma actual (Tabela VII).

Tabela VII. Resultados relativos aos indicadores efectividade

Indicador	Situação actual	Implementação PBM	Δ Absoluta	Δ Relativa
Taxa de mortalidade intra-hospitalar (%)	4,01%	3,86%	-0,15%	-3,84%
Número de mortes intra-hospitalares	15.438	14.845	-594	-3,84%
Anos de vida perdidos	39.788	38.308	-1.481	-3,72%
DALYs	60.980	57.320	-3.660	-6,00%

Legenda: DALYs, anos de vida ajustados pela incapacidade; Δ , variação

b. Actividade assistencial

Em relação à utilização de recursos hospitalares, prevê-se que haja uma diminuição de 8,4% do número de dias de internamento no cenário com implementação de PBM. Entre os doentes internados é expectável que exista uma redução no número médio de dias de internamento superior a meio dia (0,61 dias).

Acresce que o benefício decorrente da implementação de PBM se estende ao número de reinternamentos a 30 dias. De facto, estima-se uma redução de 37,3%, consubstanciada pela diminuição de 6.000 reinternamentos até 30 dias após a alta.

Tendo em consideração os dias de internamento evitados, tanto no primeiro internamento como no reinternamento, estimamos que a implementação nacional de um PBM nesta população poderia evitar 233.141 dias de permanência no hospital.

Por outro lado, a existência de um programa de PBM nacional implicaria uma maior monitorização dos doentes, resultando em 295.577 consultas adicionais (aumento de 14,4%), o que representa, perto de uma consulta adicional por doente abrangido pelo programa (0,77 consultas).

Os resultados discriminados relativos ao consumo de recursos de saúde são apresentados na Tabela VIII.

Tabela VIII. Resultados relativos à utilização de recursos de saúde

Indicador	Situação actual	Implementação PBM	Δ Absoluta	Δ Relativa
Número total de dias de internamento	2.105.324	1.927.874	-177.450	-8,43%
Número médio de dias de internamento por doente	7,20	6,59	-0,61	-8,43%
Número de reinternamentos	16.729	10.494	-6.234	-37,27%
Número total de dias de reinternamento	149.702	94.011	-55.691	-37,20%
Número total de consultas	2.045.828	2.341.405	295.577	14,45%
Número médio de consultas por doente padrão*	5,32	6,09	0,77	14,45%

* o doente padrão corresponde ao doente médio considerando como ponderador a contribuição relativa de cada área terapêutica para a população geral.

5. Optimização do sangue

Na população considerada, estimamos que a implementação nacional de um PBM poderá diminuir a taxa de transfusão de CE para 4,3% face ao cenário actual de 8,7% (51,2% de redução). Esta redução pode acarretar numa poupança de 65.214 unidades de CE, sendo concretizada pela redução de 17.202 doentes transfundidos. O número médio de unidades de CE transfundidas por doente poderá apresentar também uma redução de 12,4%.

Verifica-se igualmente que com a implementação de um programa nacional de PBM existiriam reduções ao nível da taxa de transfusão e número de unidades transfundidas de plasma e plaquetas.

Os resultados detalhados relativos à utilização de componentes de sangue (CE, plasma e plaquetas) e transfusões são apresentados na Tabela IX.

Tabela IX. Resultados relativos á utilização de componentes de sangue e transfusões

	Indicador	Situação actual	Implementação PBM	Δ Absoluta	Δ Relativa
Concentrado eritrocitário	Proporção de doentes transfundidos com CE (%)	8,73%	4,26%	-4,47%	-51,23%
	Número de doentes transfundidos com CE	33.581	16.379	-17.202	-51,23%
	Nº médio de unidades de CE transfundidas por doente	3,39	2,97	-0,42	-12,37%
	Nº de unidades de CE transfundidas	113.892	48.678	-65.214	-57,26%
Plasma	Proporção de doentes transfundidos com plasma (%)	2,11%	2,02%	-0,08%	-3,99%
	Nº de doentes transfundidos com plasma	8.104	7.781	-323	-3,99%
	Nº médio de unidades de plasma transfundidas por doente	4,52	4,30	-0,22	-4,84%
	Nº unidades de plasma transfundidas	36.627	33.465	-3.163	-8,63%
Plaquetas	Proporção de doentes transfundidos com plaquetas (%)	0,4%	0,3%	-0,01%	-3,67%
	Nº de doentes transfundidos com plaquetas	1.397	1.346	-51	-3,67%
	Nº médio de unidades de plaquetas transfundidas por doente	3,08	2,93	-0,15	-4,84%
	Nº unidades de plaquetas transfundidas	4.303	3.945	-359	-8,33%

Legenda: CE, concentrado eritrocitário; Δ , variação

6. Valor económico

A tradução económica da implementação de um programa nacional de PBM na população considerada ascende a uma poupança de 67,7 milhões de euros (M€) por ano, o que representa uma redução de 6,3% da despesa actual com estes doentes (n=384.704). Este valor resulta, principalmente da diminuição de custos ao nível do internamento, consumo de sangue, reinternamento e mortalidade intra-hospitalar, mas também é necessário ter em conta as despesas adicionais com medicamentos e consultas - Figura 4.

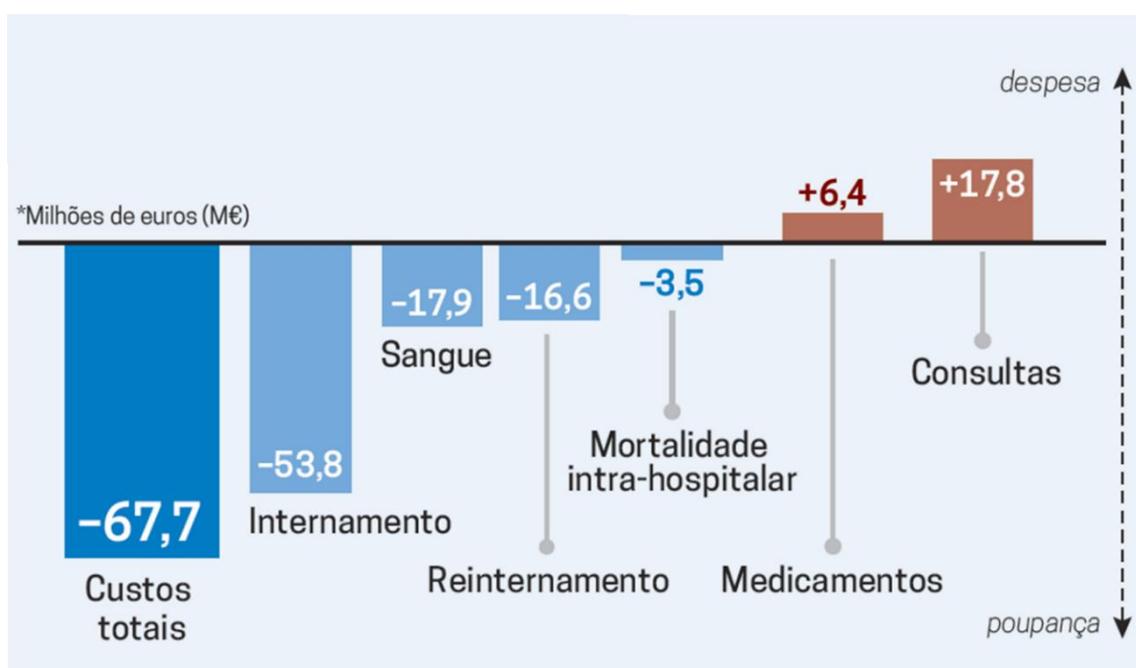


Figura 4 – Benefício económico da implementação de PBM

A redução do número de dias de internamento e da taxa de reinternamento corresponde a 70,4 M€ de poupança com os custos de internamento.

É expectável que o custo total com a transfusão de CE diminua cerca de 59,7% (29,5 M€ actualmente versus 11,9 M€ com a implementação de PBM em Portugal).

No entanto, a aplicação de um programa de PBM implica despesas adicionais com medicamentos que permitam cumprir os três pilares fundamentais do PBM (6,4 M€) e com a necessidade da realização de mais consultas para uma melhor implementação do programa e monitorização dos doentes (17,8 M€).

Na Tabela X são apresentados os resultados específicos relativos aos custos da gestão da população abrangida por este estudo para ambos os cenários: actualmente e após um ano de implementação de PBM a nível nacional.

Tabela X. Resultados relativos aos custos

Custos	Situação actual	Implementação PBM	Δ Absoluta	Δ Relativa	
Mortalidade intra-hospitalar	90.747.000 €	87.257.853 €	-3.489.146 €	-3,8%	
Internamento	622.520.384 €	568.709.568 €	-53.810.816 €	-8,6%	
Reinternamento	44.646.798 €	28.051.035 €	-16.595.763 €	-37,2%	
Consultas	154.125.312 €	171.898.648 €	17.773.336 €	+11,5%	
Medicamentos	11.982.887 €	18.351.201 €	6.368.314 €	+53,1%	
Efeitos adversos das transfusões	125.750 €	61.334 €	-64.416 €	-51,2%	
Cirurgia	113.668.437 €	113.668.437 €	-	-	
Sangue	Concentrado eritrocitário	29.458.122 €	11.853.086 €	-17.605.036 €	-59,8%
	Plasma	2.699.272 €	2.439.461 €	-259.810 €	-9,6%
	Plaquetas	347.971 €	293.200 €	-54.771 €	-15,7%
	Total	32.505.365 €	14.585.748 €	-17.919.617 €	-55,13%
Custos totais	956.653.496 €	888.915.386 €	-67.738.109 €	-6,3%	

7. Importância relativa de várias intervenções de PBM

A avaliação das várias estratégias de PBM consideradas pelo método *adaptive conjoint analysis* permitiu obter a distribuição da importância média relativa de cada uma destas intervenções, a qual se apresenta na Figura 5.



Figura 5 - Distribuição da importância média relativa associada a cada uma das intervenções associadas ao PBM

As intervenções que obtiveram maior preferência dos peritos foram a administração de ferro (Pilar 1) e a estratégia transfusional restritiva de concentrado eritrocitário (Pilar 3): 14,4% e 14,0%, respectivamente. A todas as outras intervenções foram atribuídos pesos semelhantes entre os 7,0% e 10,6%. Sendo que a administração de concentrado de complexo protrombínico foi a intervenção com menor importância relativa atribuída.

Considerando as estratégias incluídas no Pilar 1, a administração de ferro apresenta uma preferência global bastante mais elevada face à utilização de estimuladores da eritropoiese ou de ácido fólico e/ou vitamina B12. Entre estas duas últimas estratégias, a preferência dos peritos é muito semelhante: 8,2% para a administração de estimuladores da eritropoiese e 8,1% para a administração de ácido fólico e/ou vitamina B12.

A nível do Pilar 2, apesar da valorização muito equivalente, existe um peso relativamente destacado da intervenção de administração de concentrado fibrinogénio: 10,1% versus 8,7% para a administração de agentes antifibrinolíticos, 8,5% para a administração de cristalóides / colóides e 7,0% para a administração de concentrado de fibrinogénio.

Relativamente à implementação de estratégias restritivas de utilização de sangue (Pilar 3), a preferência dos peritos recaiu sobre a restrição da utilização de concentrado eritrocitário (14,0%), face a plaquetas (10,6%) e plasma (10,3%).

Globalmente, foi possível estimar que os peritos consideram os três pilares igualmente importantes.

8. Discussão

O valor da implementação de um programa de PBM é uma realidade amplamente conhecida, pelos seus benefícios ao nível da redução do consumo de componentes do sangue e consequente melhoria dos resultados em saúde [16, 34, 41, 42, 48]. De facto, em 2011, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou o PBM a todos os seus estados membros [49]. No entanto, apesar dos benefícios demonstrados pela implementação destes programas, existem diversas barreiras, em todo o mundo, que limitam a concretização das orientações da OMS na prática clínica, nomeadamente a falta de conhecimento, a falta de um compromisso interdisciplinar, a falta de recursos, entre outras preocupações [50].

O presente estudo argumenta que a implementação de um programa de PBM a nível nacional, em Portugal, poderia abranger cerca 384.700 doentes de diversas áreas médicas e cirúrgicas, com uma poupança anual para o Serviço Nacional de Saúde de 67,7 milhões de euros. Esta poupança representa uma redução total de custos de 6,3% em relação ao paradigma actual. O valor é atribuível principalmente à redução da duração do internamento em 8,4%, à diminuição de mais de 50% das transfusões de CE e ao decréscimo de 37,2% da taxa de reinternamento. Este valor também contempla a monitorização e tratamento adequado dos doentes que um programa de PBM implica, o que leva a uma maior utilização de consultas e a um maior consumo de medicamentos que representam uma despesa de 24,1 M€.

Em termos de saúde pública, estima-se que o PBM evite 594 mortes prematuras, o que representa um ganho de 1.481 anos de vida e uma redução de 3.660 DALYs.

Por sugestão dos peritos portugueses a implementação de um programa de PBM em Portugal deveria dar primazia à melhor gestão da anemia através do uso de ferro e estimular estratégias transfusionais mais restritivas de CE, sem prejuízo das restantes intervenções que compõem a totalidade do PBM e o tornam mais abrangente.

O presente estudo é o primeiro a avaliar o valor para a sociedade portuguesa da implementação dum programa de PBM. A nível internacional, os programas de PBM já foram implementados com sucesso em vários hospitais na Austrália, Estados Unidos da América, Áustria e a nível nacional nos Países Baixos. No entanto, de acordo com a pesquisa bibliográfica realizada, o presente estudo foi o primeiro a debruçar-se sobre o valor da implementação de um programa

de PBM em termos de saúde pública, a nível nacional e abrangendo áreas clínicas médicas e cirúrgicas.

À semelhança do presente estudo, as publicações internacionais que avaliam o custo-efectividade dos programas de PBM demonstram benefícios clínicos e económicos substanciais [16, 48, 51]. Por exemplo, no caso dos Países Baixos, onde existe uma orientação nacional para implementação de programas de PBM, a sua aplicação é feita essencialmente a nível cirúrgico, nomeadamente da cirurgia ortopédica [16]. Entre 2000 e 2009, o número de transfusões de sangue alogénico reduziu 12% com uma estimativa de diminuição de 100 milhões de euros. No caso da Austrália ocidental a implementação de um PBM resultou numa diminuição da taxa de utilização de CE de 31,8/1000 (2008-2009) para 21,5/1000 no ano de 2013-14. Estes resultados associaram-se a uma redução com significado estatístico da duração média do internamento hospitalar de 8.74 dias para apenas 7,58 dias (valor-p=0.002). A incidência de cardíacas e respiratórias também diminuiu com o PBM [48, 51-54]. Várias outras publicações reportam os resultados da implementação de PBM em diversas áreas terapêuticas, incluindo doentes assistidos nos cuidados secundários, por vezes apenas num único centro ou num conjunto limitado de centros [48, 55, 56]. Estes resultados são semelhantes aos observados no presente estudo, reforçando a sua validade.

Quanto ao modelo apresentado, importa ressaltar que a realidade dificilmente poderá ser reproduzida em ambiente analítico. Por outro lado, o modelo proposto, e a comparação entre dois cenários simulados da prática clínica actual e com implementação de PBM, permitiu atingir os objectivos, existindo, contudo, uma dependência de pressupostos que podem ser fontes de viés. Os vieses existentes são tanto mais relevantes quanto menos sólidos forem os pressupostos utilizados. No entanto, todos os pressupostos utilizados foram consistentes ao longo do estudo e assentaram numa actividade reflexiva e cuidada por parte da equipa de investigação com o apoio do AWG e dos peritos consultados.

Os valores de efectividade das intervenções foram recolhidos da literatura internacional, para cada uma das áreas terapêuticas, e validados pelo Painel de Peritos. Como o estudo seleccionado para cada área terapêutica podia não ter informação acerca de todos os indicadores, o impacto do PBM pode estar a ser subestimado.

Novos estudos com resultados sólidos a nível clínico, de efectividade e económico são necessários para construir um conjunto crescente de evidência acerca das consequências da implementação de programas de PBM. Devem ser promovidos estudos em ambiente real e com grupos controlo que avaliem a implementação de um programa de PBM em áreas terapêuticas

médicas e cirúrgicas, a fim de actualizar o modelo actual com intervenções desenvolvidas na prática clínica nacional.

Em suma, importa ressaltar a importância de programas de PBM em Portugal, uma vez que a sua implementação sobre a prática clínica actual, que poderá contemplar algumas estratégias de PBM de acordo com o paradigma de cada hospital, demonstrou benefícios significativos em termos clínicos, económicos, de consumo de recursos e, de forma agregada, dum elevado valor para a saúde pública.

9. Conclusões

A implementação de um PBM a nível nacional poderá representar um passo importante em primeiro lugar para a segurança dos doentes. Adicionalmente, pode decorrer um impacto substancial em termos de saúde pública, especialmente na redução da mortalidade e incapacidade. Embora Portugal não seja um dos países Europeus com maior consumo de sangue *per capita*, um programa de PBM será uma oportunidade para otimizar ainda mais o consumo de sangue, melhorando o desempenho das unidades hospitalares, contrariando a escassez crónica do sangue e seu derivados.

Adicionalmente, a implementação de um PBM poderá ter grande impacto ao nível do consumo de recursos, nomeadamente a redução da duração do internamento e da taxa de reinternamento, tornando os hospitais mais eficientes na gestão destes recursos. Naturalmente que a implementação de um PBM requer investimentos, o quais serão mais marcados ao nível do aumento do número de consultas e consumo de medicamentos. Contudo, seus custos incrementais serão mais que compensados com a redução da despesa já identificada.

Para além de demonstrar o valor da implementação dum programa de PBM em Portugal, o presente estudo permitiu também identificar as intervenções associadas ao PBM com maior ou menor importância relativa para os peritos portugueses. A administração de ferro e a estratégia transfusional restritiva de CE foram as intervenções mais valorizadas pelos peritos nacionais.

Em resumo, a implementação de um programa de PBM em Portugal apresentará um grande valor em termos de saúde pública para o Serviço Nacional de Saúde. Desta forma, o incentivo e o investimento neste programa traduzir-se-á em ganhos para a sociedade, permitindo uma afectação mais eficiente de recursos da saúde e em simultâneo melhorar a qualidade e desempenho assistencial.

10. Referências bibliográficas

1. Shah, A., *Anemia*. Indian Journal of Medical Sciences, January 2004. **58**(No.1): p. 24-25.
2. *World Health Organization. Nutritional Anaemias - Report of a WHO Scientific Group*. . Geneva 1968. **N. 405**.
3. Beutler, E. and J. Waalen, *The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration?* Blood, 2006. **107**(5): p. 1747-1750.
4. Nilsson-Ehle, H., et al., *Blood haemoglobin declines in the elderly: implications for reference intervals from age 70 to 88*. Eur J Haematol, 2000. **65**(5): p. 297-305.
5. Brabin, B.J., M. Hakimi, and D. Pelletier, *An analysis of anemia and pregnancy-related maternal mortality*. The journal of Nutrition, 2001. **131**(2): p. 604S-615S.
6. Caro, J.J., et al., *Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer*. Cancer, 2001. **91**(12): p. 2214-2221.
7. Foley, R.N., et al., *The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease*. American journal of kidney diseases, 1996. **28**(1): p. 53-61.
8. Vlagopoulos, P.T., et al., *Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease*. Journal of the American Society of Nephrology, 2005. **16**(11): p. 3403-3410.
9. McMurray, J.J., *What are the clinical consequences of anemia in patients with chronic heart failure?* Journal of cardiac failure, 2004. **10**(1): p. S10-S12.
10. O'Meara, E., et al., *Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program*. Circulation, 2006. **113**(7): p. 986-94.
11. Allen, L.H., *Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome*. The American journal of clinical nutrition, 2000. **71**(5): p. 1280s-1284s.
12. Hegde, N., M.W. Rich, and C. Gayomali, *The cardiomyopathy of iron deficiency*. Texas Heart Institute Journal, 2006. **33**(3).
13. Sarnak, M.J., et al., *Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **40**(1): p. 27-33.
14. Latvala, A., et al., *Anaemia and other predictors of fatigue among patients on palliative therapy for advanced cancer*. Anticancer research, 2009. **29**(7): p. 2569-2575.
15. Morant, R., *Asthenia: an important symptom in cancer patients*. Cancer treatment reviews, 1996. **22**: p. 117-122.
16. Shander, A., et al., *Patient blood management in Europe*. BJA: British Journal of Anaesthesia, 2012. **109**(1): p. 55-68.
17. Fonseca, C., et al., *Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study*. Internal Medicine Journal, 2016. **46**(4): p. 470-478.
18. AWGP. *Anemia Working Group Portugal. Anemia (poster)*. Dezembro 2016]; Available from: http://www.awgp.pt/images/pdf/Poster_Anemia.pdf.
19. AWGP. *Anemia Working Group Portugal. Qual o tratamento da anemia?* Dezembro de 2016]; Available from: <http://www.awgp.pt/faq>.
20. Gasche, C., et al., *Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases*. Gut, 2004. **53**(8): p. 1190-1197.

21. Stein, J. and A.U. Dignass, *Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease—a practical approach*. Annals of Gastroenterology, 2013. **26**(2): p. 104.
22. Goodnough, L.T., et al., *Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines*. British journal of anaesthesia, 2011. **106**(1): p. 13-22.
23. DGS, *Direção Geral da Saúde. Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto*. Norma 030/2013 (actualizada em abril de 2015).
24. DGS, *Direção-Geral da Saúde. Utilização Clínica de Concentrado Eritrocitário no Adulto*. Norma 038/2012.
25. Hoffmann, A., *Managing the Risks with Blood: The Australian Case*. St. Gallen, 2012
26. Goodnough, M.D.Lawrence T. and M.D.A. Shander, *Patient Blood Management*. Anesthesiology, 2012. **116**(6): p. 1367-1376.
27. Shander, A., et al., *From bloodless surgery to patient blood management*. Mt Sinai J Med, 2012. **79**(1): p. 56-65.
28. Shander, A., et al., *Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: the international consensus conference on transfusion outcomes*. Transfusion medicine reviews, 2011. **25**(3): p. 232-246. e53.
29. Gombotz, H., et al., *The second Austrian benchmark study for blood use in elective surgery: results and practice change*. Transfusion, 2014. **54**(10pt2): p. 2646-2657.
30. Olim, G., *O sistema português do sangue*. ABO, Revista de Medicina Transfusional No, 2010. **42**: p. 9-14.
31. IPST, *Relatório de Actividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância*. 2014.
32. IPST, *Relatório de Actividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância*. 2013.
33. IPST, *Relatório de Actividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância*. 2012.
34. Spahn, D.R., A. Shander, and A. Hofmann, *The chiasm: transfusion practice versus patient blood management*. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 2013. **27**(1): p. 37-42.
35. Spahn, M.D.F.R.C.A.Donat R., et al., *Patient Blood Management The Pragmatic Solution for the Problems with Blood Transfusions*. Anesthesiology, 2008. **109**(6): p. 951-953.
36. *National Blood Authority Australia. Implementing PBM Guidelines. National Patient Blood Management Guidelines Implementation Strategy 2013-2017. Better Management of Patients' Blood. Better Patient Outcomes*. Janeiro 2017]; Available from: <https://www.blood.gov.au/implementing-pbm>.
37. *National Blood Authority Australia. Patient Blood Management (PBM)*. Janeiro 2017]; Available from: <https://www.blood.gov.au/patient-blood-management-pbm#guidelines>.
38. *EU-PBM Patient Blood Management. European Guide on Good Practices for Patient Blood Management (leaflet)*. Available from: <http://www.europe-pbm.eu/>.
39. *National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines: Module 1. Critical Bleeding Massive Transfusion*. 2011.
40. Ulmer, T., *European orientation towards the better management of Hepatitis B in Europe*, H.B.e. group, Editor. 2007: European Parliament.
41. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), *Annual Epidemiological Report 2016*. 2016: Stockholm.
42. Carvalhana, S.C., et al., *Hepatitis B and C prevalence in Portugal: disparity between the general population and high-risk groups*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016. **28**(6): p. 640-4.

43. McCullough, J., *Innovation in transfusion medicine and blood banking: documenting the record in 50 years of TRANSFUSION*. Transfusion, 2010. **50**(12): p. 2542-2546.
44. World Health Organization (WHO). *World Health Alliance Resolution WHA63.12. Availability, safety and quality of blood products* 2010 [cited Dez 2016; Available from: <http://www.who.int/bloodsafety/>].
45. National Blood Authority. *Patient Blood Management Guidelines: Module 3. Medical*. 2011.
46. IPST, *Relatório de Actividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância*. 2015.
47. AuBuchon, J.P., *Citations in Patient Blood Management*. AABB, 2014.
48. Farmer, S.L., et al., *A programmatic approach to Patient Blood Management - reducing transfusions and improving patient outcomes*. T Open Anesth J, 2015. **9**, **6**:16.
49. WHO Global Forum for Blood Safety: Patient blood management. 2011 Feb 2017]; Available from: http://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs_01_pbm/en/.
50. Meybohm, P., et al., *Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation*. Transfus Med Rev, 2017. **31**(1): p. 62-71.
51. Hofmann, A., et al., *Economic considerations on transfusion medicine and patient blood management*. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 2013. **27**(1): p. 59-68.
52. Cladellas, M., et al., *Effects of preoperative intravenous erythropoietin plus iron on outcome in anemic patients after cardiac valve replacement*. Am J Cardiol, 2012. **110**(7): p. 1021-6.
53. Rineau, E., et al., *Implementing a blood management protocol during the entire perioperative period allows a reduction in transfusion rate in major orthopedic surgery: a before-after study*. Transfusion, 2016. **56**(3): p. 673-81.
54. Gross, I., et al., *Impact of a Patient Blood Management Program and an Outpatient Anemia Management Protocol on Red Cell Transfusions in Oncology Inpatients and Outpatients*. Oncologist, 2016. **21**(3): p. 327-32.
55. Mehra, T., et al., *Implementation of a patient blood management monitoring and feedback program significantly reduces transfusions and costs*. Transfusion, 2015. **55**(12): p. 2807-15.
56. Roubinian, N.H., et al., *Trends in red blood cell transfusion and 30-day mortality among hospitalized patients*. Transfusion, 2014. **54**(10 Pt 2): p. 2678-86.

11. ANEXOS

ÍNDICE TABELAS (ANEXOS)

Anexos Tabela i – Estratégia de pesquisa	liii
Anexos Tabela ii – Composição do painel de peritos para validação e complementação dos dados do modelo.....	lv
Anexos Tabela iii – Estimativa da população incluída no modelo por área terapêutica	lvi
Anexos Tabela iv – Composição do painel de peritos para atribuição da importância relativa de intervenções associadas ao PBM	lvii

Anexo I – Revisão sistemática da literatura

Anexos|Tabela i – Estratégia de pesquisa

Nº	PubMed
1	“patient blood management” [tiab] OR “patient blood-management” [tiab] OR PBM [tiab] OR “blood management” [tiab] OR “blood-management” [tiab] OR “blood management program” [tiab] OR “blood management programme” [tiab] OR “blood-management program” [tiab] OR “blood-management programme” [tiab] OR BMP [tiab] OR “anemia management program” [tiab] OR “blood product management” [tiab] OR “blood products management” [tiab] OR BPM [tiab] OR “transfusion program” [tiab] OR “transfusion programme” [tiab] OR “blood conservation” [tiab] OR “blood preservation” [tiab] OR “blood replacement” [tiab]
2	Urologic Surgical Procedures [mh] OR “urologic surgical procedure*” [tiab] OR “urologic surgery” [tiab] OR “urologic surgeries” [tiab] OR “genitourinary surgery” [tiab] OR “genitourinary surgeries” [tiab]
3	Cardiac Surgical Procedures [mh] OR “cardiac surgical” [tiab] OR “cardiac surgery” [tiab] OR “cardiac surgeries” [tiab] OR “heart surgery” [tiab] OR “heart surgeries” [tiab] OR “cardiovascular surgery” [tiab] OR “cardiovascular surgeries” [tiab] OR “cardiothoracic surgery” [tiab] OR “cardiothoracic surgeries” [tiab] OR “thoracic surgery” [tiab] OR “thoracic surgeries” [tiab] OR “vascular surgery” [tiab] OR “vascular surgeries” [tiab]
4	Orthopedic Procedures [mh] OR “orthopedic procedure” [tiab] OR “orthopedic procedures” [tiab] OR “orthopaedic procedure” [tiab] OR “orthopaedic procedures” [tiab] OR “orthopedic surgery” [tiab] OR “orthopedic surgeries” [tiab] OR “orthopaedic surgery” [tiab] OR “orthopaedic surgeries” [tiab]
5	Menorrhagia [mh] OR menorrhagia [tiab] OR “heavy menstrual period” [tiab] OR “heavy menstrual periods” [tiab] OR “prolonged menstrual period” [tiab] OR “heavy menstrual bleeding” [tiab] OR “prolonged menstrual bleeding” [tiab]
6	pregnan* [tiab] OR “postpartum bleed” [tiab] OR “postpartum bleeding” [tiab] OR “post-partum bleeding” [tiab] OR “postpartum hemorrhage” [tiab] OR “postpartum hemorrhages” [tiab] OR “post-partum hemorrhage” [tiab] OR “post-partum hemorrhages” [tiab] OR “postpartum haemorrhage” [tiab] OR “postpartum haemorrhages” [tiab] OR “post-partum haemorrhage” [tiab] OR “post-partum hemorrhages” [tiab] OR PPH [tiab]
7	Gastrointestinal Hemorrhage [mh] OR “gastrointestinal bleed” [tiab] OR “gastrointestinal bleeding” [tiab] OR “GI bleed” [tiab] OR “GI bleeding” [tiab] OR “gastrointestinal hemorrhage” [tiab] OR “GI hemorrhage” [tiab] OR “gastrointestinal haemorrhage” [tiab] OR “GI haemorrhage” [tiab]
8	Neoplasms [mh] OR neoplasm [tiab] OR oncolog* [tiab] OR cancer* [tiab] OR tumor* [tiab]
9	Cardiology [mh] OR cardiology [tiab]
10	Renal Dialysis [mh] OR “renal insufficiency, chronic” [mh] OR “kidney failure, chronic” [mh] OR “renal dialysis” [tiab] OR “renal dialysis” [tiab] OR hemodialysis [tiab] OR hemodialysis [tiab] OR dialysis [tiab] OR dialysis [tiab] OR “renal insufficiency” [tiab] OR “kidney insufficiency” [tiab] OR “kidney failure” [tiab] OR “renal failure” [tiab]
11	Inflammatory Bowel Diseases [mh] OR “inflammatory bowel disease” [tiab] OR “inflammatory bowel diseases” [tiab] OR IBD [tiab]
12	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	#1 AND #12
14	Filters: Humans
Nº	Web of Science
1	TS=(“patient blood management” OR “patient blood-management” OR PBM OR “blood management” OR “blood management program*” OR “blood-management” OR “blood-management program*” OR BMP OR “anemia management program*” OR “anaemia management program*” OR “blood product management” OR “blood products management” OR BPM OR “perioperative patient blood management program*” OR PPBMP OR “transfusion program*” OR “bloodless program*” OR “blood conservation” OR “blood preservation” OR “blood replacement”)
2	TS=(“urologic surgical procedure*” OR “urologic surger*” OR “genitourinary surger*”)
3	TS=(“cardiac surg*” OR “heart surger*” OR “cardiovascular surg*” OR “cardiothoracic surg*” OR “thoracic surg*” OR “vascular surg*”)
4	TS=(“orthopedic procedure*” OR “orthopaedic procedure*” OR “orthopedic surger*” OR “orthopaedic surger*”)

5	TS=(Menorrhagia OR menorrhagia OR "heavy menstrual period*" OR "prolonged menstrual period" OR "heavy menstrual bleed*" OR "prolonged menstrual bleed*")
6	TS=(pregnan* OR "postpartum bleed*" OR "post-partum bleed*" OR "postpartum hemorrhage*" OR "post-partum hemorrhage*e" OR "postpartum haemorrhage*" OR "post-partum haemorrhage*" OR PPH)
7	TS=("gastrointestinal bleed*" OR "GI bleed*" OR "gastrointestinal hemorrhage*" OR "gastrointestinal haemorrhage*" OR "GI hemorrhage*" OR "GI haemorrhage*")
8	TS=(neoplasms OR neoplasia OR oncolog* OR cancer* OR tumor*)
9	TS=(cardiology)
10	TS=("renal dialysis" OR "renal dyalisis" OR "kidney dialysis" OR "kidney dyalisis" OR dialysis OR dyalisis OR hemodialysis OR hemodyalisis OR "renal insufficiency" OR "kidney insufficiency" OR "kidney failure" OR "renal failure")
11	TS=("inflammatory bowel disease*" OR IBD)
12	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	#12 AND #1
Nº	Ovid SP
1	(patient blood management or PBM or blood management or blood management program\$ or blood-management or blood-management program\$ or BMP or anemia management program\$ or anaemia management program\$ or blood product management or blood products management or BPM or perioperative patient blood management program\$ or PPBMP or transfusion program\$ or bloodless program\$ or blood conservation or blood preservation or blood replacement).ti,ab.
2	(Urologic Surgical Procedures or urologic surgical procedure\$ or urologic surger\$ or genitourinary surger\$).ti,ab.
3	(cardiac surg\$ or heart surger\$ or cardiovascular surg\$ or cardiothoracic surg\$ or thoracic surg* or vascular surg\$).ti,ab.
4	(orthopedic procedure or orthopaedic procedure or orthopedic surger\$ or orthopaedic surger\$).ti,ab.
5	(Menorrhagia or menorrhagia or heavy menstrual period or prolonged menstrual period OR heavy menstrual bleed\$ or prolonged menstrual bleed\$).ti,ab.
6	(pregnan\$ or postpartum bleed\$ or post-partum bleed\$ or postpartum hemorrhage\$ or post-partum hemorrhage\$ or postpartum haemorrhage\$ or post-partum haemorrhage\$ OR PPH).ti,ab.
7	(gastrointestinal bleed\$ or GI bleed\$ or gastrointestinal hemorrhage\$ or gastrointestinal haemorrhage\$ or GI hemorrhage\$ or GI haemorrhage\$).ti,ab.
8	(neoplasm or neoplasia or oncolog\$ or cancer\$ or tumor\$).ti,ab.
9	(cardiology).ti,ab.
10	(renal dialysis or renal dyalisis or kidney dialysis or kidney dyalisis or hemodialysis or hemodyalisis or dyalisis or dialysis or renal insufficiency or kidney insufficiency or kidney failure or renal failure).ti,ab.
11	(inflammatory bowel disease\$ or IBD).ti,ab.
12	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13	12 and 1

Anexo I – Painel de peritos para validação e complementação dos dados do modelo

Anexos|Tabela ii – Composição do painel de peritos para validação e complementação dos dados do modelo

Nome	Instituição
Dra. Ângela Alves	Anestesiologia Hospital Sta. Maria, CHLN - Lisboa
Dr. António Carneiro	Medicina Interna Hospital da Luz Arrábida – V. N. Gaia
Dr. António Robalo Nunes	Imunohemoterapia Hospital das Forças Armadas - Lisboa
Prof. Dra. Cândida Fonseca	Cardiologia Hospital São Francisco Xavier, CHLO - Lisboa
Dra. Dialina Brilhante	Imunohemoterapia IPO Lisboa
Dr. João Mairos	Ginecologia/Obstetrícia Hospital das Forças Armadas - Lisboa
Dr. Jorge Tomaz	Imunohemoterapia Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
Dr. José Aguiar	Anestesiologia Hospital de Sto. António - Porto
Dr. José Esteves	Imunohemoterapia Hospital Egas Moniz, CHLO - Lisboa
Dra. Patrícia Conde	Anestesiologia Hospital Sta. Maria, CHLN - Lisboa

Anexo III – População abrangida

Anexos | Tabela iii – Estimativa da população incluída no modelo por área terapêutica

Área terapêutica	População	Fonte
Cirurgia ortopédica	83.018	Relatório Síntese da Actividade Cirúrgica Programada – 2015 (SIGIC)
Cirurgia cardíaca	8.681	Relatório Síntese da Actividade Cirúrgica Programada – 2015 (SIGIC)
Cirurgia urológica	31.067	Relatório Síntese da Actividade Cirúrgica Programada – 2015 (SIGIC)
Hemorragia uterina anómala	23.677	Relatório Síntese da Actividade Cirúrgica Programada – 2015 (SIGIC)
Gravidez	67.700	Portal transparência ACSS (2015) – SNS
Hemorragia gastrointestinal*	10.379	Kim et al. <i>World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology</i> . November 15; 5(4): 467-478; 2014
Oncologia	89.984	Doenças oncológicas em números -2015
Cardiologia [†]	50.689	Ceia et al. <i>Eur J Heart Fail</i> . Aug; 4(4):531-9.2002; Santos et al. <i>Congresso Português de Cardiologia</i> . 2011; Bonhorst et al. <i>Rev Port Cardiol</i> . Mar 29(3):331-50. 2010
Hemodiálise	11.514	Macário et al. <i>Encontro Renal</i> , 13-16 Abril de 2016
Doença inflamatória intestinal [‡]	7.995	Azevedo et al. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> . 2010

Legenda: *, a prevalência foi aplicada na população total Portuguesa (2015) e apenas foi incluída a proporção de doentes tratados no SNS (Estatísticas da Saúde 2014 - INE); †, as prevalências das doenças cardiovasculares mais relevantes foram aplicadas na população portuguesa e apenas foi incluída a proporção de doentes tratados nos cuidados secundários do SNS (Estatísticas da Saúde 2014 – INE; Portal Transparência ACSS 2015) e a proporção de doentes anémicos (Estudo EMPIRE); ‡, apenas foi incluída a proporção de doentes tratados nos cuidados secundários do SNS (Estatísticas da Saúde 2014 – INE; Portal Transparência ACSS 2015)

Anexo III – Painel de peritos para atribuição da importância relativa de intervenções associadas ao PBM

Anexos|Tabela iv – Composição do painel de peritos para atribuição da importância relativa de intervenções associadas ao PBM

Nome	Instituição
Dr. Alexandre Carrilho	Anestesiologia Hospital S. José, CHLC – Lisboa
Dra. Carla Monteiro	Imunohemoterapia Centro Hospitalar de São João – Porto
Dr. Carlos Aldeia	Imunohemoterapia Hospital do Litoral Alentejano – Santiago do Cacém
Dra. M^a Céu Lobo	Imunohemoterapia Hospital Egas Moniz, CHLO – Lisboa
Dra. Deonilde Espírito Santo	Imunohemoterapia Hospital de São José, CHLC – Lisboa
Dr. Francisco Ferro	Imunohemoterapia Hospital do Espírito Santo – Évora
Dr. Joaquim Andrade	Hematologia Centro Hospitalar de São João – Porto
Dr. Jorge Coutinho	Hematologia Hospital de S. António, CHP – Porto
Dr. Jorge Martinez	Imunohemoterapia Centro Hospitalar Cova da Beira – Covilhã
Dr. Jorge Tomaz	Imunohemoterapia Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
Dr. José Aguiar	Anestesiologia Hospital de Sto. António, CHP – Porto
Dra. Laurentina Queirós	Imunohemoterapia Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães
Dra. Luísa Oliveira	Anestesiologia Hospital SAMS – Lisboa
Dr. Manuel Matos Chave	Imunohemoterapia Hospital Egas Moniz, CHLO - Lisboa
Dr. Marco Sampaio	Imunohemoterapia Hospital de Sto. António, CHP – Porto
Dra. Marika Antunes	Imunohemoterapia Hospital de Sto. António, CHP – Porto
Dra. Marina Costa	Imunohemoterapia Hospital São Teotónio – Viseu
Dra. Teresa Araújo	Imunohemoterapia Hospital Curry Cabral, CHLC - Lisboa