

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA**

Manoel Francisco de Souza Neto

Modelos de Decisão: Uma introdução à aplicação em Saúde

Juiz de Fora

2014

Manoel Francisco de Souza Neto

Modelos de Decisão: Uma introdução à aplicação em Saúde

Monografia apresentada ao Curso de Estatística da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Estatística.

Orientador: Alfredo Chaoubah

Juiz de Fora

2014

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

de Souza Neto, Manoel Francisco.

Modelos de Decisão: Uma introdução à aplicação em Saúde / Manoel Francisco de Souza Neto. -- 2014.
106 p.

Orientador: Alfredo Chaoubah

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas, 2014.

1. Modelos de decisão. 2. Cadeias de Markov. 3. Análise econômica em saúde. 4. Qualidade de vida. 5. Análise de custo efetividade. I. Chaoubah, Alfredo , orient. II. Título.

Manoel Francisco de Souza Neto

Modelos de Decisão: Uma introdução à aplicação em Saúde

Monografia apresentada ao Curso de Estatística da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Estatística.

Aprovada em 16 de julho de 2014

BANCA EXAMINADORA

Alfredo Chaoubah

Doutor em Engenharia Elétrica – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Lupércio França Bessegato

Doutor em Estatística – Universidade Federal de Minas Gerais

Marcus Alexandre Nunes

Doutor em Estatística – Penn State University

Juiz de Fora

2014

AGRADECIMENTOS

Quando penso sobre a quem devo agradecer, vejo o quanto sou abençoado por Deus. São tantos a merecer meu reconhecimento que precisaria de muitas páginas para não esquecer ninguém nem cometer injustiças.

À minha família que me desafiou a fazer um vestibular quando já me julgava acabado e me deu forças para levar adiante o desafio de um curso tão exigente.

Aos professores que desde o primeiro dia me trataram com muita consideração e paciência, muitas vezes reconhecendo em mim um colega engenheiro que rendia homenagem aos que se dedicam a uma ciência apaixonante como a Estatística. Muito obrigado pelas muitas vezes que relevaram minhas deficiências apesar das boas intenções. Agradeço aos que aceitaram além de serem meus professores se tornarem meus amigos.

Aos colegas das diversas turmas pelas quais passei porque, diferentemente do que tanto temia, não me discriminaram pela grande diferença de idade e me abraçaram como a um irmão mais velho. Não declinarei o nome dos colegas que me ajudaram a chegar até aqui pois certamente cometeria falhas, mas gostaria de deixar um agradecimento muito especial aos que me citaram em suas monografias o que muito me honrou: Guilherme, Jéssica Maria, Leandro, Lu Tai Yi, Márcio (Engenharia), Raquel Ferreira, Sarah, Thalita e Vanessa Morani. Considerem-se todos registrados no meu coração e presentes em cada uma das páginas deste trabalho.

Ao CAEd que através dos seus profissionais, hoje amigos muito especiais (Alexandre Serpa, Mariana, Neimar e Tufi), me deu a oportunidade de aprender na prática muitos dos conceitos que não pude ver na universidade.

Gostaria de registrar neste agradecimento escrito o que não consegui fazer pessoalmente. Um dia decidi abandonar o curso e não o fiz por um gesto da professora Camila, que já tinha meu respeito e admiração por ser uma excepcional professora. Numa situação muito desconfortável ela me mostrou que ser um profissional competente e reconhecido não é uma autorização para desmerecer quem jamais atingirá tal situação. Uma lição de boa convivência e profissionalismo para um velho aprendiz.

Ao professor Alfredo Chaoubah que foi meu primeiro contato com o departamento em 2008, muito me ajudando naquela oportunidade e que agora muito me honrou aceitando ser meu orientador, fechando um ciclo que considero muito virtuoso. Terminei minha passagem pela universidade marcado pela sua competência e generosidade, levando do curso e da UFJF uma imagem que não poderia ser melhor. Obrigado meu amigo professor.

RESUMO

O presente trabalho é um estudo introdutório sobre o emprego de modelos de decisão para avaliação econômica na área de saúde. Tais modelos visam ser mais uma ferramenta de suporte às decisões que cabem aos gestores quando da escolha entre alternativas concorrentes para programas, tratamentos, procedimentos e medicamentos nos diversos níveis de decisão dos sistemas de saúde.

Inicialmente foi feita uma revisão dos conceitos de cadeias de Markov naquilo que foi julgado pertinente ao emprego nos modelos que seriam apresentados. Especial atenção foi dada às cadeias absorventes por serem estas as mais usuais em situações em que o paciente é tratado ou acompanhado até ser absorvido com a cura ou a morte.

Como o tema é baseado em conceitos também da área econômica, aos quais nem todos os graduandos de Estatística tiveram contato, estes são apresentados sucintamente de modo a permitirem a compreensão dos modelos de decisão que são apresentados. Conceitos como análises de custo, efetividade, qualidade de vida, medicina baseada em evidências, entre outros, precisam ser incorporados pelo estatístico para poder prosseguir neste tipo de estudo.

Finalmente são apresentados modelos de decisão para fins de avaliação econômica em saúde, com conceitos introdutórios e aplicações computacionais práticas. Considerações e sugestões sobre futuros estudos sobre modelos de decisão são apresentadas.

Palavras chave: **modelos de decisão, cadeias de Markov, avaliação econômica em saúde, qualidade de vida, análise de custo efetividade.**

ABSTRACT

The current paper is an introduction study regarding the use of decision models in the economic assessment in the health area. Such models are intended to be another support tool for managers who need to make decisions over treatments, procedures, programs and drugs in all different levels of decision in the health care system.

Initially, an overhaul of the concepts from the Markov Chain was made into what was considered substantial to the use of the models that would be presented. Special attention was given to the absorbing chains because they were the most usual in situations where a patient is treated or followed-through until it is resolved with its convalescence or death.

Because the theme is based in concepts from both Statistics and Economy, to whom not all statics graduates are familiar with, they will be introduced succinctly in a way that allows the understanding of the decision models presented. Concepts such as cost analysis, efficiency, quality of life, medicine based on evidences, among others, need to be incorporated by the statistician to be able to proceed with this type of study.

Finally, decision models are presented for means of economic evaluation in health with introductory concepts and practical computer applications. Considerations and suggestions over future studies on decision models are presented.

Key words: **decision models, Markov chains, economic evaluation in health, quality of life, cost effectiveness analysis.**

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	11
2 - CADEIAS DE MARKOV EM TEMPO DISCRETO	12
2.1 - GENERALIDADES	12
2.2 – CONCEITOS BÁSICOS.....	13
2.2.1 – Definição	13
2.2.2 – Matriz de transição P	14
2.2.3 – Cálculo de probabilidades de transição	15
2.2.4 – Classificação dos estados	19
2.3 – Cadeias absorventes	21
2.3.1 - Forma Canônica	22
2.3.2 – Matriz fundamental.....	24
2.3.4 – Probabilidades de absorção	25
2.3.5 – Um exemplo da área da saúde	26
2.4 – Cadeias Ergódicas.....	29
3 - ANÁLISE ECONÔMICA EM SAÚDE	32
3.1 – ECONOMIA DA SAÚDE	32
3.2 – ANÁLISES ECONÔMICAS EM SAÚDE	34
3.2.1 – Conceitos Básicos.....	34
3.2.2 – Análise de custo-benefício	36
3.2.3 – Análise de custo-efetividade.....	37
3.2.4 – Análise de custo-utilidade	38
3.2.5 – Um exemplo hipotético	39
3.2.6 – Comparação entre razão média e razão adicional (incremental) de custo-efetividade.....	40
3.2.7 – Avaliação da qualidade de vida.....	41
3.2.8 – Estimativa da efetividade das intervenções em saúde	42
3.2.9 – Os custos	42
3.2.10 – Modelo de decisão em saúde.....	45
3.2.10.1 – Análise de Markov	45
3.2.10.2 – Árvore de decisão	46
3.2.11 – Análise de sensibilidade	48
3.2.12 – Aplicação dos resultados de estudos de custo efetividade	48

4 – NOÇÕES SOBRE MODELOS DE DECISÃO EM SAÚDE	50
4.1 – INTRODUÇÃO	50
4.2 - ASPECTOS CHAVE DA MODELAGEM DA DECISÃO PARA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	52
4.2.1 – Estágios do desenvolvimento de um modelo de decisão	52
4.2.1.1 – Especificação do problema a decidir.....	52
4.2.1.2 – Definição dos limites do modelo (boundaries).....	52
4.2.1.3 – Estruturação do modelo de decisão.....	53
4.2.1.4 – Identificação e síntese de evidências.....	53
4.2.1.5 – Lidando com incertezas e heterogeneidade.....	54
4.3 – CONCEITOS INTRODUTÓRIOS EM ANÁLISE DE DECISÃO.....	54
4.3.1 – Probabilidades	54
4.3.2 – Valores Esperados	55
4.3.3 – Pagamentos (payoffs)	55
4.4 – MODELOS DE COORTE.....	56
4.4.1 – Árvore de decisão	56
4.4.2 – Modelos de Markov	57
4.4.2.1 – Estudo de caso em tratamento da AIDS	58
4.5 - APRIMORAMENTOS EM MODELOS ANALÍTICOS DE DECISÃO PARA A AVALIAÇÃO ECONÔMICA.	64
4.5.1 – Extensões para os modelos de coorte	64
4.5.1.1 – Combinação de árvore de decisão com modelos de Markov	64
4.5.1.2 – Inclusão de dependência ao tempo nas probabilidades de transição no modelo de Markov.....	65
4.5.1.3 – Relaxamento dos pressupostos de Markov	75
4.5.2 – Modelos de simulação de nível paciente	76
4.5.2.1 – As características de simulação ao nível de paciente	76
4.5.2.2 – Exemplos de simulação ao nível de paciente e comparações com os modelos de coorte.....	79
4.5.3 – Modelos estáticos e modelos dinâmicos para doenças infecciosas.	80
4.5.4 – Resumo.....	82
5 – APLICAÇÃO EM SAÚDE	84
5.1 – Solução com o uso do Excel.....	84

5.2 – Análise dos resultados obtidos	93
6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	95
7 - REFERÊNCIAS	97
8 - APÊNDICES	99

1 – INTRODUÇÃO

Vivemos uma realidade de recursos escassos e muitas carências, em particular na área de saúde. O presente trabalho de conclusão de curso busca apresentar, para o nível de graduação em Estatística, os modelos desenvolvidos em suporte aos tomadores de decisão nas áreas afetas à saúde, naquilo em que a participação do estatístico pode ser relevante. Serão feitas também indicações e sugestões sobre modelos mais complexos já disponíveis para a tomada de decisões econômicas na área da saúde.

Estabelecer prioridades em saúde significa fazer escolhas entre programas, tratamentos e intervenções alternativas concorrentes. No processo decisório existem, entre outras variáveis, as considerações de ganhos em saúde e qualidade de vida e também a exigência de uma distribuição socialmente justa dos recursos.

Para compreender os diversos conceitos que permeiam a tomada de decisões econômicas na área da saúde serão revistos alguns conceitos de técnicas estatísticas e apresentadas algumas noções da área econômica.

Primeiramente serão revistos sucintamente conceitos relacionados às cadeias de Markov no capítulo 2. No capítulo 3 serão apresentadas algumas noções básicas de Análise Econômica em Saúde que não são usuais na formação do estatístico mas indispensáveis para a compreensão dos modelos que serão estudados no capítulo 4.

Uma aplicação em saúde no capítulo 5 dá uma ideia prática de um modelo de decisão em avaliação econômica em saúde.

Os modelos que serão abordados bem como os estudos posteriores que serão recomendados são baseados no livro *Decision Modelling for Health Economic Evaluation* da coleção Handbooks in Health Economic Evaluation Series da OXFORD University Press.

2 - CADEIAS DE MARKOV EM TEMPO DISCRETO

Neste capítulo são revistos resumidamente os conceitos de cadeias de Markov. Apenas serão abordados aqueles que forem considerados relevantes para a compreensão e emprego em modelos de decisão em avaliação econômica em saúde.

2.1 - GENERALIDADES

Sistemas de Saúde, como quaisquer sistemas reais, são estabelecidos em condições de incerteza, o que faz com que sejam adotadas técnicas que levem em conta probabilidades para darem suporte à tomada de decisões. Uma forma de tratar tais situações pode ser o uso de Processos Estocásticos que aproveitam certas características de regularidade que os sistemas apresentam para permitirem a sua descrição por modelos probabilísticos.

Um processo estocástico é um modelo matemático que pode ser entendido como um conjunto de variáveis aleatórias indexadas a uma variável (normalmente o tempo), podendo ser representado por $\{X(t), t \in T\}$. Um processo estocástico toma valores aleatórios ao longo do tempo. Os valores que $X(t)$ pode assumir são chamados estados e o conjunto de valores possíveis para $X(t)$ espaço de estados. Como exemplos: $X(t)$ pode representar o número de pacientes num CTI no momento t ; $X(t)$ pode representar se um desfibrilador está ligado ou desligado no momento t ou $X(t)$ pode ser o número de pacientes atendidos em um posto de saúde no fim de um turno t .

A Cadeia de Markov é um particular processo estocástico que pode ser aplicado com grande propriedade no nosso estudo.

O nome Cadeias de Markov é devido ao seu criador Andrei Andreyevich Markov, matemático russo, nascido em Riazan no ano de 1856, morto em São Petersburgo no ano de 1922. Markov formou-se matemático na Universidade Estatal de São Petersburgo no ano de 1878 onde mais tarde foi professor. Fez contribuições importantes no cálculo integral e na teoria da probabilidade, sendo lembrado principalmente pelas Cadeias de Markov.

Em 1907, Markov começou a estudar um processo que tem como condição que o conhecimento dos resultados anteriores de um dado experimento não influencia na

predição do próximo resultado, sendo este influenciado apenas pelo resultado imediatamente anterior. Este tipo de experimento é denominado cadeia de Markov.

A Cadeia de Markov trata portanto, de casos especiais de processos estocásticos, os processos markovianos. Tais processos são aqueles que possuem a propriedade de que, dado o valor de X_t as distribuições probabilísticas de X_s tal que $s > t$ não dependem dos valores de X_u para $u < t$. Informalmente esta condição significa dizer que o próximo resultado do processo depende apenas do seu estado presente.

2.2 – CONCEITOS BÁSICOS

2.2.1 – Definição

Uma cadeia de Markov é descrita como segue: Temos um conjunto de estados $S = \{s_1, s_2, \dots, s_r\}$, o processo começa em um desses estados e se move sucessivamente de um estado para outro. Cada mudança é um *passo* (ou ciclo, ou período). Se a cadeia está em s_i e se move para s_j no próximo passo ela o faz com probabilidade p_{ij} e esta probabilidade não depende de quais estados a cadeia ocupou antes do atual estado s_i . Nosso estudo se limitará às cadeias em tempo discreto e com probabilidades de transição entre os estados constantes no tempo (cadeias chamadas estacionárias ou homogêneas).

Usando a notação matemática, um processo estocástico é dito markoviano se:

$$P(S_{n+1} = j | S_0 = i_0, S_1 = i_1, \dots, S_n = i) = P(S_{n+1} = j | S_n = i)$$

A relação anterior estabelece que a distribuição condicional de S_{n+1} dado o histórico do processo, depende apenas do presente estado S_n .

As probabilidades p_{ij} são chamadas probabilidades de transição. O processo pode permanecer no estado atual s_i e isso ocorre com probabilidade p_{ii} . A distribuição de probabilidade inicial, definida em S , especifica o estado inicial. Usualmente um particular estado é definido como estado inicial.

2.2.2 – Matriz de transição **P**

As probabilidades de transição podem ser arranjadas em uma matriz quadrada o que simplificará muito os cálculos posteriores. A esta matriz dá-se o nome de matriz de transição **P**.

Na matriz **P**, cada linha **i** representa o estado atual e cada coluna **j** representa o estado futuro. Desse modo, na interseção de cada linha com cada coluna introduz-se a probabilidade p_{ij} que é a probabilidade do processo passar do estado **i** para o estado **j** em um passo (período). A matriz **P** é uma matriz estocástica, pois sendo as suas linhas probabilidades, cada linha representa uma distribuição de probabilidade e, portanto soma 1 ($\sum p_{ij} = 1$).

Para melhor compreensão imagine uma situação em que os consumidores podem adquirir três marcas de celular (A, B e C). Sabe-se que quem hoje tem um celular A, tem 50% de chance de ao trocar de celular continuar fiel à marca, 30% de chance de mudar para a marca B e 20% para a marca C. Aqueles que têm celular B a probabilidade de mudar para a marca A é de 60% e para a C 25%. Os que possuem celular da marca C têm 10% de chance de permanecer na marca e 20% de chance de migrar para a marca B. A cadeia de Markov em questão pode ser representada pela matriz a seguir:

$$\begin{array}{c}
 \text{Estados} \\
 \text{A} \\
 \text{B} \\
 \text{C}
 \end{array}
 \begin{array}{ccc}
 \text{A} & \text{B} & \text{C} \\
 \left[\begin{array}{ccc}
 0,50 & 0,30 & 0,20 \\
 0,60 & 0,15 & 0,25 \\
 0,70 & 0,20 & 0,10
 \end{array} \right]
 \end{array}$$

Outra forma de representar a cadeia de Markov é através do diagrama de transições. A Figura 2.1 apresenta o diagrama gerado pelo software R para o exemplo:

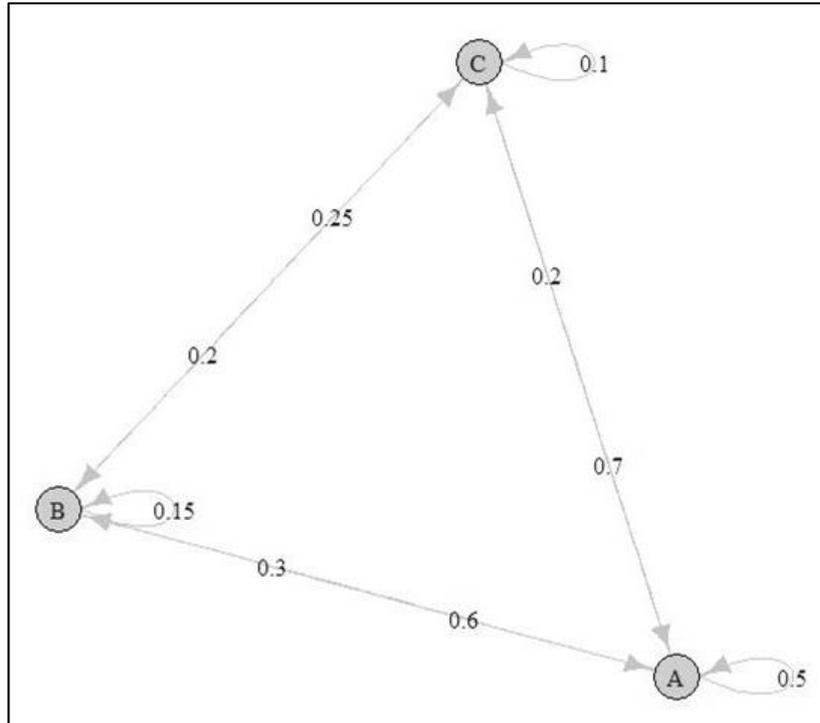


Figura 2.1: Diagrama de transição para a cadeia de Markov do exemplo

2.2.3 – Cálculo de probabilidades de transição

A matriz de transição é muito prática para obtenção de probabilidades de transição em n ciclos ou passos. No exemplo dos celulares corresponderia a n trocas de celulares.

A probabilidade de transição em n ciclos pode ser definida como:

$$p_{ij}^{(n)} = P(S_{(t+n)} = j | S_{(t)} = i) = P(S_{(n)} = j | S_{(0)} = i), \quad \forall t = 0, 1, 2, \dots \forall i, j \in S$$

Uma forma de se obter $p_{ij}^{(n)}$ é calcular as probabilidades de cada um dos caminhos que, em se partindo do estado i , chega-se ao estado j em n ciclos e somá-las. O problema dessa solução aparentemente simples é que para n grandes o cálculo ganha grande complexidade e os erros tornam-se muito comuns. A solução é se calcular o elemento (i,j) da produto de \mathbf{P} por ela mesma n vezes, ou seja \mathbf{P}^n , o que é eficiente e rápido com o uso de softwares.

No exemplo dos celulares se quisermos saber qual a probabilidade de um consumidor migrar da marca A para a B numa segunda aquisição (uma troca, ou seja,

$n = 1$) basta ler na matriz P e obtemos 0,30 (30%). Se, no entanto, quisermos saber qual a probabilidade de que seu terceiro celular venha a ser da marca B temos que considerar os diversos caminhos que podem ser seguidos para isso, ou seja, os caminhos a considerar são:

1º Celular	2º Celular (primeira troca)	3º Celular (segunda troca)	Probabilidades
A	A	B	$0,50 \times 0,30 = 0,150$
A	B	B	$0,30 \times 0,15 = 0,045$
A	C	B	$0,20 \times 0,20 = 0,040$
Logo a $P_{A,B}$ na 2ª troca é $0,150 + 0,045 + 0,040 = 0,235$			

Este resultado e todas as demais opções podem ser obtidos pelo produto $P \times P$. A probabilidade procurada corresponderá ao resultado encontrado na linha de A com a coluna B, como segue:

$$P^2 = P \times P = \begin{array}{c} \text{A} \\ \text{B} \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{c} \text{A} \quad \text{B} \quad \text{C} \\ \left[\begin{array}{ccc} 0,50 & 0,30 & 0,20 \\ 0,60 & 0,15 & 0,25 \\ 0,70 & 0,20 & 0,10 \end{array} \right] \end{array} \begin{array}{c} \text{A} \quad \text{B} \quad \text{C} \\ \left[\begin{array}{ccc} 0,50 & 0,30 & 0,20 \\ 0,60 & 0,15 & 0,25 \\ 0,70 & 0,20 & 0,10 \end{array} \right] \end{array} = \begin{array}{c} \text{A} \quad \text{B} \quad \text{C} \\ \left[\begin{array}{ccc} 0,570 & \mathbf{0,235} & 0,195 \\ 0,565 & 0,253 & 0,183 \\ 0,540 & 0,260 & 0,200 \end{array} \right] \end{array}$$

Seguindo este raciocínio teremos:

$$P^3 = \begin{array}{c} \text{A} \\ \text{B} \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{c} \text{A} \quad \text{B} \quad \text{C} \\ \left[\begin{array}{ccc} 0,56250 & 0,245250 & 0,192250 \\ 0,56175 & 0,243875 & 0,194375 \\ 0,56600 & 0,241000 & 0,193000 \end{array} \right] \end{array}$$

$$P^4 = \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{ccc} A & B & C \\ \left[\begin{array}{ccc} 0.5629750 & 0.2439875 & 0.1930375 \\ 0.5632625 & 0.2439812 & 0.1927562 \\ 0.5627000 & 0.2445500 & 0.1927500 \end{array} \right] \end{array}$$

Um teorema obtido por indução permite afirmar que: Seja \mathbf{P} a matriz de transição de uma cadeia de Markov. A posição ij da matriz \mathbf{P}^n dá a probabilidade $p_{ij}^{(n)}$ de que a cadeia de Markov começando no estado s_i esteja no estado s_j depois de n ciclos.

Consideremos agora o comportamento a longo prazo da cadeia de Markov quando ela começa numa situação em que o estado inicial depende de uma distribuição de probabilidades inicial entre os estados. Tal probabilidade pode ser organizada em um vetor chamado de vetor de probabilidade inicial \mathbf{u} . No nosso exemplo, suponha que por dados históricos saibamos que na primeira compra 5% dos consumidores escolheram o celular A, 10% o B e 85% o C. O vetor que representa esta distribuição é $\mathbf{u} = [0.05, 0.10, 0.85]$. Na prática isto quer dizer que quando os consumidores decidem trocar de celular eles estarão inicialmente nesses estados, ou seja, 5% estão no estado A, 10% em B e 85% em C.

Para se saber quais as probabilidades do consumidor possuir uma determinada marca de celular após três trocas de celulares basta que se multiplique a distribuição inicial \mathbf{u} por \mathbf{P}^3 ou seja:

$$\mathbf{u}^3 = \mathbf{u} \times \mathbf{P}^3 = [0.05 \quad 0.10 \quad 0.85] \begin{array}{ccc} A & B & C \\ \left[\begin{array}{ccc} 0.56250 & 0.245250 & 0.192250 \\ 0.56175 & 0.243875 & 0.194375 \\ 0.56600 & 0.241000 & 0.193000 \end{array} \right] \end{array}$$

$$\text{Logo } \mathbf{u}^3 = [0.5654 \quad 0.2415 \quad 0.1931]$$

Esta situação também é um teorema. Seja \mathbf{P} a matriz de transição de uma cadeia de Markov e seja \mathbf{u} o vetor de probabilidade que representa a distribuição inicial. A probabilidade de que a cadeia esteja no estado \mathbf{s}_i depois de \mathbf{n} ciclos é a i -ésima entrada do vetor:

$$u^{(n)} = u P^n$$

No cálculo de probabilidades a partir da matriz de transição é muito útil o emprego das Equações de Chapman Kolmogorov. As equações estabelecem que a probabilidade de transição de ordem $\mathbf{n} + \mathbf{m}$ de um estado \mathbf{i} para um estado \mathbf{j} pode ser calculada somando todos os produtos das probabilidades de transição do estado \mathbf{i} para o estado intermediário \mathbf{k} em \mathbf{m} ciclos pelas correspondentes probabilidades de transição do estado \mathbf{k} para o estado \mathbf{j} em \mathbf{n} ciclos.

$$P_{ij}^{(m+n)} = \sum_k P_{ik}^m P_{kj}^n \quad (\text{Equação de Chapman – Kolmogorov})$$

Esta equação permite o cálculo rápido de probabilidades quando se cria uma exigência de passagem em determinado passo por específico estado.

Exemplo: Seja uma cadeia de Markov com espaço de estado $S = \{a, b, c\}$ e matriz de transição \mathbf{P} a seguir:

<i>Estados</i>		a	b	c
$\mathbf{P} =$	a	0,50	0,25	0,25
	b	0,30	0	0,70
	c	0,60	0,40	0

Calcule:

i) $P(X_6 = c \mid X_4 = a)$;

$$\text{ii) } P(X_6 = c, X_4 = a \mid X_3 = a)$$

Solução

$$\text{i) } P(X_6 = c \mid X_4 = a) = P_{ac}^2 = 0,300 = 30\%$$

$$P^2 = \begin{array}{c} \text{Estados} \\ a \\ b \\ c \end{array} \begin{array}{ccc} a & b & c \\ \left[\begin{array}{ccc} 0,475 & 0,225 & \mathbf{0,300} \\ 0,570 & 0,355 & 0,075 \\ 0,420 & 0,150 & 0,43 \end{array} \right] \end{array}$$

$$\text{ii) } P(X_6 = c, X_4 = a \mid X_3 = a) = P(X_4 = a \mid X_3 = a)P(X_6 = c \mid X_4 = a) = P_{aa} P_{ac}^2$$

$$P(X_6 = c, X_4 = a \mid X_3 = a) = P_{aa} P_{ac}^2 = 0,5 \times 0,3 = 0,15 = 15\%$$

2.2.4 – Classificação dos estados

Estados comunicantes: um estado é atingível a partir do estado i se e só se houver pelo menos um caminho de i para j . Dois estados i e j são comunicantes se e só se j for atingível a partir de i e i for atingível a partir de j . Quando uma cadeia de Markov tem todos os seus estados comunicantes ela é chamada de **cadeia irredutível**. É importante notar que não está sendo definido em quantos ciclos um estado atinge outro, ou seja, não é porque na matriz de transição uma probabilidade seja zero que necessariamente os estados não se comunicam, os estados podem se comunicar em um número maior de ciclos que 1 (um);

Estado transiente: um estado j é chamado transiente se existir um estado k que seja atingível a partir de j , mas não sendo j atingível a partir de k . Neste caso se j for transiente não há garantia de, saindo de j , voltar lá;

Estado recorrente: um estado j é recorrente se não for transiente, ou seja, se for sempre possível regressar a j ;

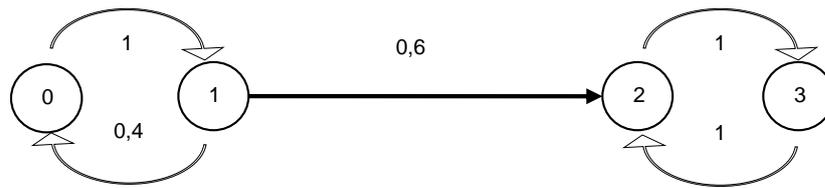


Figura 2.2: Estados transientes: 0 e 1 ; Estados recorrentes: 2 e 3

Estado absorvente: um estado j é absorvente se o processo lá entrar não mais voltar a sair, ou seja, se $p_{ij} = 1$.

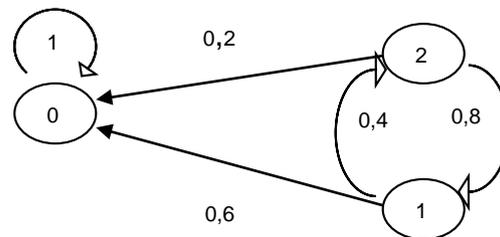


Figura 2.3: Estados transientes: 1 e 2 ; Estado absorvente: 0

Estado recorrente periódico: um estado recorrente j se diz periódico com período $k > 1$ se k for o menor inteiro tal que todos os caminhos de j para j tiverem um comprimento múltiplo de k (ou seja, k é o máximo divisor comum dos comprimentos de todos os caminhos do estado j para o estado j).

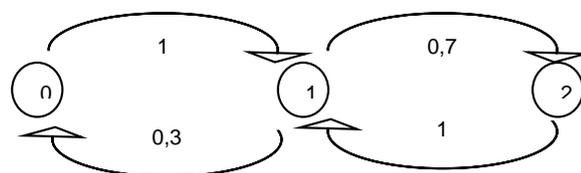


Figura 2.4: Estados 0 e 1 têm período $k = 2$

Um estado recorrente é aperiódico se $k = 1$.

A identificação dos estados de uma cadeia é muito importante para classificar a cadeia e definir técnicas de abordagem computacional adequadas. Por exemplo, uma cadeia de Markov diz-se ergódica se todos os estados forem recorrentes, aperiódicos e comunicantes. Estas cadeias serão estudadas no item 2.4.

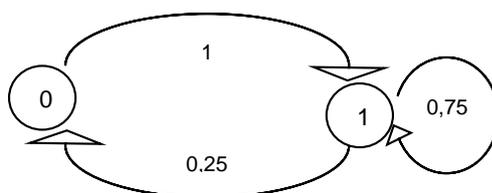


Figura 2.5: Cadeia ergódica

2.3 – Cadeias absorventes

Trata-se de um caso particular de cadeia de especial interesse para estudos na área de Saúde. Como visto no item 2.2.4 um estado s_i é absorvente quando uma vez atingido fica impossível de ser abandonado pois $p_{ii} = 1$, isso acontece, por exemplo, quando um paciente de um estudo morre. Uma cadeia é absorvente se tem pelo menos um estado absorvente e se dos demais estados é possível se chegar a um estado absorvente, não necessariamente em um passo. Na cadeia absorvente os estados que não são absorventes são transientes.

Um exemplo didático de cadeia absorvente é o da caminhada do bêbado. Supondo que um homem caminha num trecho de avenida, representado no diagrama a seguir, ele pode sair de um dos pontos 1, 2 ou 3, quando pode escolher seguir para a direita ou para a esquerda com igual probabilidade. A caminhada continua até que ele chegue no ponto 4 que é um bar ou no ponto 1 que é sua casa.

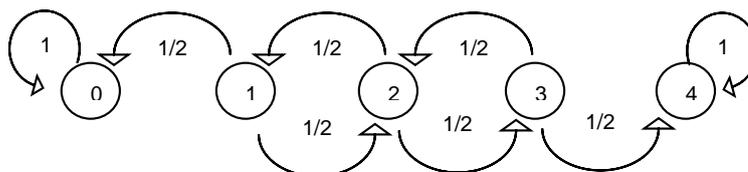


Figura 2.6: A caminhada do bêbado (Drunkard's Walk)

Matriz de Transição P:

$$\begin{array}{c}
 \text{Estados} \\
 \begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 2 \\ 3 \\ 4 \end{array}
 \end{array}
 P =
 \begin{array}{c}
 \begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 2 \\ 3 \\ 4 \end{array} \\
 \left[\begin{array}{ccccc}
 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 1/2 & 0 & 1/2 & 0 & 0 \\
 0 & 1/2 & 0 & 1/2 & 0 \\
 0 & 0 & 1/2 & 0 & 1/2 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 1
 \end{array} \right]
 \end{array}$$

Claramente os estados 1, 2 e 3 são transientes e os 0 e 4 absorventes. Ao atingir um dos estados absorventes diz-se que o processo foi absorvido.

Algumas perguntas podem ser de interesse no estudo de uma cadeia absorvente, como: (a) Qual a probabilidade de que o processo atinja um estado absorvente? (b) Qual a probabilidade do processo ser absorvido em um específico estado absorvente? (c) Na média, quantos ciclos são necessários para o processo ser absorvido? (d) Na média, quantas vezes irá o processo passar em cada estado transiente? As respostas dependem geralmente de onde o processo começa e das probabilidades de transição. Em busca das respostas veremos a técnica de cálculo aplicável às cadeias absorventes.

2.3.1 - Forma Canônica

O primeiro procedimento é reorganizar a matriz de transição **P** de modo que os **r** estados absorventes e **t** estados transientes sejam agrupados de modo a se criar uma matriz da forma que se convencionou chamar forma canônica. A matriz **P** na sua forma canônica tem a seguinte conformação:

$$\mathbf{P} = \begin{array}{c} \text{TRANSIENTES} \\ \text{ABSORVENTES} \end{array} \left[\begin{array}{c|c} \text{TRANSIENTES} & \text{ABSORVENTES} \\ \hline \mathbf{Q} & \mathbf{R} \\ \hline \mathbf{0} & \mathbf{I} \end{array} \right]$$

Onde: \mathbf{I} é a matriz identidade $r \times r$;

$\mathbf{0}$ é a matriz nula $r \times t$;

\mathbf{R} é uma matriz não nula $t \times r$;

\mathbf{Q} é uma matriz $t \times t$.

A forma canônica da cadeia da caminhada do bêbado seria:

$$\mathbf{P} = \begin{array}{c} \text{Estados} \\ 1 \\ 2 \\ 3 \\ 0 \\ 4 \end{array} \left[\begin{array}{ccc|cc} 1 & 2 & 3 & 0 & 4 \\ \hline 0 & 1/2 & 0 & 1/2 & 0 \\ 1/2 & 0 & 1/2 & 0 & 0 \\ 0 & 1/2 & 0 & 0 & 1/2 \\ \hline 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{array} \right]$$

Vimos que $\mathbf{p}_{ij}^{(n)}$ de uma matriz \mathbf{P}^n é a probabilidade de se estar no estado \mathbf{s}_j após n ciclos quando uma cadeia começar no estado \mathbf{s}_i . Neste caso a álgebra matricial permite mostrar que \mathbf{P}^n tem a forma:

$$\mathbf{P}^n = \begin{array}{c} \text{TRANSIENTES} \\ \text{ABSORVENTES} \end{array} \left[\begin{array}{c|c} \text{TRANSIENTES} & \text{ABSORVENTES} \\ \hline \mathbf{Q}^n & \mathbf{\#} \\ \hline \mathbf{0} & \mathbf{I} \end{array} \right]$$

Onde $\mathbf{\#}$ é uma submatriz $t \times r$ no canto direito da matriz \mathbf{P}^n que não nos interessa no momento.

A forma de \mathbf{P}^n mostra que \mathbf{Q}^n nos dará as probabilidades de se estar em cada um dos estados transientes após n ciclos para cada um possível estado transiente inicial.

2.3.2 – Matriz fundamental

Para uma cadeia de Markov absorvente, define-se a matriz $\mathbf{N} = (\mathbf{I} - \mathbf{Q})^{-1}$ como a matriz fundamental de \mathbf{P} . As entradas n_{ij} de \mathbf{N} dão o número esperado de vezes que um processo estará no estado transiente s_j se começar no estado s_i .

No exemplo da caminhada do bêbado temos:

$$\mathbf{I} - \mathbf{Q} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0 & 1/2 & 0 \\ 1/2 & 0 & 1/2 \\ 0 & 1/2 & 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & -1/2 & 0 \\ -1/2 & 1 & -1/2 \\ 0 & -1/2 & 1 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{N} = (\mathbf{I} - \mathbf{Q})^{-1} = \begin{bmatrix} 1 & -1/2 & 0 \\ -1/2 & 1 & -1/2 \\ 0 & -1/2 & 1 \end{bmatrix} \xrightarrow{-1} \mathbf{N} = \begin{bmatrix} 1,5 & 1 & 0,5 \\ 1 & 2 & 1 \\ 0,5 & 1 & 1,5 \end{bmatrix}$$

Interpretando os valores de \mathbf{N} que correspondem ao número esperado de visitas a cada estado transiente antes da absorção pode-se dizer, por exemplo, que se o homem começar no estado 2 espera-se que em média ele passe uma vez no estado 1, duas vezes no estado 2 e uma vez no estado 3 antes de ser absorvido ou mesmo que em média passará por quatro ($1 + 2 + 1 = 4$) pontos (esquinas) antes de ser absorvido.

O número esperado de passagens (ciclos) antes da absorção (*tempo para absorção*), exemplificado no parágrafo anterior para o estado 2, pode ser facilmente encontrado para cada estado inicial s_i com a obtenção do vetor coluna t conforme a operação a seguir onde o vetor c é um vetor coluna onde todas as entradas são 1:

$$t = Nc = \begin{bmatrix} 1,5 & 1 & 0,5 \\ 1 & 2 & 1 \\ 0,5 & 1 & 1,5 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 3 \\ 4 \\ 3 \end{bmatrix}$$

2.3.4 – Probabilidades de absorção

O cálculo das probabilidades de que o processo seja absorvido por um estado absorvente s_j dado que começou no estado transiente s_i é feito através da obtenção da matriz B que é uma $t \times r$ obtida como resultado do produto da matriz fundamental N pela submatriz R da matriz de transição na sua forma canônica.

$$B_{ij} = \sum_n \sum_k q_{ik}^{(n)} r_{kj} = \sum_k \sum_n q_{ik}^{(n)} r_{kj} = \sum_k n_{ik} r_{kj} = (NR)_{ij}$$

$$\boxed{B = NR}$$

No caso da caminhada do bêbado seria:

$$B = NR = \begin{bmatrix} & 1 & 2 & 3 \\ 1,5 & 1 & 0,5 \\ & 1 & 2 & 1 \\ & 0,5 & 1 & 1,5 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} & 0 & 4 \\ 1/2 & 0 \\ & 0 & 1/2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} & 0 & 4 \\ 0,75 & 0,25 \\ & 0,50 & 0,50 \\ & 0,25 & 0,75 \end{bmatrix} \begin{matrix} 1 \\ 2 \\ 3 \end{matrix}$$

Ou seja, se por exemplo, o processo começar em 1 terá 75% de probabilidade de ser absorvido por 0 e 25% de ser absorvido por 4.

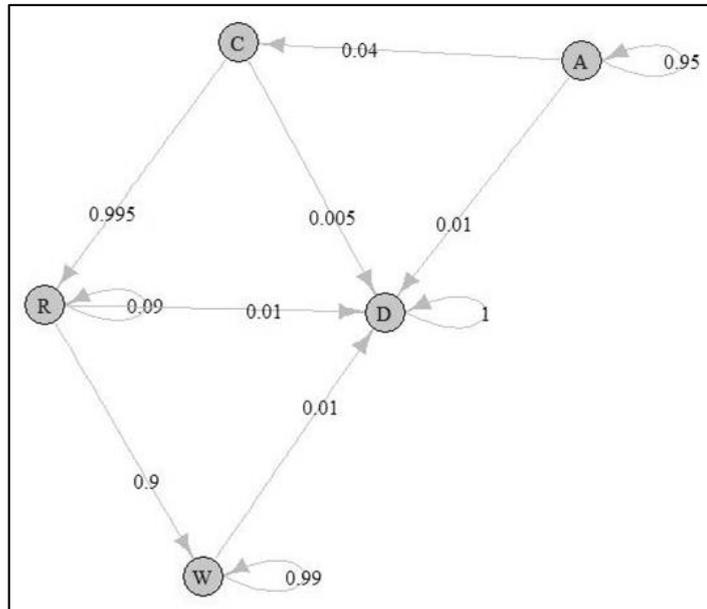
2.3.5 – Um exemplo da área da saúde

Médicos que diagnosticam pedras na vesícula assintomáticas precisam decidir se removem imediatamente as pedras para prevenirem possíveis complicações futuras ou se adiam a cirurgia até que as complicações ocorram. Qual a tendência a longo prazo de cada uma dessas estratégias? (*Management of Gallstones – Sox, H., M. Blatt, M. Higgins and K. Marton, Medical Decision Making, Butterworth Publishing, Boston, 1988, pp. 191-193*)

Na ausência de estudos clínicos, a análise usando cadeias de Markov pode ser interessante para avaliar os riscos de cada estratégia. Digamos que a chance do paciente permanecer assintomático por um período de quatro meses seja de 95% (estado A). Cada passo é, portanto de quatro meses. Uma das duas mais importantes complicações (estado C), a colecistite ou complicações biliares podem ocorrer, exigindo cirurgia com probabilidade de 4% e função da idade do paciente existe uma probabilidade de morte natural de 1% (estado D). Se a doença evoluir e se torne sintomática a cirurgia é necessária e o risco de morte por complicações devido à cirurgia é de 0,5%.

Uma vez que a cirurgia seja realizada, o paciente entra em estado de recuperação (estado R). Então 90% dos pacientes ficam curados (estado W) enquanto 9% permanecem em recuperação e 1% morrem de causas naturais. Uma vez que o paciente entre no estado curado, ele continua nessa condição até a morte com 99% de probabilidade. A correspondente matriz de transição para a situação é:

$$P = \begin{bmatrix} 0,95 & 0,04 & 0 & 0 & 0,01 \\ 0 & 0 & 0,995 & 0 & 0,005 \\ 0 & 0 & 0,09 & 0,90 & 0,01 \\ 0 & 0 & 0 & 0,99 & 0,01 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{matrix} A \\ C \\ R \\ W \\ D \end{matrix}$$



Solução

$$P = \begin{bmatrix} 0,95 & 0,04 & 0 & 0 & 0,01 \\ 0 & 0 & 0,995 & 0 & 0,005 \\ 0 & 0 & 0,09 & 0,90 & 0,01 \\ 0 & 0 & 0 & 0,99 & 0,01 \\ \hline 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{matrix} A \\ C \\ R \\ W \\ D \end{matrix}$$

$$Q = \begin{bmatrix} 0,95 & 0,04 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,995 & 0 \\ 0 & 0 & 0,09 & 0,90 \\ 0 & 0 & 0 & 0,99 \end{bmatrix} \quad R = \begin{bmatrix} 0,01 \\ 0,005 \\ 0,01 \\ 0,01 \end{bmatrix}$$

$$N = (I - Q)^{-1} = \begin{bmatrix} 20 & 0,80 & 0,87 & 78,73 \\ 0 & 1,0 & 1,09 & 98,41 \\ 0 & 0 & 1,10 & 98,90 \\ 0 & 0 & 0 & 100 \end{bmatrix}$$

$$B = N R = \begin{bmatrix} 20 & 0,80 & 0,87 & 78,73 \\ 0 & 1,0 & 1,09 & 98,41 \\ 0 & 0 & 1,10 & 98,90 \\ 0 & 0 & 0 & 100 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0,01 \\ 0,005 \\ 0,01 \\ 0,01 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix}$$

$$t = N c = \begin{bmatrix} 20 & 0,80 & 0,87 & 78,73 \\ 0 & 1,0 & 1,09 & 98,41 \\ 0 & 0 & 1,10 & 98,90 \\ 0 & 0 & 0 & 100 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 100,4 \\ 100,5 \\ 100 \\ 100 \end{bmatrix}$$

Interpretação dos resultados:

- A matriz N dá o número esperado de visitas a cada estado antes da absorção ocorrer. Por exemplo, um paciente assintomático (A) passará em média 20 períodos de 4 meses nessa condição (80 meses, aproximadamente 6,67 anos);
- A matriz B indica que todos irão a longo prazo ser absorvidos (100% morrerão), o que infelizmente é o esperado;
- O vetor t nos dá o tempo médio de vida dos pacientes a partir de cada estado inicial até ser absorvido, no caso a expectativa de vida após o diagnóstico. No caso do assintomático é de 100,4 períodos de 4 meses (33,47 anos).

2.4 – Cadeias Ergódicas

Um segundo importante tipo de cadeia de Markov é a cadeia ergódica, definida como uma cadeia em que sempre é possível de qualquer estado se chegar a qualquer outro estado, não necessariamente em um movimento. A cadeia ergódica também é chamada de cadeia *irredutível*.

Toda cadeia de Markov é chamada de cadeia **regular** se a sua matriz de transição em alguma potência não possui zeros. A matriz regular pode, por exemplo, na primeira ordem ter zeros, mas em alguma potência todas as probabilidades p_{ij} serão maiores que zero.

A matriz AA a seguir representa uma cadeia de Markov regular e ergódica.

$$AA = \begin{bmatrix} 0,75 & 0,25 & 0 \\ 0 & 0,50 & 0,50 \\ 0,6 & 0,4 & 0 \end{bmatrix}; \quad AA^2 = \begin{bmatrix} 0,5625 & 0,3125 & 0,125 \\ 0,30 & 0,45 & 0,25 \\ 0,45 & 0,35 & 0,20 \end{bmatrix}$$

A matriz BB a seguir não é regular embora seja ergódica.

$$BB = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}; \quad BB^2 = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}; \quad BB^3 = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}; \quad \dots \quad BB^{2n} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}; \quad BB^{2n+1} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix}$$

Uma importante propriedade de matrizes regulares é que para $n \rightarrow \infty$ a matriz P^n aproxima-se da matriz limite W na qual todas as linhas são iguais a um mesmo vetor w . O que acontece em cadeias regulares, diferentemente das absorventes, é que a probabilidade do processo estar no estado s_j a longo prazo é aproximadamente o valor w_j independente do estado de partida do processo. O exemplo da troca de celulares, para o observador atento, já indicava isso.

Um exemplo clássico é o do tempo na terra de Oz criado por Kemeny, Snell e Thompson (*Introduction to Finite Mathematics, 3rd ed*), em que a matriz de transição do tempo de um dia para outro, classificado como chuvoso (R), bom (N) e com neve (S) é a que segue.

$$P = \begin{array}{c} \\ R \\ N \\ S \end{array} \begin{array}{ccc} R & N & S \\ \left[\begin{array}{ccc} 0,50 & 0,25 & 0,25 \\ 0,5 & 0 & 0,5 \\ 0,25 & 0,25 & 0,50 \end{array} \right] \end{array}; P^2 = \begin{array}{c} \\ R \\ N \\ S \end{array} \begin{array}{ccc} R & N & S \\ \left[\begin{array}{ccc} 0,438 & 0,188 & 0,375 \\ 0,375 & 0,250 & 0,375 \\ 0,375 & 0,188 & 0,438 \end{array} \right] \end{array}$$

$$P^3 = \begin{array}{c} \\ R \\ N \\ S \end{array} \begin{array}{ccc} R & N & S \\ \left[\begin{array}{ccc} 0,406 & 0,203 & 0,391 \\ 0,406 & 0,188 & 0,406 \\ 0,391 & 0,203 & 0,406 \end{array} \right] \end{array}; P^4 = \begin{array}{c} \\ R \\ N \\ S \end{array} \begin{array}{ccc} R & N & S \\ \left[\begin{array}{ccc} 0,402 & 0,199 & 0,398 \\ 0,398 & 0,203 & 0,398 \\ 0,398 & 0,199 & 0,402 \end{array} \right] \end{array}$$

$$P^5 = \begin{array}{c} \\ R \\ N \\ S \end{array} \begin{array}{ccc} R & N & S \\ \left[\begin{array}{ccc} 0,400 & 0,200 & 0,399 \\ 0,400 & 0,199 & 0,400 \\ 0,399 & 0,200 & 0,400 \end{array} \right] \end{array}; P^6 = \begin{array}{c} \\ R \\ N \\ S \end{array} \begin{array}{ccc} R & N & S \\ \left[\begin{array}{ccc} 0,400 & 0,200 & 0,400 \\ 0,400 & 0,200 & 0,400 \\ 0,400 & 0,200 & 0,400 \end{array} \right] \end{array}$$

Os resultados obtidos para P^6 que se estabilizam a partir de então permitem afirmar que a probabilidade de chover seis dias após um dia chuvoso é de 40% que é a mesma de chover seis dias depois de um bom dia (N) ou de seis dias depois de um dia em que nevou (S), ou seja, independentemente do tempo no início do processo a probabilidade a longo prazo (no caso $n > 6$) será de 40%, de fazer um dia bom 20% e de nevar 40%. Este é o sentido do vetor $w = [0,40; 0,20; 0,40]$, w é chamado **vetor de equilíbrio** ou **vetor fixo**.

A obtenção dos valores do vetor de equilíbrio w é feita baseada em um teorema que prova que $w = wP$ e também com a consideração de que w é um vetor de probabilidades e que soma 1.

Para o exemplo da terra de Oz temos então:

$$w_1 + w_2 + w_3 = 1$$

e

$$[w_1 \ w_2 \ w_3] \begin{bmatrix} 0,50 & 0,25 & 0,25 \\ 0,50 & 0 & 0,50 \\ 0,25 & 0,25 & 0,50 \end{bmatrix} = [w_1 \ w_2 \ w_3]$$

Estas relações levam ao sistema de equações:

$$(w_1 + w_2 + w_3) = 1$$

$$0,50 w_1 + 0,50 w_2 + 0,25 w_3 = w_1$$

$$0,25 w_1 + 0 w_2 + 0,25 w_3 = w_2$$

$$0,25 w_1 + 0,50 w_2 + 0,50 w_3 = w_3$$

Solucionando o sistema obtemos: $w = \{0,40; 0,20; 0,40\}$.

Embora não tenham aplicação ao mesmo nível das cadeias absorventes nos modelos que veremos, as cadeias ergódicas são aqui apresentadas porque poderão eventualmente surgir durante situações particulares.

3 - ANÁLISE ECONÔMICA EM SAÚDE

Nesse capítulo são apresentados os conceitos relacionados às abordagens econômicas que serão necessários para o desenvolvimento e compreensão dos modelos de decisão que serão introduzidos no capítulo 4.

3.1 – ECONOMIA DA SAÚDE

A princípio a saúde deveria ser um bem acima da preocupação econômica. Todos gostariam de serem saudáveis independentemente de quanto isso custasse, porém isso não é possível para todos. Idealmente a saúde não tem preço. Não podendo viver essa utopia, a realidade da limitação dos recursos nos obriga a associar à área da saúde, estudos e análises típicas da área econômica e em particular na gestão de recursos escassos e tomada de decisões.

No Brasil, uma análise demográfica criteriosa vai destacar mudanças importantes do perfil da sociedade com transformações significativas na pirâmide populacional nas últimas décadas. O envelhecimento da população traz na sua esteira, impactos nos gastos com a saúde não só pela incorporação de novas tecnologias como também pela necessidade de tratamentos de doenças crônicas, típicas de idades mais avançadas. A mortalidade infantil diminuiu, a expectativa de vida aumentou, a cobertura vacinal foi ampliada e algumas doenças erradicadas. Tudo isso traz consequências de ordem econômica.

As mudanças tecnológicas em saúde ocorrem nos medicamentos, nos equipamentos, nas cirurgias e procedimentos, na estrutura organizacional das instituições de saúde, na informação e educação e também nos programas governamentais de assistência à população. Decisões administrativas e políticas na gestão dos recursos da saúde esbarram nas dificuldades impostas pela limitação desses recursos e a crescente demanda do sistema de saúde público. A alocação eficiente de recursos torna-se uma questão de grande importância, não permitindo decisões baseadas em intuição ou critérios meramente políticos. Torna-se necessário assegurar a sobrevivência de programas essenciais, reexame de benefícios e a implantação de programas que se mostrarem críticos às novas condições da população e ameaças à saúde.

O quadro complexo que se apresenta para os gestores da saúde pública deu origem ao que se chama de **Economia da Saúde**. Trata-se de uma área do conhecimento que busca uma interdisciplinaridade que agregue conceitos econômicos ao campo das ciências da saúde de modo a contribuir com a administração eficiente dos diversos serviços de saúde.

A Economia da Saúde passou a ser um conhecimento crítico para formuladores de políticas de saúde na difícil missão de tomar decisões em um ambiente de múltiplas demandas e escassez de recursos de toda ordem quer sejam humanos, de tempo, financeiros e estruturais.

A Economia da Saúde por sua importância para a sociedade vem recebendo cada vez mais atenção nas universidades, institutos de pesquisa e órgãos do governo relacionados à economia e à saúde.

Algumas perguntas passam a fazer parte da rotina dos gestores: Um novo medicamento ou procedimento deve ou não ser disponibilizado? Existe benefício real, qual o custo, existem recursos, quais são as alternativas e como se comparam?

Na busca por respostas cada vez mais o mundo tende a adotar conceitos de Medicina Baseada em Evidência para a tomada de decisões. Dentro da complexidade do processo decisório o emprego de evidências clínico epidemiológicas avultou e estabelecer se uma nova terapia é eficaz e efetiva, depende de comprovação adequada, cumprindo determinados padrões metodológicos.

A Medicina Baseada em Evidências surgiu da fusão entre epidemiologia populacional, saúde coletiva, pesquisa básica e clínica. Assim, passou a incorporar o rigor metodológico proveniente de estudos populacionais e de vigilância sanitária em questões individuais da prática da Medicina, reconhecendo que a experiência clínica e os mecanismos fisiopatológicos de doenças são insuficientes para a tomada de decisão mais adequada.

O Ministério da Saúde do Brasil vem investindo em formação de recursos humanos para atender essa realidade e isso pode ser conferido em publicações do ministério, como o da Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento da Secretaria Executiva do ministério: *“Avaliação econômica e saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde”* de 2008.

Algumas iniciativas do Ministério da Saúde, da ANVISA e de universidades, foram adotadas de modo a incorporar as evidências no processo de decisão. Atualmente os medicamentos das listas do SUS são avaliados criteriosamente de modo a buscar a comprovação de sua eficácia e efetividade. A Lei n.º 10.742/2003 exigiu que medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos para serem registrados apresentem uma série de informações econômicas, tais como qual o preço praticado pela empresa em outros países, valor de aquisição da substância ativa, custo do tratamento por paciente, número potencial de pacientes, lista de preços pretendidos para o mercado interno entre outras.

3.2 – ANÁLISES ECONÔMICAS EM SAÚDE

3.2.1 – Conceitos Básicos

A avaliação das intervenções em saúde pode ser descrita em seis etapas. Inicialmente demonstra-se em estudos experimentais e em humanos, a segurança de determinado produto. A segunda etapa é a demonstração da eficácia da intervenção, que é a avaliação do efeito global em termos de saúde que pode ser alcançado quando aplicado em condições ideais. Na terceira etapa avalia-se a efetividade que é a demonstração do real efeito da intervenção quando é aplicada em condições reais práticas do dia a dia. Na quarta etapa avalia-se a eficiência que considera não apenas a efetividade de cada intervenção, mas também os recursos necessários para que a mesma seja implementada. A quinta etapa considera a disponibilidade das intervenções para as pessoas que delas necessitam. Na sexta e última etapa considera-se quem ganha e quem perde na escolha de uma intervenção ao invés de outra.

É interessante entender de forma mais detalhada os conceitos de eficiência na área da Saúde, conhecidos como estudos de custo-efetividade, custo-benefício e custo-utilidade.

A análise da eficiência de tecnologias da saúde é fundamental na maioria das situações em que alternativas têm o mesmo efeito clínico (efetividade similar), tornando necessário o cálculo da diferença de custos entre as estratégias constituindo os estudos de *custo minimização*. No caso de uma estratégia de maior custo que agrega um benefício adicional, ou seja, maior efetividade, o que se paga a mais por

este benefício ao ser comparado à outra estratégia deve ser estimado em análises econômicas.

O principal objetivo dos estudos de custo-efetividade é comparar o valor relativo de diferentes intervenções, gerando informações que orientem uma tomada de decisões para a alocação apropriada dos recursos. Especialistas usam de forma genérica a expressão “estudo de custo-efetividade”, para descrever todos os tipos de análises: custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício ou custo-preferência. Na verdade estas análises apresentam diferenças metodológicas e têm uma interpretação prática distinta.

A seleção de uma metodologia depende dos objetivos do estudo, da disponibilidade de dados e da demanda por informações por parte do público alvo. Dependendo do tipo de análise, o benefício em saúde pode ser expresso em anos de vida salvos ou expectativa de vida, na qual são estimadas as *razões de custo-efetividade*. Se a unidade do desfecho clínico ou efetividade utilizada é a preferência do paciente ou a qualidade de vida, então o estudo vai avaliar *razões de custo-utilidade ou custo-preferência*. Caso o estudo converta o desfecho clínico em unidade monetária, a relação calculada é a custo-benefício. O Quadro 3.1 a seguir resume estas considerações.

Quadro 3.1: Tipos de análises econômicas em saúde, de acordo com a medida de desfecho e unidade de medida a cada estudo.			
TIPO	Unidade de Efetividade	Unidade de custo	Unidade Final
Custo-efetividade	Anos de vida salvos Complicações prevenidas	Unid. monetária (\$)	\$/ano de vida salvo
Custo-utilidade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs)	Unid. monetária (\$)	\$/QALY
Custo-minimização	-	Unid. monetária (\$)	\$
Custo-benefício	Conversão para unidade monetária	Unid. monetária (\$)	\$

3.2.2 – Análise de custo-benefício

Das avaliações econômicas é considerada a mais abrangente e que contempla todos os aspectos da eficiência na alocação dos recursos. Envolve as questões sanitárias e não sanitárias de um programa ou terapia. Como tanto custos como benefícios são quantificados usando unidades monetárias os resultados destes estudos podem ser comparados com os resultados de estudos de uma ampla gama de programas públicos. Permite avaliar o quanto a sociedade está disposta a pagar pelos efeitos de programas ou políticas com os custos de oportunidade dos mesmos. Custos de oportunidade refletem o gasto com determinado produto na medida em que o mesmo poderia ter sido empregado em outros setores ou atividades mais rentáveis.

Para transformar desfechos em saúde em unidades monetárias várias metodologias podem ser empregadas, as principais são: a do capital humano; a das preferências e a análise de contingência ou preferências explícitas de vontade de pagar (willingness to pay). Pelo enfoque do capital humano considera-se o retorno em investimento que um indivíduo saudável produziria, considerando seu salário médio de mercado. Análises de preferências consideram a relação entre riscos em saúde com determinado trabalho e o salário que indivíduos demandam para aceitar o trabalho. Estudos de contingência para valorizar efeitos em saúde envolvem a aplicação de questionários com cenários hipotéticos de saúde e terapias em que o indivíduo deve escolher o valor máximo que está disposto a pagar pelo benefício oferecido ou aceitar pelo benefício removido.

Como era de se esperar a principal dificuldade dos estudos de custo-benefício é a transformação monetária do benefício clínico. Como estabelecer em termos monetários o valor de se salvar uma vida, qual a disposição da sociedade a pagar para reduzir a probabilidade de morte, a vida de um idoso vale tanto quanto a vida de uma criança, é razoável estabelecer valores monetários diferentes para a vida de uma pessoa saudável ou de um deficiente?

Pelas dificuldades encontradas na análise de custo-benefício, existe hoje uma tendência dos profissionais de saúde e gestores para o emprego de análises de custo-utilidade e custo-efetividade.

3.2.3 – Análise de custo-efetividade

Na análise de custo-efetividade os impactos das intervenções em saúde são medidos considerando o efeito natural mais apropriado ou unidades físicas. Podem incluir número de doenças evitadas, internações prevenidas, casos detectados, número de vidas salvas ou anos de vida salvos. A unidade de medida selecionada deve ser a com impacto mais relevante para a análise.

Os estudos de custo-efetividade de uma intervenção em saúde comparam duas ou mais estratégias alternativas de intervenção para prevenção, diagnóstico ou tratamento de uma determinada condição de saúde. Torna-se muito útil na comparação entre alternativas concorrentes que não podem ser implantadas ao mesmo tempo. Na avaliação de intervenções concorrentes são calculadas razões que expressam o custo adicional necessário para atingir uma unidade extra de benefício clínico.

A razão adicional de custo-efetividade ICER (incremental cost-effectiveness ratio) é definida como a diferença entre o custo de duas intervenções, dividida pela diferença entre as suas consequências em termos de saúde (efetividade). Para as estratégias 1 e 2 a razão custo-efetividade é calculada como segue:

$$\text{Razão adicional de custo – efetividade (ICER)} = \frac{\text{Custo}_2 - \text{Custo}_1}{\text{Efetividade}_2 - \text{Efetividade}_1}$$

Os cálculos do ICER podem produzir resultados negativos. Para melhor interpretar os resultados usa-se um gráfico chamado de plano de custo efetividade extraído do livro “Introdução à Farmacoeconomia” de Karen Rascati, apresentado na Figura 3.1.

Na Figura 3.1, o ponto de cruzamento dos eixos x (diferença de efetividade) e eixo y (diferença de custo) é o ponto chamado fator padrão de comparação. As diferenças de custos e efetividade servem para plotar o numerador e o denominador usados no cálculo do ICER. Se o alternativa for mais cara e mais efetiva o ponto obtido cairá no quadrante I temos uma alternativa mais cara e mais efetiva então o ICER deve ser calculado para a análise do aumento dos custos em relação ao aumento dos benefícios. Se além de mais barata a alternativa é mais efetiva o ponto cai no

quadrante II e ela é considerada **dominante** quando comparada ao padrão (alternativa1). Se o ponto cai no quadrante III é porque a alternativa é mais barata, mas também é menos efetiva e neste caso a análise de ICER tem que ser feita para verificar se há vantagem em perder efetividade pela diferença de custo obtida. Caso o ponto caia no quadrante IV a alternativa é mais cara e menos efetiva, então é considerada dominada pelo fator padrão. Quem decidirá fará o julgamento sobre quanto se deve pagar a mais por um aumento de efetividade é o gestor após fazer a sua análise de custo-efetividade.

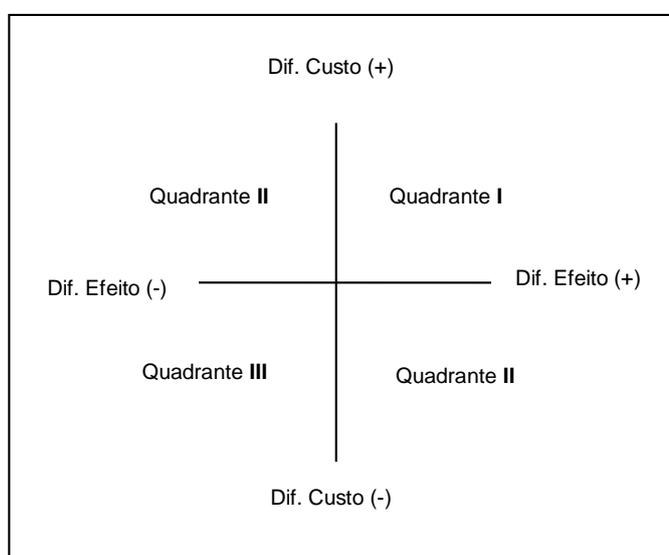


Figura 3.1: Plano de Custo Efetividade

Uma desvantagem do estudo de custo-efetividade é na comparação entre resultados com unidades diferentes (p.ex., número de casos de sífilis evitados versus número de casos de câncer de mama evitados). A tomada de decisão em casos de unidades diferentes pode ser difícil e ocorre de modo subjetivo o que compromete a transparência das decisões.

3.2.4 – Análise de custo-utilidade

Esta análise é considerada um tipo especial de custo efetividade, onde a medida dos efeitos de uma intervenção considera a qualidade de vida relacionada com a saúde. As medidas de desfecho sob esta ótica são a expectativa de vida, anos

de vida salvos ou sobrevida. Utilidade é uma medida quantitativa que avalia a preferência do paciente para determinada condição de saúde. Na análise de custo-utilidade, a medida mais usual tem sido a expectativa de vida ajustada para a qualidade ou anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), normalmente indicada pela sigla em inglês QALY (Quality Adjusted Life Year). A diferença entre expectativa de vida e expectativa de vida ajustada para qualidade é relevante nas situações em que existe um aumento da sobrevida em condições de saúde consideradas não perfeitas ou quando terapias não alteram a sobrevida, mas alteram a qualidade de vida.

Existem situações em que o paciente tem um aumento na expectativa de vida mas isso não significa um aumento na expectativa de vida ajustada para qualidade de vida pois o tratamento faz com que a qualidade do paciente passe a ser muito baixa.

Os AVAQ são obtidos pela quantificação da sobrevida do indivíduo multiplicada pela qualidade de vida, esta última aferida por questionários específicos. Alguns estudos vêm usando outra medida unificada que são os anos de vida ajustados pela incapacidade física, chamados de AVAI ou pela sigla em inglês DALYs (Disability Adjusted Life Years).

A vantagem dos estudos de custo-utilidade é que permitem a comparação entre diferentes estratégias de intervenção em saúde direcionadas a diferentes condições de saúde. Assim sendo, com o uso de análise custo-utilidade, pode ser comparada uma estratégia de tratamento de câncer de cólon com uma estratégia de tratamento de dislipidemia (altos níveis de gorduras que estão circulando no sangue), considerando para isso o benefício em saúde na população como QALYs.

3.2.5 – Um exemplo hipotético

Os princípios dos estudos de custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício, comparando estratégias competitivas podem ser demonstrados através do exemplo a seguir.

No Quadro 3.2 são comparados dois tratamentos alternativos para pacientes com a doença X usando os vários tipos de análise.

Quadro 3.2 – Comparação entre tratamentos alternativos usando os vários tipos de análise					
Tratamento	Custos	Efetividade			
		Expectativa de vida	Utilidade (qualidade de vida)	Anos de vida ajustados para qualidade de vida (AVAC/QALY)	Benefício em dólares
A	\$10.000	5,6 anos	0,80	4,48 AVAQ	\$ 2.000
B	\$ 5.000	4,1 anos	0,90	3,69 AVAQ	\$ 1.000
$\text{Razão adicional de custo – efetividade}_{A-B} = \frac{\$10.000 - \$5.000}{5,6 \text{ anos} - 4,1 \text{ anos}}$ <p style="text-align: center;">Ou seja,</p> $\text{Razão adicional de custo – efetividade}_{A-B} = \$ 3.333 \text{ por ano de vida salvo}$					
$\text{Razão adicional de custo – utilidade}_{A-B} = \frac{\$10.000 - \$5.000}{4,48 - 3,69 \text{ QALYs}} = \$ 6.329 \text{ por QALYs}$					
$\text{Razão adicional de custo – benefício}_{A-B} = \frac{\$10.000 - \$5.000}{\$2.000 - \$ 1.000} = 5$					

Adaptado de Detsky e Naglie (1990)

Pode-se observar que ao serem usadas diferentes medidas de benefício em saúde de cada alternativa, foram calculadas as razões adicionais de cada análise da estratégia A em relação à estratégia B. Decidir se a substituição da terapia A pela terapia B é custo efetiva depende de inúmeros fatores, mas principalmente do quanto a sociedade ou os indivíduos estão dispostos a pagar pelo ganho em saúde.

3.2.6 – Comparação entre razão média e razão adicional (incremental) de custo-efetividade.

A razão média de custo-efetividade é calculada dividindo o custo da estratégia por paciente pelo benefício da estratégia por paciente (Ex: $\$5000/4,1 = \$ 1219,5$ por ano de vida salvo). A razão adicional de custo-efetividade (ICER) compara custos adicionais de uma estratégia em relação a outra, comparado com a proporção adicional de efeitos, benefícios ou utilidades que oferecem.

Enquanto a razão média considera uma estratégia individualmente, a razão adicional considera a diferença entre duas estratégias sendo, portanto de maior aplicabilidade para a tomada de decisões em que são estabelecidas prioridades e alocação de recursos.

3.2.7 – Avaliação da qualidade de vida

Qualidade de vida é um termo abrangente que envolve aspectos relacionados às capacidades físicas e mentais de um indivíduo, abrangendo componentes emocionais, sociais, econômicos e circunstanciais. Para os profissionais de saúde, para efeitos práticos, interessam apenas os relacionados à saúde.

A avaliação da qualidade de vida em saúde é feita, na prática, através de questionários com diversos itens e que refletem as diferentes áreas que estão sendo avaliadas. Alguns questionários já são largamente difundidos como por exemplo o SF-36 (Short-Form 36) que é respondido pelo paciente, muito empregado em ensaios clínicos e avalia oito domínios (físico, mental, social, dor, energia e vitalidade, problemas físicos, problemas emocionais e percepção de saúde).

No processo de validação de instrumentos de qualidade de vida, quatro atributos são essenciais para que os mesmos sejam utilizados como medidas de desfecho: reprodutibilidade, responsividade, validade do conteúdo e validade do construto. A reprodutibilidade avalia o grau de variabilidade intra-individual, verificando se o instrumento fornece resultados semelhantes quando aplicado ao mesmo indivíduo numa condição de saúde estável. A responsividade refere-se à capacidade do instrumento de detectar alterações clinicamente significativas entre diferentes estados de saúde ou após uma intervenção. Nos dois atributos de validade, o pressuposto é demonstrar que instrumento mede o que realmente pretende medir.

Os instrumentos de qualidade não são usados diretamente na tomada de decisões, para isto é necessário que haja uma medida única que reflita o impacto das diversas intervenções nas mais diversas condições clínicas. As medidas devem fornecer um valor sumarizado de qualidade de vida e são denominadas preferências, valores ou utilidade.

Uma teoria do campo da economia para guiar a mensuração das preferências é a Teoria de Utilidade Esperada de Morgenstern Neumann. As utilidades mensuradas

de acordo com a teoria da utilidade apresentam propriedades em escala que no caso da saúde variam de 0 para o estado de saúde morte a 1 estado de saúde perfeita. Os QALYs são então calculados como a soma do produto de um número esperado de anos de vida no estado de saúde com a qualidade de vida vivenciada em cada um desses anos. Por exemplo, se um indivíduo atribui a sua utilidade de 0,5 para câncer de próstata e a expectativa de vida com a doença é de dez anos, então o número resultante de QALY é 5 ($0,5 * 10$ anos). Interpretando o resultado, ele quer dizer que dez anos com câncer de próstata seria equivalente a cinco anos com saúde perfeita. A vantagem de se usar QALY como medida de desfecho é que ela leva em consideração simultaneamente os benefícios por impacto na morbidade (melhora na qualidade de vida) e redução da mortalidade (aumento da sobrevida).

3.2.8 – Estimativa da efetividade das intervenções em saúde

A estimação das probabilidades de ocorrência dos eventos relacionados à saúde pode ser feita por meio de estudos planejados como ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, estudo de coorte ou por observações empíricas e opiniões de especialistas, resultando em informações com maior ou menor nível de evidência e confiabilidade.

Informações de estudos de boa qualidade podem ser combinadas para fornecerem estimativas da efetividade das intervenções que estão sendo avaliadas. As metanálises podem ser de grande valia na falta de estudos mais robustos.

Modelos matemáticos foram desenvolvidos para agregar as informações coletadas de múltiplas fontes e permitem combinar os resultados disponíveis e fornecer parâmetros para os valores das estimativas não disponíveis.

3.2.9 – Os custos

Para estudarmos custos precisamos conhecer e distinguir custos financeiros e custos econômicos. Custos financeiros são decorrentes da movimentação de dinheiro real para gastos necessários para a produção de um programa. Custos econômicos são os custos de oportunidade para implementar a intervenção. Os custos econômicos incluem o uso direto do dinheiro e também o valor dos recursos para os

quais nenhum dinheiro efetivamente foi gasto, por exemplo: tempo de voluntários, espaços em instituições de saúde, etc. Os custos econômicos são, portanto, mais abrangentes que os financeiros, pois incluem todos os recursos usados em uma estratégia em saúde.

Algumas vezes o custo econômico é igual ao financeiro. O recurso financeiro traduzido em preço ou valor pago pode ser utilizado para mensuração do custo de oportunidade de se utilizar aquele recurso. Em outras situações os dois custos diferem e precisam ser detalhados. Como exemplo, o custo de oportunidade da prestação de serviços dos médicos é geralmente diferente do valor efetivamente pago por seus serviços.

Os custos podem ainda ser divididos em quatro categorias: custos diretos médicos, custos diretos não médicos, custos indiretos e custos intangíveis.

Os *custos diretos médicos* englobam os valores de bens e serviços e outros recursos consumidos para a provisão de uma intervenção e incluem: exames laboratoriais diagnósticos, medicamentos, consultas a profissionais de saúde, instalações hospitalares e outras. Podem ser fixos ou variáveis. São fixos aqueles custos que ocorrem quer o doente seja tratado ou não, como custos de infraestrutura com eletricidade, limpeza etc. São variáveis os decorrentes dos serviços prestados ao paciente como medicamentos, consultas, exames, materiais médico hospitalares entre outros.

Os *custos diretos não médicos* são custos dos pacientes e das famílias de natureza não médica, mas necessários para o tratamento. São exemplos deste custo, as despesas com traslado, alimentação e acomodação para pacientes e acompanhantes durante as terapias entre outros.

Os *custos indiretos* são os resultantes da perda de produtividade decorrentes da doença ou morte. São exemplos os gastos com a ausência ao trabalho, tempo gastos para viabilizar as consultas e exames. São custos difíceis de serem calculados.

Os *custos intangíveis* incluem custos de dores e sofrimento, ansiedade ou fadiga que são de difícil medição e atribuição de valor monetário.

O gráfico representado na Figura 3.2 procura representar num esquema os custos em uma avaliação econômica.

Ao tratar de custos é muito importante considerar a **perspectiva** do interessado. A perspectiva orienta a definição de quais custos são relevantes função do propósito do estudo, o que determinará que custos serão avaliados.

Basicamente são quatro as perspectivas: a do paciente (e/ou sua família), dos prestadores do serviço de saúde (hospital, clínica, etc.), dos pagadores (SUS, empresas privadas) e da sociedade. A perspectiva mais adequada e abrangente é a da sociedade pois leva em consideração toda a sociedade e as consequências diretas e indiretas da intervenção na mesma. No Brasil, o Ministério da Saúde escolhe como perspectiva para estudos de avaliação econômica a do Sistema Único de Saúde (SUS). Sob a perspectiva do SUS, ora ele é órgão comprador de serviços ora é prestador de serviços, logo toda avaliação deve considerar qual o papel do SUS na intervenção analisada.

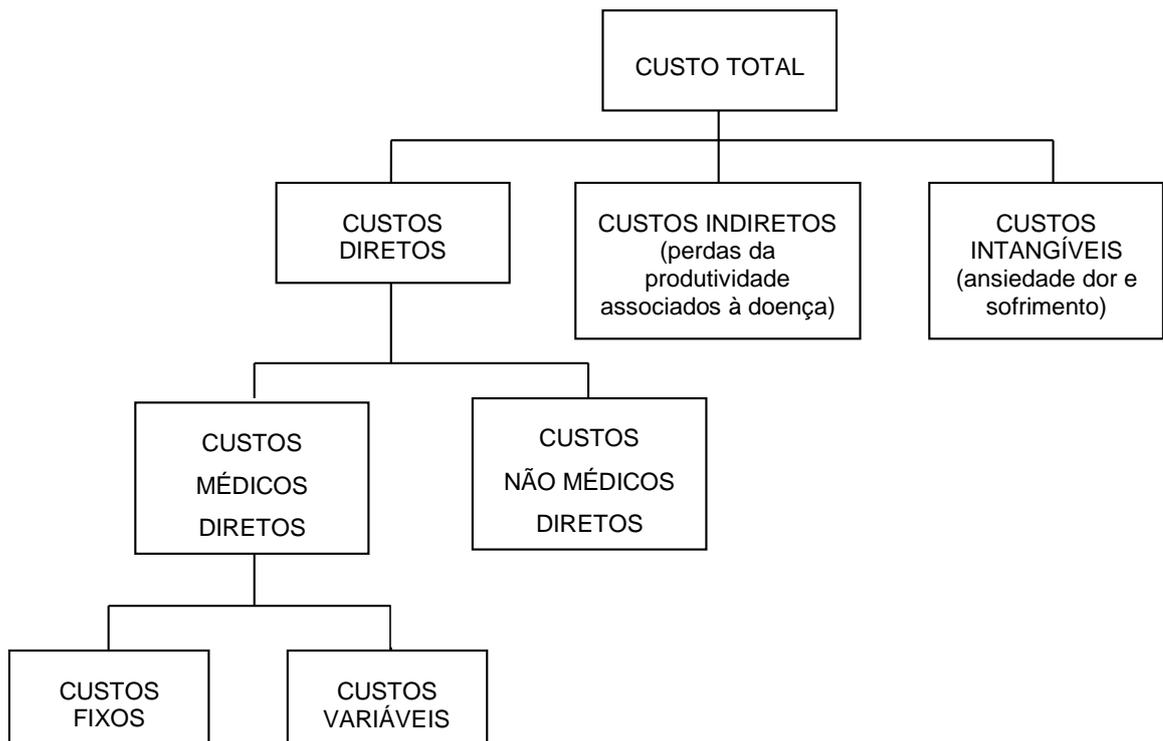


Figura 3.2: Esquema de custos de uma avaliação econômica

A escolha da perspectiva deve considerar sempre quem são os pagadores das alternativas avaliadas e quem serão os usuários potenciais dos resultados encontrados.

3.2.10 – Modelo de decisão em saúde

Um modelo é uma técnica analítica capaz de simular o impacto de um ou mais fatores no resultado esperado, nele devem estar consideradas de maneira simplificada, as informações essenciais ao processo de tomada de decisão, como as relacionadas com estimativas a longo prazo, comparações, gastos e demais efeitos de uma de intervenção em saúde.

Um modelo é escolhido em função dos objetivos do estudo e do tipo de informações disponíveis referentes à efetividade e custo, considerando o impacto das informações para o prazo e necessidade de extrapolação dos resultados.

Modelos são úteis quando não estão disponíveis ensaios clínicos que forneçam dados de efetividade e econômicos ou quando existindo ensaios, estes não seguem os doentes pelo tempo necessário para a decisão do gestor. Nestes casos a extrapolação para as condições exigidas é feita com o uso de modelos estatísticos.

Na elaboração de um modelo todas as condições relevantes e com potencial impacto na intervenção analisada devem ser incorporadas. Todo modelo, por usar informações que possuem incertezas deve passar por uma análise de sensibilidade, técnica que avaliará o modelo obtido.

Para avaliarmos doenças crônicas em longo prazo, dois métodos vêm sendo utilizados: a análise de Markov e a árvore de decisão.

3.2.10.1 – Análise de Markov

É um método baseado nas cadeias de Markov, revisada no capítulo 2, que se mostra muito eficiente para simular a migração do paciente entre os estados de saúde identificados ao longo de doenças crônicas. A análise de Markov é indicada quando o problema a ser estudado envolve incertezas e se manifesta continuamente ao longo do tempo, quando o momento em que os eventos acontecem é relevante e quando cada evento possível pode ocorrer mais de uma vez. Tem uma abordagem

computacional bastante eficiente quando os ciclos a considerar e os eventos possíveis são muitos.

A definição do modelo para a simulação requer identificar muito bem os estados de saúde possíveis, determinar as transições entre os estados, escolher a amplitude de cada ciclo, estimação de probabilidades de transição bem como a estimativa de custos e desfechos associados a cada opção. Cada ciclo tem sua extensão particular função da intervenção, doença e procedimentos sob análise. As probabilidades de transição empregadas são obtidas principalmente por meio de pesquisas progressas ou consenso de especialistas. Os custos devem ser estimados para cada estado de saúde.

O método de Markov tem desvantagens que devem ser destacadas. Os indivíduos são inseridos na cadeia em um estado de saúde idêntico, os dados necessários para estimação de probabilidades e custos muitas vezes não estão disponíveis, pois a maioria dos estudos clínicos mede desfechos de curto prazo e a extrapolação para longo prazo traz novas incertezas e erros. Processos de Markov são caracterizados pela falta de memória, independentemente do histórico do sistema, o que na prática não é realista, o histórico do paciente é normalmente importante.

Os métodos usados no cálculo de análises de Markov são a simulação de coorte e a simulação de Monte Carlo. Na simulação de coorte usa-se um grupo hipotético de pacientes, a coorte, que iniciam o modelo em um mesmo estado de saúde. O modelo de Monte Carlo é um tipo de análise que considera a incerteza ou variabilidade no nível do paciente. Um paciente aleatório percorre o modelo e a partir daí os desfechos e os custos são calculados de maneira individualizada o que tenta simular as variabilidades encontradas no nível do paciente na prática clínica.

3.2.10.2 – Árvore de decisão

Trata-se de um modelo que representa as estratégias de decisão em um gráfico com nós e ramos como uma árvore. Na árvore são incluídas probabilidades, custos e efetividade das alternativas a comparar. A associação das informações permite obter um resultado final para fins de comparação entre alternativas.

Para construir a árvore, é preciso especificar qual a decisão que se pretende tomar, identificar as alternativas, traçar a estrutura completa da análise de decisão, especificar custos, desfechos e probabilidades. Realizados os cálculos, deve ser feita

a análise de sensibilidade do modelo. O modelo permite comparar mais de duas opções de tratamento ou uma intervenção versus nenhuma intervenção.

Na construção da árvore são traçadas linhas unindo nós de escolha, de chance e nós terminais. No nó de escolha (opção) um tratamento é escolhido, no nó de chance são introduzidas probabilidades, custo e efetividade com os estados que podem ocorrer como cura, eventos adversos ou morte. Nos nós terminais são representados para aquele tratamento na chance considerada o desfecho de cada opção. Normalmente os cálculos são feitos com recursos computacionais e na maioria das vezes utiliza-se convencionar o uso de um quadrado para nó de opção (escolha), um círculo para nó de chance e um triângulo para terminais (desfechos). O exemplo de árvore a seguir foi extraído da apresentação “Farmacoeconomia em Oncologia” de Denizar Vianna.

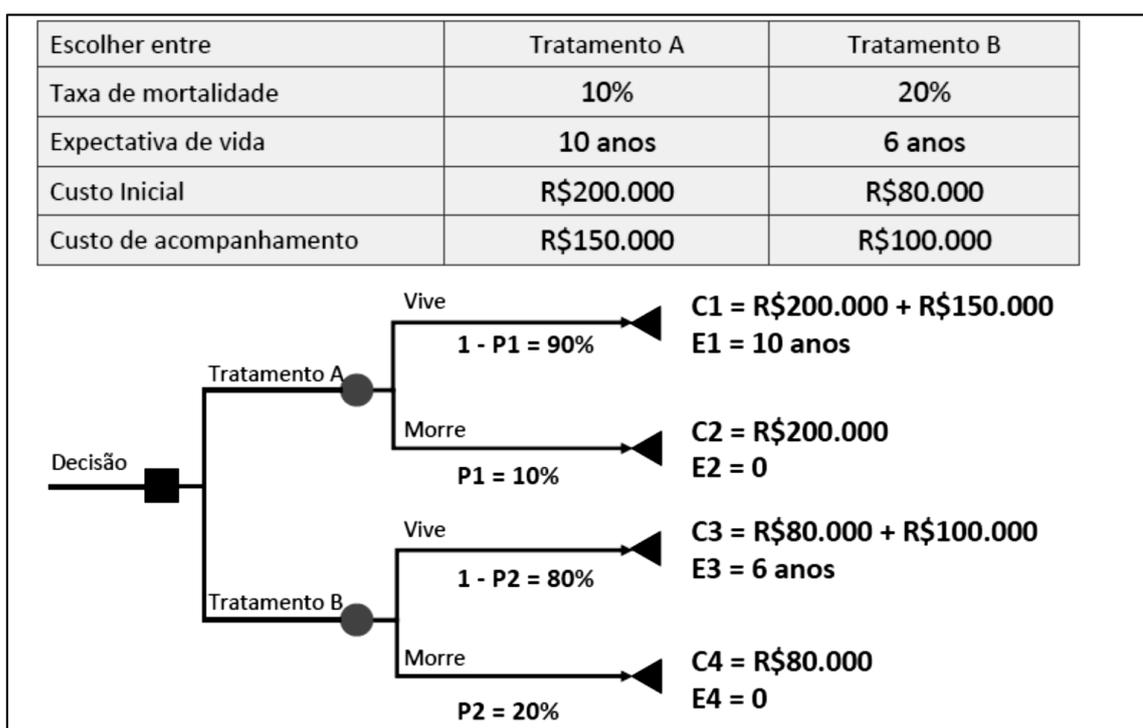


Figura 3.3: Exemplo de árvore de decisão

Para obtenção de resultados, em cada nó terminal, a probabilidade de um paciente ter o desfecho é calculada pela multiplicação da probabilidade de cada ramo do nó de escolha pela do nó terminal. Os custos totais para cada nó terminal são calculados somando-se os custos totais dos ramos desde o nó de escolha até o nó

terminal. É óbvio que os resultados terão a qualidade dependente da qualidade dos dados utilizados para desenvolver o modelo.

O estudo e prática com modelos de decisão serão retomados ao longo deste trabalho no capítulo 4.

3.2.11 – Análise de sensibilidade

Sempre que se faz uma avaliação econômica na saúde, alguns valores empregados possuem um grau de incerteza em relação principalmente às estimativas feitas de efetividade das intervenções, do curso da doença, das consequências sobre a qualidade de vida, custos e outros. Se as estimativas fossem outras como impactariam na análise e seus resultados? Aqueles aspectos mais controversos devem ser considerados em análise de sensibilidade que recalculam as razões de custo-efetividade mudando um ou mais parâmetros do estudo. Muitas vezes partimos de valores que podem ser válidos para um grupo de pacientes em um país e a sua aplicação pura e simples aos pacientes do Brasil pode não ser correta. A recomendação é que sempre sejam realizadas análises de sensibilidade em estudos de análise econômica e que se incluam nessas análises todos os parâmetros ou variáveis do modelo cujas estimativas não sejam precisas.

As análises de sensibilidade podem ser univariadas quando se altera o valor de uma variável por vez ou multivariadas em que mais de uma variável do modelo são modificadas simultaneamente.

Um modelo será considerado robusto em relação aos seus resultados quando as alterações de valores de diversos parâmetros do modelo não impactam de maneira significativa nos resultados das análises. Ao contrário, um modelo será considerado sensível se for instável às alterações de valores de alguns ou vários de seus parâmetros, indicando que caso estes fossem diferentes da estimativa inicial, os resultados da análise seriam diferentes.

3.2.12 – Aplicação dos resultados de estudos de custo efetividade

O objetivo de qualquer análise econômica de intervenções em saúde é auxiliar na decisão da alocação de recursos na área de saúde.

O papel de quem toma decisões é buscar a otimização do uso dos recursos em prol da saúde coletiva dos indivíduos, isso implica em analisar as razões adicionais de custo-efetividade, entre outras variáveis, para determinar se um programa ou tratamento deve ser implementado ou não. A estratégia proposta deve ser comparada com todas as opções que competem pelos recursos disponíveis.

Não existe uma fórmula que determine qual a razão de custo-efetividade que indica se a intervenção é custo-efetiva ou não. Um critério para julgar uma razão de custo-efetividade no processo de tomada de decisão é apresentado no exemplo hipotético ilustrado na Figura 3.4.

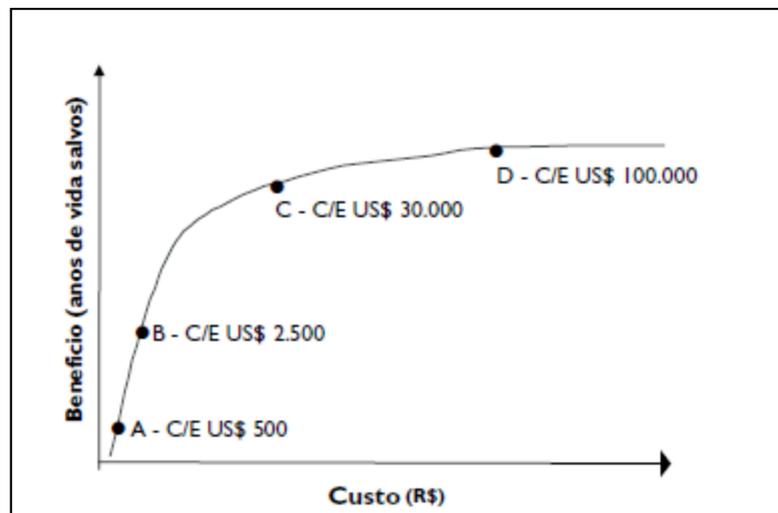


Figura 3.4: Curva de custo x benefício

Neste exemplo a instituição não iria optar pela intervenção D que tem a razão de custo-efetividade mais alta se as alternativas com razões mais baixas (A, B e C) não foram ainda implementadas. Note-se no gráfico que uma inclinação acentuada no início significa que um pequeno aumento no custo traz uma substancial vantagem no benefício na saúde. Da alternativa B para a C, há uma demanda maior de recursos para obtenção de novos ganhos na saúde, em seguida, de C para D há uma fase tipo platô em que o incremento de recursos praticamente nenhum benefício traz na saúde.

4 – NOÇÕES SOBRE MODELOS DE DECISÃO EM SAÚDE

Modelos de decisão em saúde são recursos importantes para a tomada de decisão de gestores na área de saúde nos mais diversos níveis. No capítulo são apresentadas, resumidamente, algumas das técnicas mais difundidas para simular as alternativas disponíveis e orientar a decisão. O capítulo é totalmente baseado no livro *Decision Modelling for Health Economic Evaluation* da coleção *Handbooks in Health Economic Evaluation* da Oxford University Press.

4.1 – INTRODUÇÃO

A avaliação econômica vem sendo utilizada cada vez mais para dar suporte à decisão sobre o financiamento de intervenções adequadas aos recursos disponíveis em sistemas de assistência médica. Isto é particularmente verdade em casos relacionados a novos medicamentos.

A necessidade de alocação de recursos escassos entre variadas intervenções e programas que competem entre si, faz com que métodos analíticos de avaliação econômica sejam necessariamente empregados nas decisões em saúde.

Os métodos analíticos para suporte na tomada de decisões devem incorporar todas as evidências, de modo a permitir a comparação entre uma grande quantidade de alternativas relevantes e também devem refletir as incertezas nas conclusões da análise.

Avaliação econômica em saúde pode ser definida como a comparação das alternativas disponíveis em termos de seus custos e consequências. As opções consideradas são aquelas que servem para aumentar a saúde da população, nelas incluindo medicamentos, cirurgias, programas de vacinação e promoção da saúde entre outros.

Os *custos* envolvem gastos específicos com a saúde como pessoal, equipamentos, instalações e material de consumo como as drogas utilizadas. Outros custos, que não são específicos na área da saúde, interferem nos custos finais por serem recursos indiretos utilizados no processo de produzir saúde como o tempo dos pacientes e de seus familiares.

Consequências são todos os efeitos dos programas de saúde, geralmente focados na saúde individual do paciente, que podem ser positivas ou negativas. A avaliação econômica é essencialmente comparativa.

Na área da saúde a avaliação econômica não visa exclusivamente que as mudanças nos programas gerem melhorias na saúde, mas que os seus benefícios tenham distribuição aceitável de seus impactos. Em saúde a avaliação dos benefícios de uma intervenção costuma ser feita em termos do valor hipotético a ser pago para obter tal benefício ou para evitar a sua falta.

A análise de custo efetividade (CEA – cost-effectiveness analysis) é o método de avaliação econômica que tem sido empregado em saúde para atingir os objetivos de alocação dos recursos e tomada de decisão de interesse da sociedade.

No contexto da saúde, a CEA é caracterizada como uma função objetivo com restrições centradas no orçamento disponível para a saúde.

A medida de saúde mais empregada, como já foi vista no capítulo 3, é a QALY (Quality Adjusted Life Year) anos de vida ajustados pela qualidade, que reflete a expectativa de vida e a qualidade de vida relacionada à saúde.

Quando os efeitos das intervenções comparadas não são diferentes, a opção natural é pela de menor custo, mas se a assunção de que os efeitos são iguais for estatisticamente questionável, tal decisão passa automaticamente a ser questionável.

Se uma alternativa é mais barata e traz maiores benefícios ela é considerada dominante e chamada de custo efetiva. Se uma alternativa oferece benefícios adicionais, mas a um maior custo, os incrementos de custo e efeito (ICER) são calculados e comparados entre as alternativas para orientar a decisão. A decisão é então baseada no desejo de se pagar mais por mais benefícios.

Um modelo analítico de decisão usa relações matemáticas para definir uma série de consequências possíveis de um conjunto de alternativas em avaliação. Base das entradas no modelo, as chances de cada consequência da alternativa são colocadas em forma de probabilidade e seus custos estimados. Dessa forma cada alternativa de intervenção avaliada pode ter seu custo estimado e seu custo final é o somatório do custo de cada consequência esperada, ponderada por sua probabilidade.

O propósito chave de um modelo de decisão é ajudar no tratamento das variabilidades e incertezas associadas a todas as decisões. O modo como um modelo é estruturado refletirá o fato de que as consequências das alternativas são variáveis.

Pacientes aparentemente idênticos podem responder diferentemente a uma determinada intervenção, portanto o modelo deve considerar essa possibilidade, com sua respectiva probabilidade. A estimativa de tais probabilidades, que passa a ser um parâmetro do modelo, traz incertezas e dá origem à necessidade de ser considerada quando for feita a análise de sensibilidade do modelo.

É essencial que um modelo de decisão use todas as evidências relevantes. As evidências normalmente vêm de múltiplas fontes.

O custo efetividade de uma dada tecnologia, programa ou intervenção, só pode ser encontrado na comparação de todas as alternativas que possam ser viabilizadas na prática.

Para um modelo de decisão deve ser estabelecido um tempo de observação suficientemente longo para refletir todas as diferenças chave entre as opções (alternativas) tanto em custos como em efeitos.

4.2 - ASPECTOS CHAVE DA MODELAGEM DA DECISÃO PARA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

4.2.1 – Estágios do desenvolvimento de um modelo de decisão

4.2.1.1 – Especificação do problema a decidir

Precisam ser definidas a população e subpopulações de interesse. Devem ser detalhadas as características dos indivíduos, incluindo localização e condições de tratamento que recebem. As diversas alternativas que serão avaliadas devem ser detalhadas. Incluir, se for o caso, as diferentes etapas do tratamento, seu início e regras de parada.

Declaração de quem tomará a decisão e quais as fontes dos dados utilizados.

4.2.1.2 – Definição dos limites do modelo (boundaries)

Todos os modelos são simplificações da realidade e nunca será possível um modelo incluir todas as possíveis ramificações de uma particular opção considerada.

Escolhas devem ser feitas sobre quais as possíveis consequências das opções em avaliação que deverão ser modeladas.

4.2.1.3 – Estruturação do modelo de decisão

A estrutura do modelo irá refletir o que é conhecimento sobre uma particular condição e o impacto das opções no processo como, por exemplo, os futuros riscos encarados por sobreviventes de um infarto e o impacto das opções na prevenção desses riscos.

Para a estruturação do modelo de decisão é importante se ter recursos para conhecer e medir os estados clínicos e biológicos do processo que será modelado. O custo efetividade de intervenções relevantes pode ser vinculado a pesos já relatados de qualidade de vida e custos dos estados ou padrões seguidos.

Não há uma regra geral para estruturação de um modelo, mas algumas características da doença ou tecnologia podem influenciar nas escolhas do que incluir na estrutura do modelo, quais sejam:

- Se a doença é aguda ou crônica. Sendo crônica, incluir o número de possíveis eventos passíveis de ocorrer ao longo do tempo;
- Se os riscos variam ao longo do tempo ou se podem ser assumidos como constantes;
- Se a efetividade da intervenção pode ser assumida como constante ao longo do tempo ou tem alguma limitação no tempo;
- Se e quando o tratamento é paralisado. As hipóteses adequadas sobre o perfil futuro de mudanças na saúde que foram alcançados durante o tratamento. Por exemplo, haverá algum efeito de reversão ou os ganhos são mantidos ao longo do tempo;
- Se as probabilidades dos eventos ao longo do tempo dependem do que aconteceu com o paciente no passado.

4.2.1.4 – Identificação e síntese de evidências

O processo de construção de um modelo dada uma estrutura selecionada envolve reunir toda evidência relevante e síntese em termos de parâmetros de entrada

no modelo. Consistentes com o princípio da medicina baseada em evidência existem pressupostos para a identificação sistemática de evidências relevantes que incluem:

- A necessidade de estimar a efetividade das intervenções apesar da ausência de ensaios randomizados. Isso envolve o uso de comparações de tratamentos indiretos e mistos para criar uma relação de evidências entre os ensaios;
- A necessidade de obter probabilidades para ocorrências clínicas no modelo para acompanhamento de prazos padrão apesar de relatos clínicos indicarem que eles variam na sequência do tratamento;
- Necessidade de estimativas de efetividade do tratamento em determinado ponto embora os ensaios os reportem com diferentes valores;
- A necessidade de avaliar a heterogeneidade das medidas entre diferentes tipos de pacientes. Idealmente isso pode ser feito usando dados individuais ou regressão para resumir dados.

4.2.1.5 – Lidando com incertezas e heterogeneidade

Variabilidade, parâmetros incertos, incerteza da decisão e heterogeneidade, a abordagem desses aspectos em modelos de decisão vêm tendo um desenvolvimento muito rápido nos últimos anos. É um campo que vem sendo amplamente estudado e que já dispõe de soluções interessantes e viáveis, mas fogem da abrangência deste trabalho.

4.3 – CONCEITOS INTRODUTÓRIOS EM ANÁLISE DE DECISÃO

4.3.1 – Probabilidades

Trata-se da chance de um evento vir a ocorrer. No contexto da análise de decisão muitas vezes a probabilidade é apenas uma porcentagem baseada na experiência de especialistas, pois dados para a estimativa não estão disponíveis.

Alguns conceitos primários são:

- Probabilidade Conjunta $P(A \cap B)$: é a probabilidade de eventos acontecerem concomitantemente;
- Probabilidade Condicional $P(A|B)$: é a probabilidade de um evento ocorrer dado que outro tenha ocorrido;
- Independência: eventos são independentes quando o conhecimento da ocorrência de um deles não altera a probabilidade de ocorrência dos demais. No caso de dois eventos, significa que $P(A) = P(A|B)$. Se dois eventos são independentes $P(A \cap B) = P(A) \times P(B)$;
- Cálculo de Probabilidade Conjunta: $P(A \cap B) = P(A) \times P(B|A)$;
- Cálculo de Probabilidade da União: a probabilidade da união responde à pergunta sobre a ocorrência de um evento ou outro evento representada como $P(A \cup B) = P(A) + P(B) - P(A \cap B)$.

4.3.2 – Valores Esperados

A análise de decisões trabalha com probabilidades, portanto tem que administrar as incertezas e variabilidades envolvidas no modelo. Para uma dada opção (alternativa) os resultados obtidos pelo modelo são quantificados em termos probabilísticos. Valores esperados são os resultados possíveis ponderados por suas probabilidades de ocorrência.

Como exemplo, suponhamos que queremos calcular o custo esperado para tratar uma patologia que tenha três prognósticos possíveis dos quais sabemos que: para o prognóstico A o tratamento custa R\$ 250,00 e a probabilidade de ocorrência é de 50%, para o prognóstico B esses valores são R\$ 320,00 e 30% e para o prognóstico C são R\$ 412,00 e 20%. O custo esperado do tratamento será igual ao somatório dos custos dos prognósticos ponderados por suas correspondentes probabilidades, ou seja, $\text{Custo Esperado} = \text{Custo 1} \times P(A) + \text{Custo 2} \times P(B) + \text{Custo 3} \times P(C) = \text{R\$ } 250,00 \times 0,5 + \text{R\$ } 320,00 \times 0,3 + \text{R\$ } 412,00 \times 0,2 = \text{R\$ } 303,40$.

4.3.3 – Pagamentos (payoffs)

Em análise de decisões muitas vezes os valores que são comparados não são os custos esperados mas sim os anos de vida ajustados pela qualidade. Isso se baseia

na teoria da utilidade esperada definida por von Neumann e Morgenstern. Essa teoria não é discutida neste trabalho.

4.4 – MODELOS DE COORTE

São modelos aplicados em simulações com um conjunto de pacientes que possuam as mesmas características consideradas de interesse pelo pesquisador.

4.4.1 – Árvore de decisão

É provavelmente a forma mais simples de modelo de decisão. Um exemplo do livro fonte deste capítulo está reproduzido na Figura 4.1 e é um estudo sobre enxaqueca. Na figura podemos destacar alguns símbolos que são usualmente observados em árvores de decisão que são:

- Nó de decisão (\square): indica o ponto de decisão entre as alternativas de intervenção, no exemplo as opções são dois tipos de medicamentos;
- Nó de possibilidades ou chances (O): mostra um ponto onde dois ou mais eventos são possíveis, eventos esses que são ligados por ramos que saem do nó;
- Caminhos Mutuamente Exclusivos (pathways): representa uma sequência possível de eventos para um determinado paciente. No exemplo existem dez caminhos possíveis no modelo e são identificados por letras maiúsculas;
- Probabilidades: são as chances de um particular evento ocorrer e/ou a proporção da coorte de pacientes semelhantes que se espera percorram tal evento. São representadas nos ramos de cada nó de chances. Em cada nó a soma deve corresponder a 100%. Movendo-se na árvore da esquerda para a direita as probabilidades são condicionadas à escolha do nó anterior. Para obter a probabilidade de um caminho basta multiplicar as probabilidades ao longo desse caminho. No exemplo a probabilidade do caminho A será então: $P(A) = 0,558 \times 0,594 = 0,331452$. Na figura do exemplo ainda está sendo ilustrado como são calculados os custos e utilidades esperados de cada caminho.

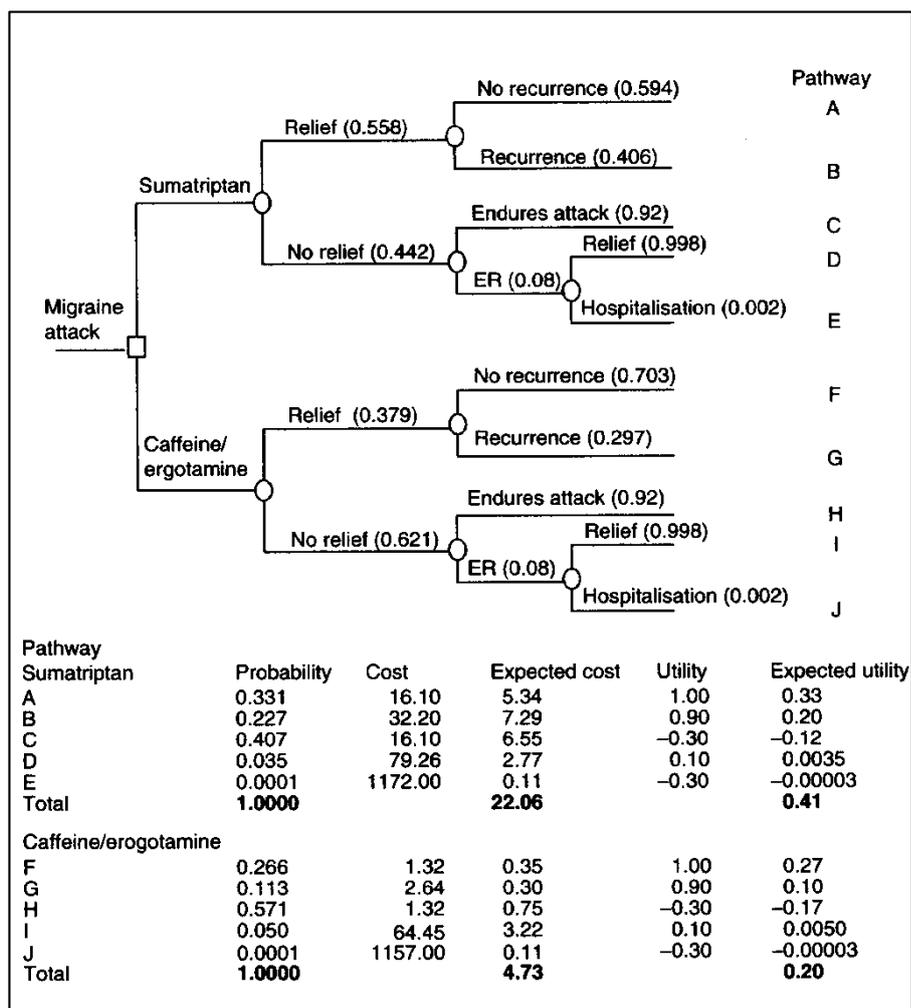


Figura 4.1: Exemplo de árvore de decisão

4.4.2 – Modelos de Markov

Embora a árvore de decisão seja uma excelente abordagem para modelos de decisão existem situações em que para um número grande de eventos possíveis e acompanhamento por muito tempo, o que é comum em saúde, faz com que a árvore fique muito complexa. O modelo de Markov é uma alternativa para essas situações.

O modelo de Markov é muito interessante para acompanhamento de programas de saúde com muitas consequências possíveis, acompanhamento por longo prazo e intervenções terapêuticas.

A grande versatilidade do modelo aliada ao fácil cálculo computacional faz com que seja intensamente utilizado. Para ser empregado, por exemplo, na avaliação de tratamentos de doenças, a estrutura deve considerar todos os estados mutuamente

exclusivos da doença, representando as possíveis consequências das opções em avaliação. Ao invés de inúmeros caminhos como na árvore de decisões, os prognósticos são representados como um conjunto de transições possíveis entre os estados em períodos de tempo discretos, os chamados ciclos. Custos e efeitos são incorporados na estrutura dos modelos como um valor médio por estado e ciclo e os valores esperados são calculados levando em consideração o custo esperado da passagem do paciente em cada estado. Para melhor compreender a técnica e seus detalhes acompanharemos no próximo item um estudo de caso, nos valendo dos conceitos apresentados no capítulo 2.

4.4.2.1 – Estudo de caso em tratamento da AIDS

O estudo é a análise de custo efetividade para dois tratamentos propostos como terapias para pacientes infectados pelo HIV (human immunodeficiency virus). Um tratamento é a monoterapia com o uso de zidovudine e o outro a terapia combinada de zidovudine com lamivudine.

A definição dos estados foi feita baseada na contagem de células CD4 no sangue do paciente. Células CD4 são as mais importantes do nosso sistema imunológico. Quanto mais alta a carga viral mais baixa será a contagem de células CD4, tornando a pessoa mais vulnerável a infecções oportunistas.

No estudo a cadeia de Markov foi composta de quatro estados como mostra a Figura 4.2. O estado A é o menos grave, o B mais grave que o A, o C caracterizado como AIDS e o D é a morte.

Como vimos no capítulo 2 as setas indicam as transições possíveis para o paciente. Na estrutura do modelo os pacientes só podem permanecer no estado ou irem para um estado mais grave da infecção.

As probabilidades de transição entre os estados estão na Tabela 4.1 onde o ciclo considerado foi de um ano. Para a monoterapia as probabilidades foram obtidas em um estudo de coorte antes do uso da terapia combinada. Para a terapia combinada as probabilidades foram ajustadas a partir da monoterapia com o uso do risco relativo (0,509) derivado de metanálise de ensaios. Os resultados desse ajuste também constam da Tabela 4.1 onde cada probabilidade de um estado para um pior foi multiplicada por 0,509 e a probabilidade de permanecer no estado foi corrigida para que a soma continuasse sendo 1. Os custos por estado também constam da tabela.

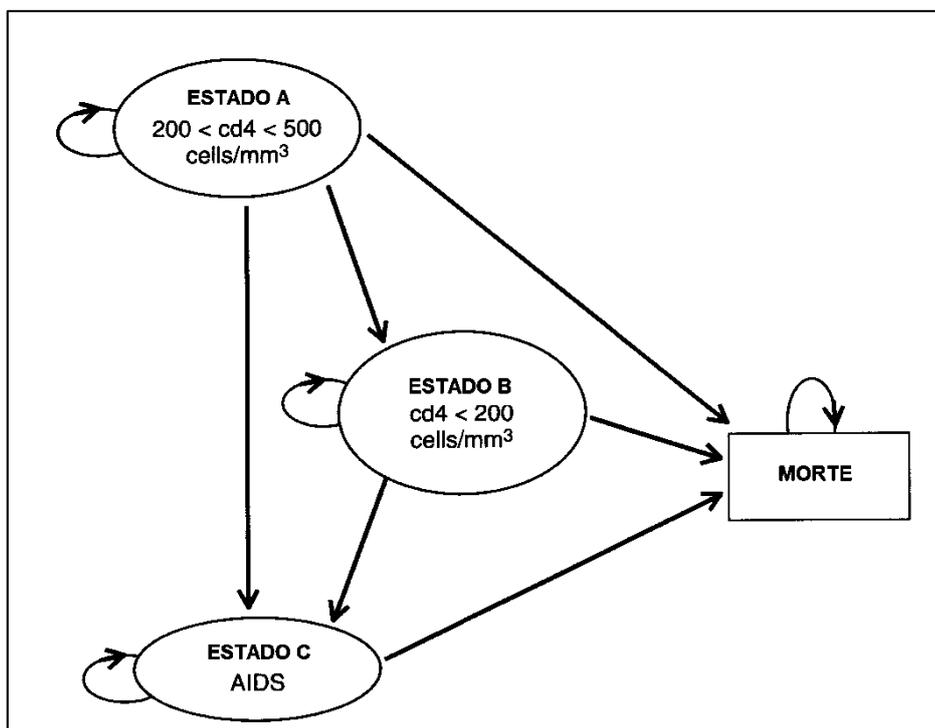


Figura 4.2: Estrutura do modelo de Markov para o estudo de caso.

O cálculo dos custos esperados para a coorte inclui a soma de todos os custos de todas as possíveis consequências ponderadas por suas respectivas probabilidades.

No caso de modelos de Markov o custo considera o tempo em que o paciente permanece em um determinado estado. O cálculo é bastante facilitado com o emprego da álgebra matricial bem como pela simulação.

Como a simulação é bastante usual seus resultados serão apresentados função de simulação feita com o Excel e disponibilizada no endereço www.herc.ox.ac.uk/books/modelling.html.

Para a simulação considerou-se uma coorte de 1000 pacientes e a Figura 4.3 ilustra os dois primeiros ciclos para a alternativa da monoterapia.

Transition probabilities and costs for the HIV Markov model used in the case study (Chancellor *et al.* 1997)

State at start of cycle	State at end of cycle			
1. Annual transition probabilities				
(a) Monotherapy				
	State A	State B	State C	State D
State A	0.721	0.202	0.067	0.010
State B	0.000	0.581	0.407	0.012
State C	0.000	0.000	0.750	0.250
State D	0.000	0.000	0.000	1
(b) Combination therapy				
	State A	State B	State C	State D
State A	0.858 (1 – sum)	0.103 (0.202 × RR)	0.034 (0.067 × RR)	0.005 (0.010 × RR)
State B	0.000	0.787 (1 – sum)	0.207 (0.407 × RR)	0.006 (0.012 × RR)
State C	0.000	0.000	0.873 (1 – sum)	0.127 (0.25 × RR)
State D	0.000	0.000	0.000	1.000
2. Annual costs				
Direct medical	£1701	£1774	£6948	–
Community	£1055	£1278	£2059	–
Total	£2756	£3052	£9007	–

RR, relative risk of disease progression. Estimated as 0.509 in a meta-analysis.

The drug costs were £2278 (zidovudine) and £2086 (lamivudine).

Tabela 4.1: Probabilidades de transição e custos para o estudo de caso

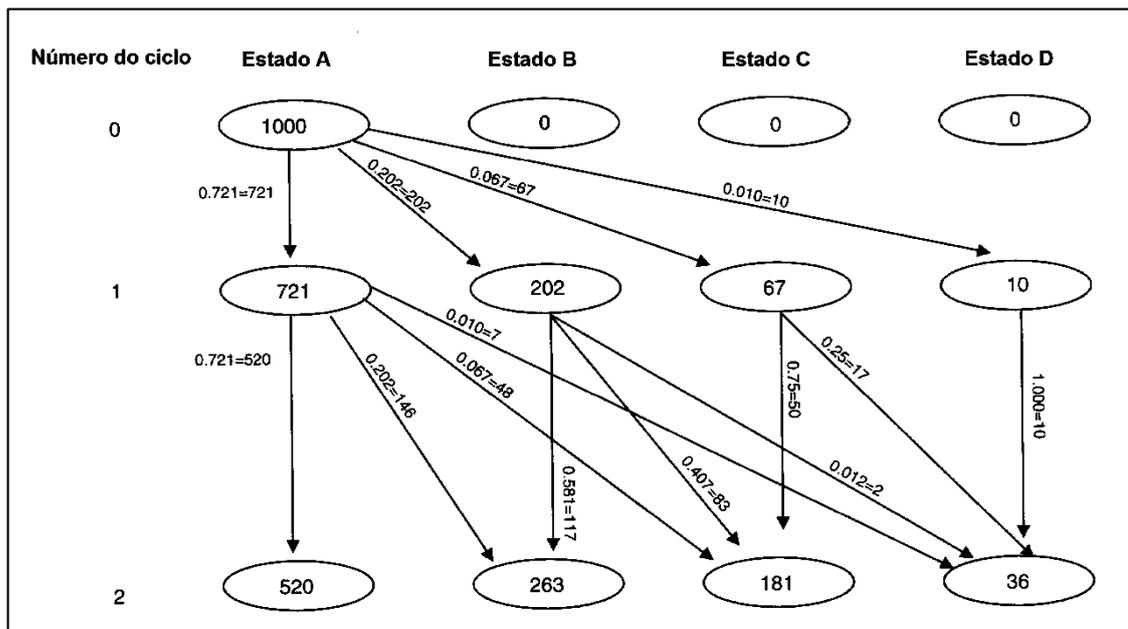


Figura 4.3: Ilustração dos dois primeiros ciclos da coorte na simulação da monoterapia sob o modelo de Markov do estudo de caso.

Note que a cada ciclo a proporção de pacientes é corrigida conforme os valores expressos na matriz de transição identificada claramente na Tabela 4.1.

Os resultados da simulação para a monoterapia constam da Tabela 4.2

Calculation of expected costs for monotherapy in the case study Markov model based on the costs shown in Table 5.1, annual drug costs of £2278 and an annual discount rate of 6%

Cycle (year)	Proportion of cohort in each state				Costs (£)	
	A	B	C	D	Undiscounted	Discounted
0	1000					
1	721	202	67	10	5463*	5153†
2	520	263	181	36	6060	5393
3	376	258	277	89	6394	5368
4	271	226	338	165	6381	5055
5	195	186	364	255	6077	4541
6	141	147	361	350	5574	3929
7	102	114	341	444	4963	3301
8	73	87	309	531	4316	2708†
9	53	65	272	610	3682	2179
10	38	49	234	679	3092	1727
11	28	36	198	739	2564	1350
12	20	26	165	789	2102	1045
13	14	19	136	830	1708	801
14	10	14	111	865	1377	609
15	7	10	90	893	1103	460
16	5	8	72	915	878	346
17	4	5	57	933	695	258
18	3	4	45	948	548	192
19	2	3	36	959	431	142
20	1	2	28	968	337	105
					63 745	44 663

* $\{[721 \times (2756 + 2278)] + [202 \times (3052 + 2278)] + [67 \times (9007 + 2278)] + [10 \times 0]\} / 1000$

† $5463 / [(1 + 0.06)^1]$

Tabela 4.2: Cálculo dos custos esperados para a monoterapia

A Tabela 4.3 mostra o cálculo da expectativa sobrevivência para a coorte que recebe a monoterapia.

A mesma simulação pode ser feita para a terapia combinada, basta corrigir os valores das probabilidades de transição e de custos também constantes na Tabela 4.1.

Calculation of life expectancy over 20 cycles for monotherapy for the case study Markov model. Calculation with and without a half-cycle correction is shown

Cycle (year)	Proportion of cohort in each state				Life years	
	A	B	C	D	Die at start	Die in middle
0	1000					
1	721	202	67	10	0.990	0.995
2	520	263	181	36	0.964	0.977
3	376	258	277	89	0.911	0.937
4	271	226	338	165	0.835*	0.873
5	195	186	364	255	0.745	0.790
6	141	147	361	350	0.650	0.697
7	102	114	341	444	0.556	0.603†
8	73	87	309	531	0.469	0.513
9	53	65	272	610	0.390	0.429
10	38	49	234	679	0.321	0.355
11	28	36	198	739	0.261	0.291
12	20	26	165	789	0.211	0.236
13	14	19	136	830	0.170	0.190
14	10	14	111	865	0.135	0.152
15	7	10	90	893	0.107	0.121
16	5	8	72	915	0.085	0.096
17	4	5	57	933	0.067	0.076
18	3	4	45	948	0.052	0.059
19	2	3	36	959	0.041	0.047
20	1	2	28	968	0.032	0.036
					7.996	8.475

* $(271 + 226 + 338) / 1000$

† $\{102 + 114 + 341 + [0.5 \times (444 - 350)]\} / 1000$

Tabela 4.3: Cálculo da expectativa de vida após 20 ciclos para a monoterapia.

Embora esses resultados tenham sido obtidos usando a planilha Excel constante do site indicado, a simulação pode ser feita com qualquer recurso computacional que o pesquisador considerar adequado. Como exemplo, a Figura 4.4 traz os mesmos resultados para as duas terapias obtidas por simulação no software livre R cujo programa pode ser encontrado no Apêndice I.

Embora o modelo de Markov seja mais flexível que a árvore de decisão ele tem também algumas importantes limitações. As limitações decorrem do fato do modelo ser sem memória, o que significa que uma vez que o paciente passa de um estado para outro, o modelo perde a informação de qual era seu estado anterior e o tempo que lá passou. Dependendo das condições de saúde do paciente no estado anterior e o tempo que permaneceu nesse estado, as probabilidades podem ser diferentes de

outro paciente advindo de um estado de diferente grau de gravidade, mas que chegou como ele ao atual estado. Na realidade a debilidade dos dois pacientes é provavelmente diferente o que altera as probabilidades de futuras transições.

Os pesquisadores conseguem reduzir as limitações de falta de memória do modelo criando um número maior de estados de transição e incorporando influência do tempo nas probabilidades de transição. Essa estratégia será abordada no próximo item.

```

MONOTERAPIA
> Saida=cbind(Respr,Customono,viv);Saida
  est A est B est C est D Cust Bruto Cust Discount Anos Vida Bruto Anos Vida Discount
[1,] 721 202 67 10 5462 5153 0.990 0.990
[2,] 520 263 181 36 6062 5395 0.964 0.964
[3,] 375 258 277 90 6389 5364 0.910 0.910
[4,] 270 226 338 166 6378 5052 0.834 0.834
[5,] 195 186 363 256 6069 4535 0.744 0.744
[6,] 140 147 361 351 5562 3921 0.649 0.649
[7,] 101 114 340 445 4953 3294 0.555 0.555
[8,] 73 87 308 532 4307 2702 0.468 0.468
[9,] 53 65 271 611 3671 2173 0.389 0.389
[10,] 38 48 234 680 3088 1724 0.320 0.320
[11,] 27 36 197 739 2551 1344 0.261 0.261
[12,] 20 26 164 789 2090 1039 0.211 0.211
[13,] 14 19 135 831 1695 795 0.169 0.169
[14,] 10 14 110 865 1366 604 0.135 0.135
[15,] 7 10 89 893 1093 456 0.107 0.107
[16,] 5 7 72 916 875 344 0.084 0.084
[17,] 4 5 57 934 690 256 0.066 0.066
[18,] 3 4 45 948 544 191 0.052 0.052
[19,] 2 3 36 959 432 143 0.041 0.041
[20,] 1 2 28 968 332 103 0.032 0.032

TERAPIA COMBINADA
> Saida2=cbind(Respr,Custocomb,viv2);Saida2
  est A est B est C est D Cust Bruto Cust Discount Anos Vida Bruto Anos Vida Discount
[1,] 858 103 34 5 7327 6913 0.995 0.995
[2,] 736 169 80 14 7563 6731 0.986 0.986
[3,] 531 247 178 43 5998 5036 0.956 0.956
[4,] 383 251 270 96 6313 5000 0.903 0.903
[5,] 276 223 330 170 6302 4709 0.829 0.829
[6,] 199 185 357 258 6017 4241 0.741 0.741
[7,] 143 148 356 352 5526 3675 0.647 0.647
[8,] 103 115 337 444 4934 3096 0.555 0.555
[9,] 75 88 306 531 4300 2545 0.468 0.468
[10,] 54 66 270 609 3671 2050 0.390 0.390
[11,] 39 49 233 678 3087 1626 0.321 0.321
[12,] 28 36 198 737 2567 1276 0.262 0.262
[13,] 20 27 165 787 2107 988 0.212 0.212
[14,] 15 20 136 829 1717 759 0.170 0.170
[15,] 10 14 111 863 1378 575 0.136 0.136
[16,] 8 10 90 891 1109 437 0.108 0.108
[17,] 5 8 72 914 880 327 0.085 0.085
[18,] 4 6 57 932 695 244 0.067 0.067
[19,] 3 4 46 947 556 184 0.052 0.052
[20,] 2 3 36 958 432 135 0.041 0.041
> LYG=anosTotal2[2]-anosTotal[2];LYG
Anos Vida Discount
0.943
> IncCusto=CustTotal2[2]-CustTotal[2];IncCusto
Cust Discount
5959
> ICER=IncCusto/LYG;ICER
Cust Discount
6319.194

```

Figura 4.4: Resultados da simulação no software R para o estudo de caso.

4.5 - APRIMORAMENTOS EM MODELOS ANALÍTICOS DE DECISÃO PARA A AVALIAÇÃO ECONÔMICA.

Como já foi dito a análise de decisão em saúde precisa refletir adequadamente a história da evolução de uma doença ou o impacto das alternativas de programas e intervenções. Os modelos são simplificações da realidade e sempre tentam dela se aproximar e para isso buscam encontrar um equilíbrio ótimo entre realismo e flexibilidade em termos de restrições de recursos computacionais e dados disponíveis. Os modelos de Markov e árvore de decisão, em função das simplificações assumidas em muitas situações, apresentam disparidades importantes quanto às evidências associadas a determinadas doenças ou tecnologias. Em alguns casos pode ser necessário e apropriado aprimorar os modelos em alguns aspectos considerados críticos.

Neste item iremos considerar algumas estratégias desenvolvidas que servem para melhorar os modelos para melhor incorporarem o que já se sabe sobre algumas doenças e intervenções importantes. São novos caminhos que permitem incluir maior complexidade aos modelos de coorte.

4.5.1 – Extensões para os modelos de coorte

Os modelos de coorte são muito importantes para a análise de decisão. Isto é verdade porque eles refletem o conhecimento disponível e as evidências em relação às doenças e intervenções com parcimônia em termos das disponibilidades de dados e recursos computacionais. Para alguns problemas de decisão, no entanto, existe a necessidade de se ir além da árvore de decisão e do modelo de Markov usuais.

Consideramos três aprimoramentos aos modelos de coorte: a combinação de árvore de decisão com outro modelo de coorte, a inclusão da dependência em relação ao tempo e o abandono da restrição de falta de memória (memoryless) do modelo de Markov.

4.5.1.1 – Combinação de árvore de decisão com modelos de Markov

Conhecido no meio da pesquisa como Markov Cycle Trees trata-se de uma forma eficiente de incluir recursividade na árvore de decisão.

Este tipo de combinação pode conter múltiplos elementos envolvendo uma ou mais árvores e modelos de Markov. Um exemplo de estrutura assim concebida consta da Figura 4.5 que é uma análise de custo efetividade para drogas de glicoproteína IIb/IIIa que combatem a síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST (eletrocardiograma).

O propósito da árvore de decisão era estimar para cada uma das quatro estratégias, a proporção de pacientes da coorte em cada uma das estratégias em cada um dos três estados aos seis meses: morto, vivo sem a ocorrência de infarto do miocárdio mas permanecendo com doença isquêmica do coração (IHD) e vivo tendo sofrido infarto do miocárdio (MI). O objetivo do modelo de Markov nessa estrutura era estimar os custos e duração da sobrevivida ajustada pela qualidade para a coorte. Como a diferença entre as terapias só possui relatos para os primeiros seis meses, o modelo de Markov é usado para estimar por longo prazo a duração da sobrevivência e custos condicionados ao status do paciente aos seis meses. O modelo de Markov permite considerar que os pacientes continuam a ter risco de infarto do miocárdio. A razão de a cadeia ter mais de um estado de infarto do miocárdio é que as evidências sugerem que o risco de morte e custos são maiores após um infarto que nos períodos seguintes.

4.5.1.2 – Inclusão de dependência ao tempo nas probabilidades de transição no modelo de Markov.

A desconsideração do tempo que um paciente permanece num determinado estado não é uma boa aproximação da realidade para muitas doenças como, por exemplo, a AIDS. A questão central é saber o quanto isso está em desacordo com a realidade e pode gerar resultados enganadores na análise de custo efetividade das alternativas que estão sendo comparadas. Quando for o caso do comprometimento dos resultados isto pode ser amenizado com artifícios que permitam que as probabilidades de transição sejam variáveis com o tempo.

Para entender como isto é possível é importante distinguir dois tipos de dependência do tempo em modelos de Markov, quais sejam as probabilidades que variam de acordo com o tempo no modelo e as que variam de acordo com o tempo no estado.

No primeiro tipo, as probabilidades variam de acordo com o **tempo no modelo** e consideram o tempo que a coorte está sendo modelada, em outras palavras a probabilidade de uma ou mais transições mudam de acordo com a idade da coorte. No exemplo da AIDS na Tabela 4.1 constavam as probabilidades de transição para o estado D (morte), no entanto é mais apropriado se considerar que a medida que aumenta a idade da coorte a probabilidade de morte aumente. Faz mais sentido que a probabilidade de morte seja então dividida em duas, uma tendo a AIDS como causa (estado D) e outra tendo outras causas (novo estado E). Com esta divisão é razoável que se tenha probabilidades constantes no início da passagem da coorte pelo modelo, mas que aumentem na medida em que passam os anos.

A idade de partida da coorte deve ser claramente estabelecida e será um importante elemento na caracterização dos indivíduos que se submeterão à intervenção, especialmente quando o impacto na mortalidade está sendo modelado. Além disso, para modelos de custo efetividade a coorte deve ser homogênea e o problema da decisão é estabelecer a opção mais custo efetiva para grupos definidos de indivíduos. Para estabelecer então probabilidades tempo dependentes para a coorte basta que se calcule a probabilidade de transição a cada ciclo. Para o exemplo da AIDS a Tabela 4.1 será então revisada dando origem a uma nova matriz de transição como mostra a Tabela 4.4, nela destacando a criação do estado E assumindo que as transições para este estado é tempo dependente da idade como consta da tabela. As probabilidades em função da idade saem das tabelas de vida nacionais.

No segundo tipo de dependência ao tempo, as probabilidades variam de acordo com o **tempo no estado**. Devido aos pressupostos do modelo de Markov essa adaptação fica mais complicada que na abordagem do primeiro tipo (tempo na coorte). No estudo de caso da AIDS é razoável que a probabilidade de morte aumente em função do tempo que o paciente esteja aidético (estado C).

É possível aumentar a probabilidade de transição do estado C para o D, porém o pressuposto do modelo de Markov é que uma vez que o paciente tenha entrado no estado C o modelo não consiga identificar de que modo isso ocorreu e portanto, não possa ser acompanhada para identificar quanto tempo o paciente está no estado C, com a estrutura usual isso não é possível.

No estudo de caso da AIDS, a transição do estado A para os outros estados pode ser considerada como variável em função do tempo permanecido em A porque

todos os pacientes começam em A e quando o abandonam não podem retornar, assim é possível saber quanto tempo o paciente permaneceu em A e neste particular caso fazer a dependência do tempo no estado recai numa situação do primeiro tipo, dependência do tempo como a idade da coorte porque esse é o estado inicial do modelo. Note que este é um caso muito particular.

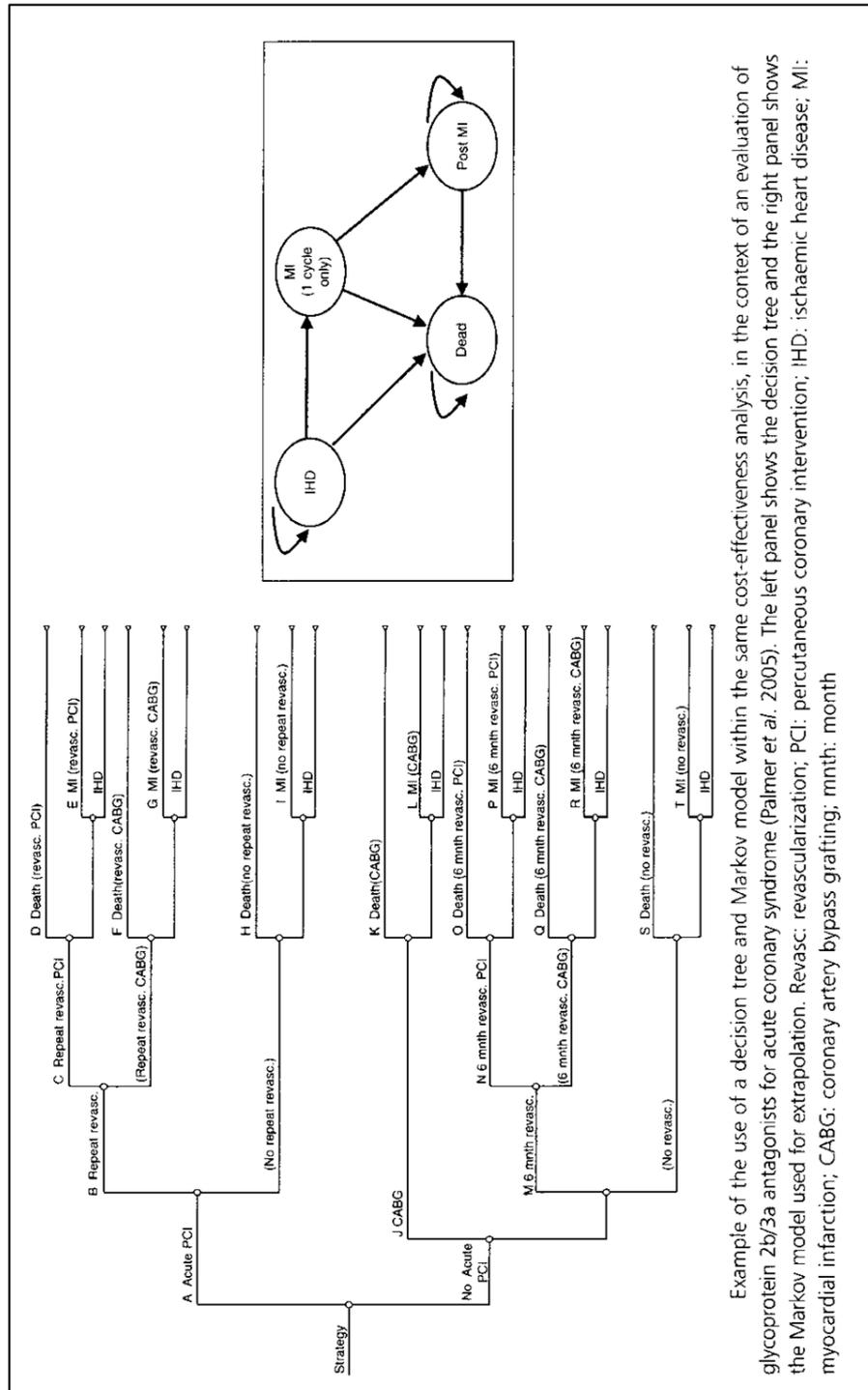


Figura 4.5 - Exemplo o emprego conjunto de árvore de decisão e modelo de Markov em análise de custo efetividade.

Uma forma interessante de consideração da dependência ao tempo é o uso de análise de sobrevivência para a sua implementação. No exemplo da Tabela 4.4 as probabilidades relacionadas à idade foram simplesmente obtidas de uma tabela existente na literatura, as tabelas ou tábuas de vida. Isto é frequente, porém a relação entre uma probabilidade de transição e o tempo pode ser estimada a partir de dados dos pacientes (patient-level data). Tais dados normalmente vêm de estudos longitudinais onde são registrados o tempo de ocorrência de um ou mais eventos para cada paciente.

O uso de modelos de sobrevivência no campo da medicina é muito comum. O modelo de sobrevivência mais popular é o modelo semiparamétrico de risco proporcional de Cox (Cox and Oakes 1984). Como este modelo não especifica como o risco de um evento muda ao longo do tempo, o uso dele para informar tempo dependência em modelos de Markov é limitada.

Alternativamente, funções paramétricas de sobrevivência podem ser empregadas e podem ser ajustadas em muitos pacotes estatísticos. Torna-se importante enfatizar que análises padrão de sobrevivência são baseadas em taxas de riscos, diferentemente do modelo de Markov que usa probabilidades de transição.

Para prosseguirmos precisamos compreender as diferenças entre taxas e probabilidades que são usadas em análise de decisão embora uma possa ser transformada na outra. Um exemplo que serve para distinguir e alertar sobre a necessidade de conhecer bem os conceitos é o que aborda os ciclos do modelo de Markov quando passam de um ano para seis meses que é muito mais que apenas dividir a probabilidade de transição por dois. Taxas instantâneas são obtidas por derivação e probabilidades recalculadas para diferentes períodos de observação.

Para entender as relações entre taxas e probabilidades em análises de sobrevivência alguns conceitos serão revistos. Um resumo inicial encontra-se no Quadro 4.1.

Tabela 4.4: Matriz com as probabilidades revisadas para o estudo de caso da AIDS em que as probabilidades de transição para a morte variam com a idade da coorte.

	Estado A	Estado B	Estado C	Estado D	Estado E				
Estado A	$1 - 0,202 - 0,067 - 0,010 - P(\text{idade})$	0,202	0,067	0,010	P(idade)				
Estado B	0	$1 - 0,407 - 0,012 - P(\text{idade})$	0,407	0,012	P(idade)				
Estado C	0	0	$1 - 0,250 - P(\text{idade})$	0,250	P(idade)				
Estado D	0	0	0	1	0				
Estado E	0	0	0	0	1				
P (idade 1)	P (idade 2)	P (idade 3)	P (idade 4)	P (idade 5)	P (idade 6)	P (idade 7)	P (idade 8)	P (idade 9)	P (idade 10)
0,001	0,001	0,002	0,003	0,003	0,005	0,005	0,006	0,006	0,007

Estados A, B e C como definidos na Figura 4.2. O estado D para morte por AIDS e estado E para morte por outras causas. As probabilidades para o estado E, são dependentes da idade e cobrem um período de 10 anos.

Exemplos:

- Se 100 pacientes são acompanhados por cinco anos e 20 deles tiveram um particular evento, então a probabilidade de ocorrerem esses eventos em cinco anos é 0.2. Assumindo uma taxa fixa em relação ao tempo, qual a taxa do evento?

$$r = \frac{-[\ln(1 - P)]}{t} \rightarrow \text{taxa} = \frac{-[\ln(1 - 0,2)]}{5} = 0,044629$$

Também é possível calcular a probabilidade do evento para o período de um ano:

$$p (\text{para um ano}) = 1 - e^{(-0,044629 \times 1)} = 0,043648$$

Note que a probabilidade em um ano não é simplesmente a divisão da probabilidade em cinco anos dividida por cinco ($0,2 / 5 = 0,04$).

Quadro 4.1: Resumo das diferenças entre taxas e probabilidades

Taxas (rates) – São expressas em número de pacientes em risco e indica o potencial instantâneo de ocorrência de um evento. Taxas podem ser somadas e subtraídas. Podem ser definidas como a divisão do número de eventos que ocorreram em um *determinado intervalo de tempo*, pelo número de indivíduos que estiveram expostos ao risco do evento em questão, durante o mesmo período.

Probabilidade – é representada por um número entre 0 e 1. Representa a chance de ocorrência de um evento em um específico período de tempo. É similar à taxa, com a diferença de que o denominador é composto por todas as pessoas de uma determinada população *no começo do período de observação*. É possível se converter uma taxa instantânea em probabilidade para um particular período de tempo, se a taxa é considerada constante para esse período, então:

$$p = 1 - e^{(-rt)}$$

Onde p é a probabilidade, r é a taxa e t o período de tempo de interesse.

Similarmente, é possível converter uma probabilidade em um determinado período em taxa instantânea usando:

$$r = \frac{-[\ln(1 - P)]}{t}$$

- Se 100 pacientes são acompanhados por 5 anos e 50 deles têm um particular evento, assumindo a taxa fixa em relação ao tempo, qual a taxa e qual a probabilidade convertida para o período de um ano?

$$r = \frac{-[\ln(1 - P)]}{t} \rightarrow taxa = \frac{-[\ln(1 - 0,5)]}{5} = 0,1386$$

$$p_{(para\ um\ ano)} = 1 - e^{(-0,1386 \times 1)} = 0,12945$$

- Se 100 pacientes são seguidos por um ano e 50 têm a ocorrência de um particular evento, a probabilidade de transição é de 50%, mas qual a taxa?

$$r = \frac{-[\ln(1 - P)]}{t} \rightarrow taxa = \frac{-[\ln(1 - 0,5)]}{1} = 0,6931$$

Note que quando as taxas são baixas elas ficam parecidas com as probabilidades, o que não ocorre quando as taxas são altas.

Um conceito fundamental para o prosseguimento deste estudo é o de função densidade de probabilidade (pdf) para dados de sobrevivência $f(t)$ e que está associado à função de probabilidade acumulada $F(t)$.

$$F(t) = P(T \leq t)$$

A função $F(t)$ dá a probabilidade acumulada até o tempo t , o complemento desta função é a probabilidade de sobrevivência por um período maior que t .

$$S(t) = 1 - F(t) = P(T > t)$$

Note que:

$$f(t) = \frac{dF(t)}{dt} = \frac{d(1 - S(t))}{dt} = -S'(t) \quad (4.1)$$

Agora é possível definir a função de risco em que o risco é uma taxa que é a chance de ocorrência de fracasso (morte) no instante t , condicionado a ter sobrevivido até o tempo t o que algebricamente é:

$$h(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P((t + \delta t \geq T > t | T > t))}{\delta t}$$

Em razão da regra da probabilidade condicional $P(A|B) = P(A \cap B) / P(B)$ temos:

$$h(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P(t + \delta t \geq T > t)}{\delta t} \cdot \frac{1}{S(t)} = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (4.2)$$

Define-se função de risco acumulado como sendo:

$$H(t) = \int_0^t \frac{f(u)}{S(u)} du$$

Repare que o risco acumulado até o tempo t não é a mesma coisa que probabilidade acumulada de ocorrência até o tempo t dado por $F(t)$. Usando o resultado da equação 4.1 e as regras básicas de cálculo, podemos expressar a função de risco acumulado $H(t)$ em função da de sobrevivência $S(t)$:

$$H(t) = - \int_0^t \frac{S'(t)}{S(t)} = -\ln\{S(t)\}$$

Ou então colocar a função de sobrevivência em termos da de risco acumulado

$$S(t) = e^{\{-H(t)\}} = \exp\{-H(t)\} \quad (4.3)$$

Com os conceitos apresentados já podemos saber como são estimadas as probabilidades de transição a partir de taxas de risco instantâneas. A relação na equação 4.3 é fundamental para o processo de obtenção das probabilidades de transição para os modelos de Markov.

Considere um modelo bem simples com apenas dois estados: vivo ou morto. Assim sendo, apenas uma probabilidade precisa ser estimada, a de transição para a morte. Chamando o ciclo de Markov de u e o risco instantâneo de morte no tempo t de $h(t)$ o desafio é estimar a probabilidade de transição entre os tempos $t - u$ e t , chamada de $tp(t_u)$ onde t_u indica que t agora é medido como múltiplos de u , o ciclo do modelo.

A probabilidade de transição do evento de interesse pode ser definida como um menos a razão da função de sobrevivência ao fim do intervalo e a função de sobrevivência no início do intervalo:

$$tp(t_u) = 1 - \frac{S(t)}{S(t-u)} \quad (4.4)$$

Que pode ser reescrita em termos da função de risco acumulado $H(t)$:

$$tp(t_u) = 1 - \frac{\exp\{-H(t)\}}{\exp\{-H(t-u)\}} = 1 - \exp\{H(t-u) - H(t)\} \quad (4.5)$$

Para entender melhor as relações apresentadas vejamos dois exemplos.

Exemplo 1: Considerando o modelo do infarto agudo do miocárdio em pacientes do modelo apresentado na Figura 4.5, os dados vieram de um estudo observacional onde o evento era o infarto agudo do miocárdio. Os dados se referem a 916 pacientes, o tempo de acompanhamento foi de 5 anos e 52 eventos foram observados. O objetivo é estimar o risco do infarto em um modelo com probabilidade de transição anual e extrapolar para 10 anos de prazo (Palmer et al 2005). Um modelo de regressão paramétrico de Weibull foi empregado para ajustar os dados.

A função densidade pdf de Weibull é dada por:

$$f(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1} \exp\{-\lambda t^\gamma\}$$

Onde o parâmetro λ nos dá a escala da distribuição e o parâmetro γ a forma.

Das relações fundamentais de análise de sobrevivência descritas anteriormente temos:

$$h(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1} \quad ; \quad S(t) = \exp\{-\lambda t^\gamma\} \quad ; \quad H(t) = \lambda t^\gamma$$

A Figura 4.6 mostra diferentes funções de risco que podem ser modeladas usando a função de Weibull.

O resultado obtido no software STATA para a regressão de Weibull para os 916 pacientes com 52 ocorrências dá como parâmetros $\lambda = \exp\{-8,028897\} = 0,000325907$ e $\gamma = 0,7378419$.

Com estes parâmetros e a equação 4.4 podemos obter as probabilidades de transição anuais que estão apresentadas na Tabela 4.5 considerando na expressão a seguir $u = 1$ ano (365 dias). Observe que o t da fórmula deve ser em dias (365 dias por ano).

$$tp(t_u) = 1 - \frac{S(t)}{S(t-u)} = 1 - \frac{\exp\{-\lambda t^\gamma\}}{\exp\{-\lambda(t-u)^\gamma\}} = 1 - \exp\{\lambda(t-u)^\gamma - \lambda t^\gamma\}$$

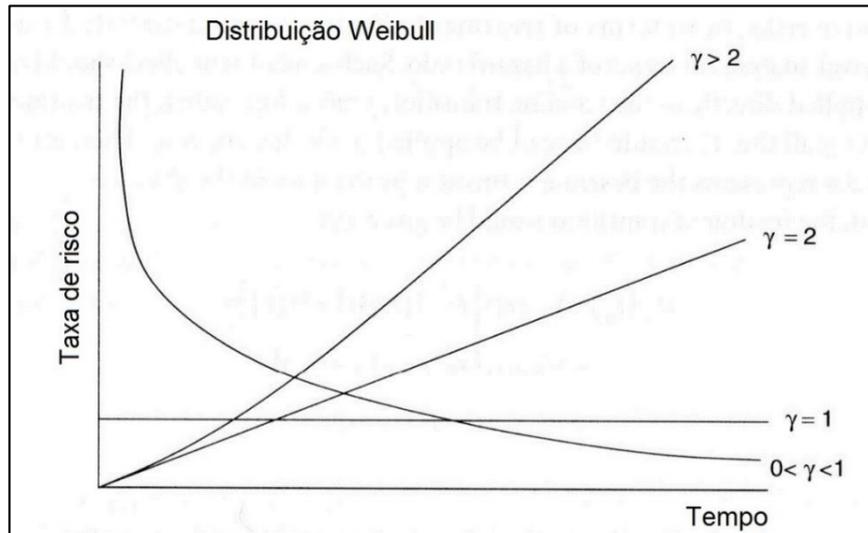


Figura 4.6: Ilustração de diferentes taxas de risco dependentes do tempo geradas pela função Weibull variando o valor do parâmetro de forma (γ)

Tabela 4.5: Probabilidades anuais de transição para infarto agudo do miocárdio baseadas na distribuição de Weibull em pacientes com síndrome aguda de coronária sem elevação no segmento ST do eletrocardiograma.

Ano	t em dias	Probabilidade de transição (%)
1	365	2,50%
2	730	1,68%
3	1095	1,46%
4	1460	1,34%
5	1825	1,25%
6	2190	1,19%
7	2555	1,14%
8	2920	1,10%
9	3285	1,06%
10	3650	1,03%

Exemplo 2: Estudo sobre causa de morte precoce específica por câncer de mama após cirurgia. Os dados dos pacientes foram obtidos da unidade de oncologia do Hospital Churchil em Oxford, contendo detalhes clínicos de pacientes tratados pela unidade de 1986 em diante. Os pacientes foram selecionados entre os que tinham câncer de mama operável e que tinham pelo menos cinco anos de acompanhamento após a primeira cirurgia. O maior tempo de acompanhamento era de quinze anos. O objetivo era prever a morte para câncer de mama em estado inicial para mulheres com características diferentes de prognóstico (Campbell et al. 2003).

Análises exploratórias iniciais do modelo usando a função de Weibull concluíram que a hipótese de risco constante não pode ser rejeitada, portanto foi empregado o modelo exponencial (probabilidades constantes de transição). A função densidade de probabilidade (pdf) para a distribuição exponencial é dada por:

$$f(t) = \lambda \exp\{-\lambda t\} = \lambda e^{-\lambda t}$$

Esta expressão pode ser dividida em partes quais sejam:

$$h(t) = \lambda \quad ; \quad S(t) = \exp\{-\lambda t\} \quad ; \quad H(t) = \lambda t$$

Usando os dados de Oxford as probabilidades de transição são estimadas pela expressão:

$$tp(t_u) = 1 - \exp\{H(t - u) - H(t)\}$$

$$tp(t_u) = 1 - \exp\{\lambda(t - u) - \lambda t\} = 1 - \exp\{-\lambda u\}$$

O modelo exponencial é o padrão assumido pelo modelo de Markov, taxas de risco e probabilidades de transição são constantes em relação ao tempo.

4.5.1.3 – Relaxamento dos pressupostos de Markov

Já vimos que o modelo de Markov assume que na determinação das probabilidades de transição o histórico do paciente é esquecido. Em muitas situações isto é razoável, porém pode não ser assim para algumas doenças e tecnologias. Com

a melhoria dos recursos computacionais para tratar coortes, pode ser interessante relaxar alguns pressupostos.

Uma maneira de “construir” memória dentro do modelo é se acrescentar novos estados. Para um exemplo de câncer podem ser criados vários estados de remissão em função do tempo em remissão que reflitam o risco de morte, custos e qualidade de vida que irão diferir em dois aspectos: quando o paciente foi tratado de um câncer recorrente (em termos de tempo desde o tratamento inicial ou partida do modelo) e se a recorrência foi local ou regional para o tumor primário. A Figura 4.7 mostra o exemplo em questão antes e depois do recurso usado para relaxar os pressupostos iniciais, quando foram acrescentados múltiplos estágios.

Com o artifício de incorporar mais estados ao modelo é possível considerar a dependência ao tempo como se “memória” tivesse sido adicionada ao modelo. A dependência do tempo é caracterizada no exemplo em termos de dois “*tunnel states*” (estados túneis) onde o paciente permanece por apenas um ciclo (no caso um ano) e tem diferentes probabilidades de transição, custos e qualidade de vida. Se sobreviver aos *tunnel states* os pacientes vão para o terceiro estado de remissão cujos valores de transição (probabilidade, custos e qualidade de vida) são diferentes dos *tunnel states* e considerados constantes em relação ao tempo.

Os estados túneis são um caminho para incluir dependência ao tempo adicionando alguma memória ao modelo de Markov. Modelos assim são chamados de processos semi-Markov, mas para adicionar muitos estados túneis a computação fica bem mais complicada. Alguns pacotes do software R vêm sendo desenvolvidos para solucionar processos semi markovianos.

4.5.2 – Modelos de simulação de nível paciente

4.5.2.1 – As características de simulação ao nível de paciente

Embora modelos de coorte predominem em modelagens de custo efetividade alguns estudos focam em modelar a progressão individual de pacientes ao invés da coorte. Modelos de simulação de nível paciente, muitas vezes chamados de microsimulação ou modelos de amostragem individual, podem ser interessantes quando os pressupostos para modelos de coorte, em particular o de Markov, forem considerados muito limitados.

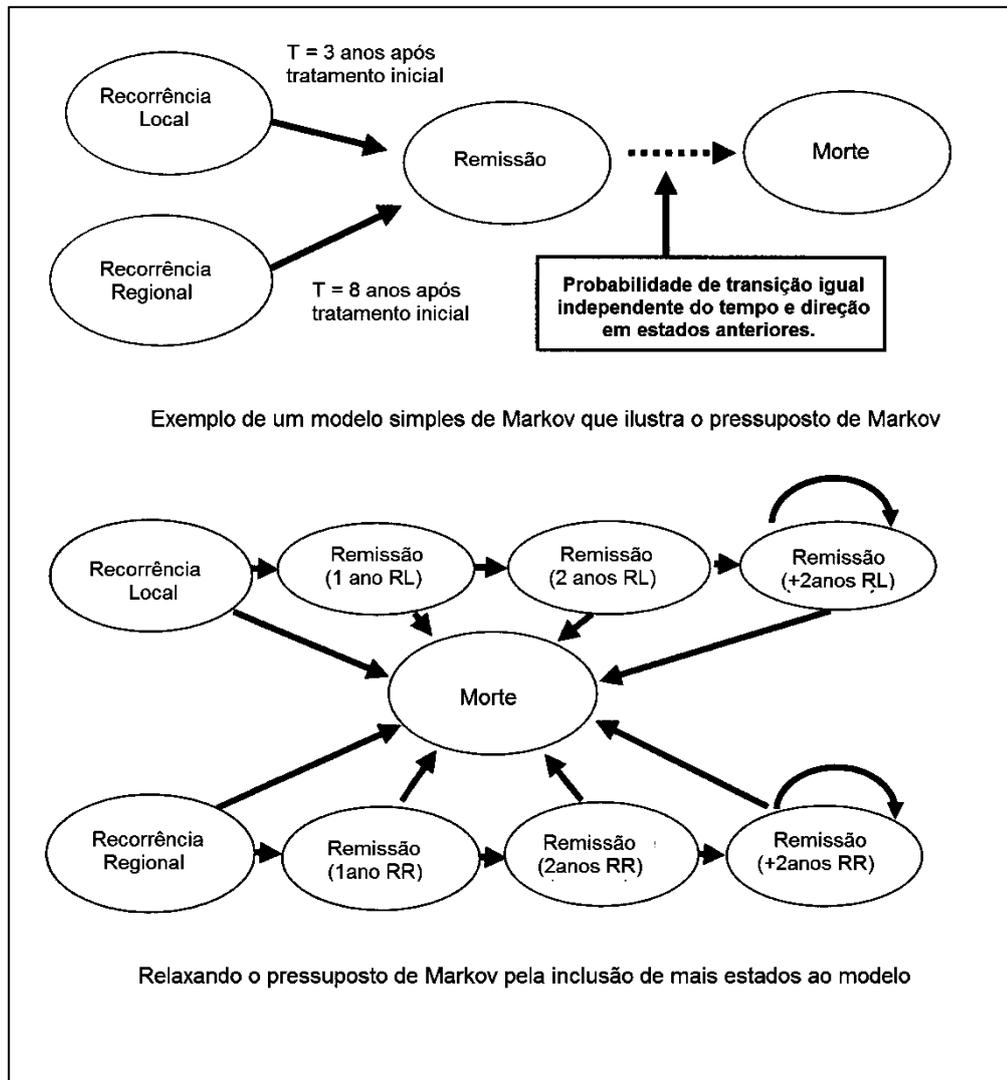


Figura 4.7: Na estrutura de cima o modelo limitado pelos pressupostos de Markov, na de baixo o relaxamento pela adoção de vários outros estados.

Como os indivíduos se movem dentro do modelo um por vez e não em proporções de uma coorte, a perda de memória característica do modelo de Markov não se aplica. Especificamente com a simulação ao nível de paciente os registros históricos do paciente podem ser usados para determinar transições, custos e qualidade de vida.

Existem muitas alternativas para este tipo de modelo, alguns até são parecidos com o modelo de Markov usando períodos discretos de tempo e probabilidades de transição. Simulações discretas, entretanto são estruturadas em função de quanto tempo o paciente permanece em um estado ao invés de probabilidade de mudança

para outro estado. Maiores aprofundamentos no uso de modelos de simulação ao nível de paciente em avaliação econômica já estão disponíveis (Karnon 2003; Barton et al 2004).

Existem algumas desvantagens no uso de modelos de simulação ao nível de paciente. A primeira delas é que demandam maior quantidade de dados uma vez que vários aspectos do histórico dos pacientes são usados para futuros prognósticos o que exige a entrada de parâmetros que dependem de outras características dos pacientes. Como exemplo no estudo de caso de câncer da Figura 4.7 pode vir a ser necessário estimar o risco de morte como uma função do tempo em remissão e do tipo de recorrência que o paciente experimentou. A aparente desvantagem pode vir a ser uma vantagem se um banco de dados muito completo existir em uma área específica. Quando isso ocorre modelos desenvolvidos nesta condição podem ter ampla aplicação na tomada de decisões para doenças da área. Exemplo de simulação ao nível de paciente usado para modelar conjunto de dados específico (no caso, referentes à diabetes) e que se tornam modelos genéricos disponíveis para uma faixa de problemas de decisão semelhantes pode ser encontrado no link <http://www.dtu.ox.ac.uk/outcomesmodel/> da UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) Outcomes Model (Clarke et al 2004), cujo esquema está representado na Figura 4.8. O estudo foi baseado em 3642 pacientes e foi implementado como uma série de equações paramétricas.

A segunda desvantagem dos modelos de simulação ao nível de paciente é a necessidade de muitos recursos computacionais.

A terceira desvantagem é relacionada às limitações decorrentes da dificuldade na avaliação das incertezas dos parâmetros, por exigir uma grande quantidade de dados e pacientes, o que introduz grande variabilidade. A avaliação das implicações dessas incertezas dos parâmetros é feita através de análises de sensibilidade que mudando um pequeno número de valores dos parâmetros considera os efeitos nos resultados.

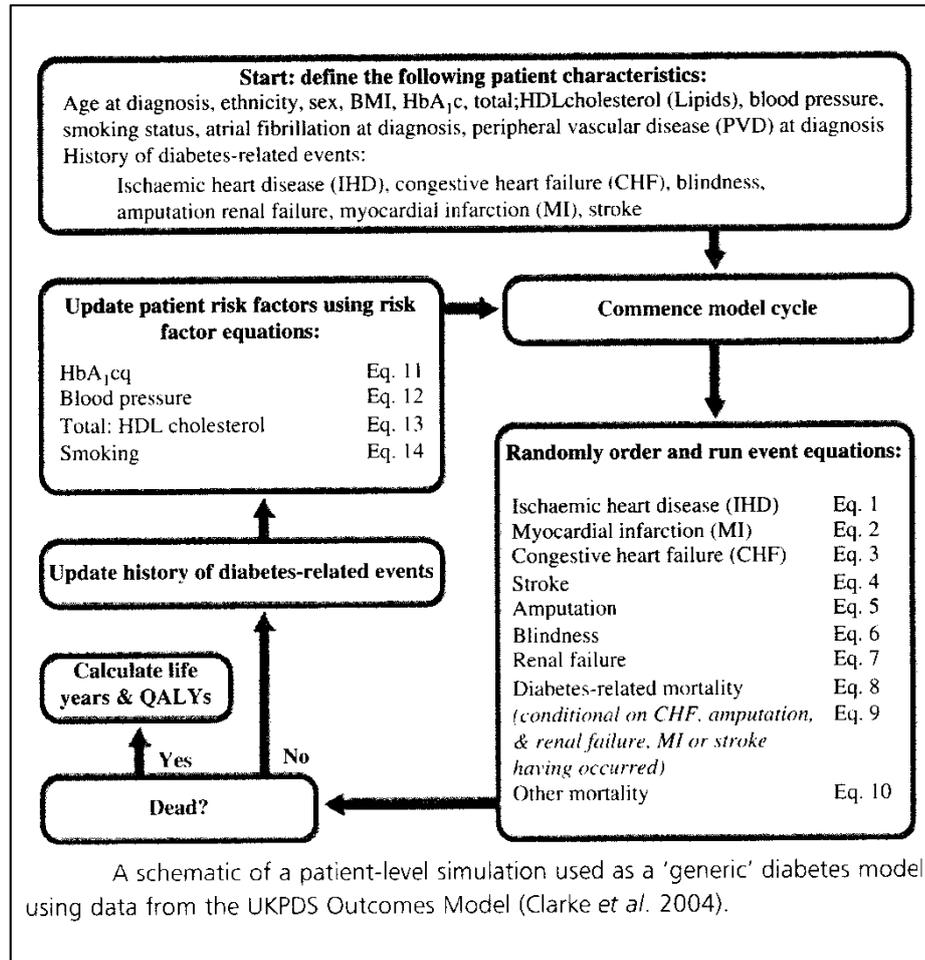


Figura 4.8: Exemplo de simulação ao nível de paciente usado como modelo para tratar diabetes usando dados da UKPDS.

Para a avaliação da incerteza conjunta de todos os parâmetros e suas implicações na incerteza das decisões usa-se normalmente a Análise Probabilística de Sensibilidade (PSA), que requer dois níveis de simulação, um baseado em parâmetros fixos para estimar o valor esperado e outro para amostrar possíveis valores de entrada no modelo a partir de distribuições probabilísticas. O tempo consumido em computação é extraordinário.

4.5.2.2 – Exemplos de simulação ao nível de paciente e comparações com os modelos de coorte.

Os modelos de simulação ao nível de paciente são muito utilizados para avaliar mudanças em organizações prestadoras de serviços de saúde. Como exemplo um

modelo assim foi usado para avaliar o custo efetividade da reorganização de serviços de cirurgia e anestesia de um hospital (Stahl et al 2004) em que buscou efetuar mudanças equilibradas na segurança dos procedimentos com ganho em eficiência (em termos de rendimento) considerando o aumento do volume de pacientes.

Modelos de simulação ao nível de paciente ainda são usados na avaliação econômica de intervenções médicas. Um exemplo disto foi o modelo para análise de custo efetividade de campanha de proteção contra infecções pelo *Helicobacter pylori* para prevenir câncer gástrico e úlcera péptica (Roderick et al. 2003).

Existe pouca literatura que compara modelos de corte e modelos de simulação ao nível de paciente. A comparação é, no entanto, limitada porque além da estrutura diferente dos modelos, eles usam diferentes pressupostos e diferentes evidências. A princípio os modelos de simulação ao nível de paciente são mais próximos das condições reais, mas trazem a exigência de grandes esforços computacionais.

Sob um ponto de vista prático, o analista deve ter uma ideia clara do tipo de recursos estruturais que o modelo de corte deve ter e avaliar quão afastado desta estrutura o modelo de corte padrão vai estar. Se estiver pouco afastado dos requisitos, deve considerar como superar o problema, usando estados adicionais, probabilidades tempo dependentes ou processo tipo semi-Markov. Se após as adaptações, o modelo ainda estiver falho, então modelos de simulação ao nível de paciente podem ser necessários caso haja informações e recursos computacionais para isso.

4.5.3 – Modelos estáticos e modelos dinâmicos para doenças infecciosas.

Uma área importante onde diferentes tipos de modelos podem ter impacto considerável é na avaliação econômica de intervenções para doenças infecciosas em particular para avaliar programas de vacinação. A questão chave não é a escolha entre modelos de corte ou de simulação ao nível de paciente e sim entre modelos dinâmicos e estáticos.

Muitos modelos usados na avaliação de programas de vacinação são estáticos e consideram que as taxas da infecção dentro da população são fixas. Os modelos dinâmicos, ao contrário, refletem melhor a realidade pois consideram que as taxas de infecção são função do número de indivíduos infectados na comunidade.

Outra diferença entre os modelos estáticos e os dinâmicos é que os estáticos estão focados numa coorte que passa pelo modelo enquanto os dinâmicos percorrem muitos anos e muitas coortes.

Dois pesquisadores, Brisson e Edmunds usaram o exemplo de um programa de vacinação infantil contra a varicela para ilustrar as diferenças mais importantes entre os dois tipos de modelos, analisando para isso as diferenças entre os resultados gerados pelos modelos. O resumo do estudo está apresentado na Figura 4.9 e nos gráficos estão os infectados previstos pelos dois tipos de modelos. O gráfico (a) da figura reflete em três distintas fases a natureza dinâmica da doença com relação aos resultados esperados da imunização. No gráfico o número **1** é a situação antes de se iniciar a campanha, o **2** é chamado de período de lua de mel (*honeymoon period*), e se refere ao período imediatamente após o começo do programa, quando o número de falhas em prevenir a transmissão endêmica e o número de infectados é bem baixo, o **3** é o período pós lua de mel (*post-honeymoon*) quando o número de suscetíveis à doença aumenta acima do limiar anterior em função dos nascimentos e finalmente o **4** é o período de equilíbrio pós vacinação onde por um grande período obtém-se um equilíbrio em baixos níveis de infecção em comparação com o período anterior à campanha de vacinação. Esta distinção entre os períodos não é possível com o uso do modelo estático (b) e como resultado, o número de infecções evitadas com a vacinação são subestimados (no caso em 10 milhões em 80 anos para a Inglaterra e o País de Gales). A diferença entre os modelos ocorre porque o estático não consegue captar o *efeito de rebanho* que é percebido quando a proporção de pessoas suscetíveis à infecção tem uma probabilidade de contato físico com doentes tão baixo que a infecção passa a ser pouco provável. Portanto, para decisões onde o efeito de rebanho é importante, o uso de modelos dinâmicos é essencial.

É possível desenvolver versões de modelos dinâmicos tanto para coortes como de simulação ao nível de paciente.

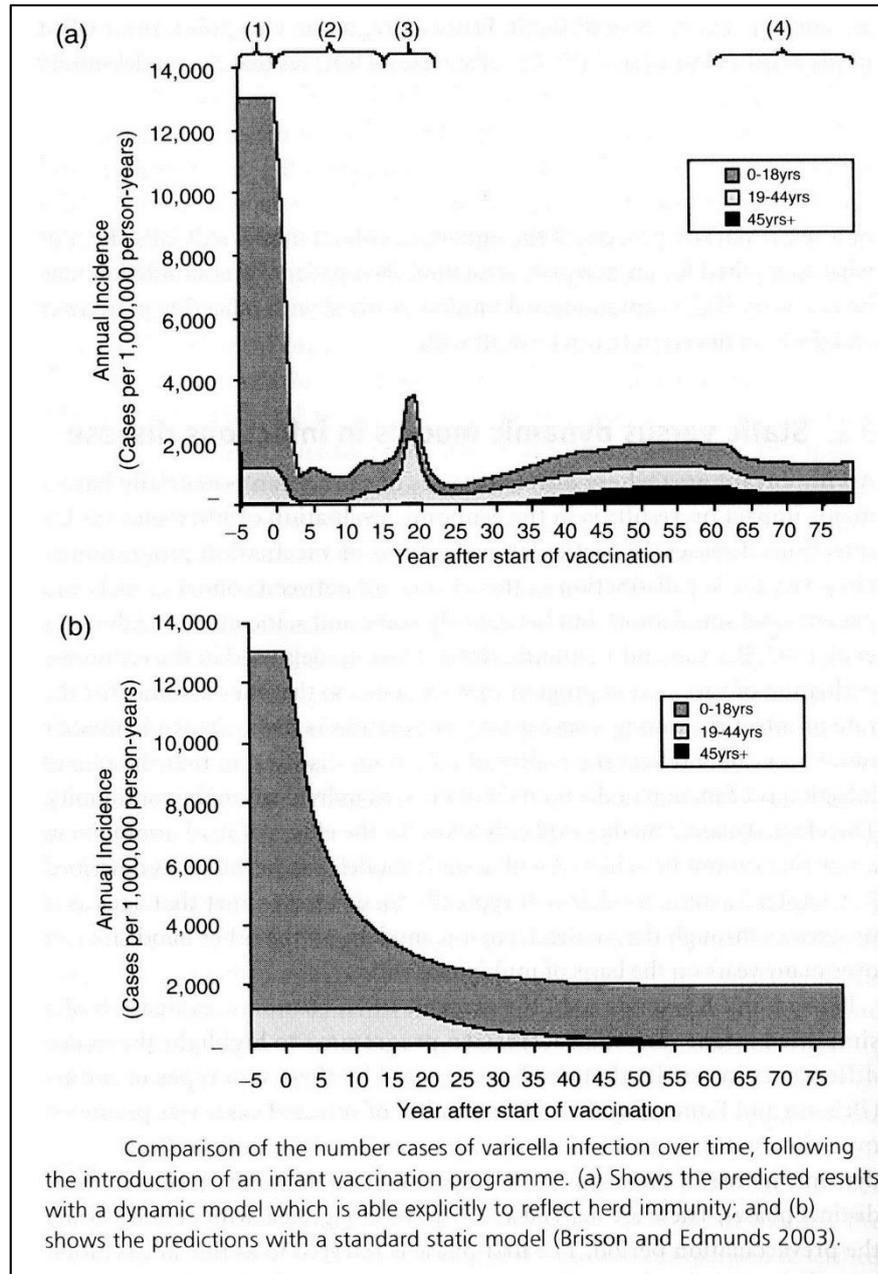


Figura 4.9: Comparação entre modelo dinâmico (a) e estático (b) na simulação de vacinação contra a varicela na Inglaterra e País de Gales.

4.5.4 – Resumo

Para um problema de decisão, compete ao analista decidir como representar as características essenciais da doença e os impactos das intervenções. Nunca pode ser esquecido que um modelo é uma aproximação da realidade e não existe uma receita pronta.

O analista deve balancear dois atributos importantes, o primeiro é enfrentar a necessidade de usar um modelo que seja plausível no sentido de que os pressupostos

correspondam ao que se conhece da doença e das intervenções e o segundo que resulte em estimativas de custo e efeitos para todas as opções relevantes e para o horizonte de tempo apropriado. Além disso, o modelo deve viabilizar a análise de sensibilidade usando métodos probabilísticos.

5 – APLICAÇÃO EM SAÚDE

A aplicação apresentada neste capítulo se refere à construção de um modelo de Markov para artroplastia total do quadril (THR – *Total Hip Replacement*). O modelo é apresentado e resolvido com o uso de funções de transição tempo dependentes para representar probabilidades. A concepção do modelo e sua simulação constam do site www.herc.ox.ac.uk/books/modelling.html com o uso de planilhas Excel.

O modelo constrói dois tipos de probabilidades de transição, uma variando em função do tempo baseada em tábua de vida e outra variando com o tempo estimado por modelos paramétricos de sobrevivência.

A solução disponibilizada seguiu passos que são:

- Preparação dos parâmetros;
- Obtenção de transições tempo dependentes a partir de análise de sobrevivência;
- Obtenção de transições a partir de tábua de vida;
- Construção do modelo de Markov para as próteses padrão;
- Adaptação do modelo para as novas próteses;
- Estimação do custo efetividade.

5.1 – Solução com o uso do Excel

Extratos das planilhas serão usados para mostrar alguns dos passos seguidos.

O modelo de Markov tem quatro estados e para permitir a ambientação e identificação de variáveis é aqui apresentado no início da solução. A estrutura do modelo consta da Figura 5.1 que é uma adaptação da planilha *Model Figure*.

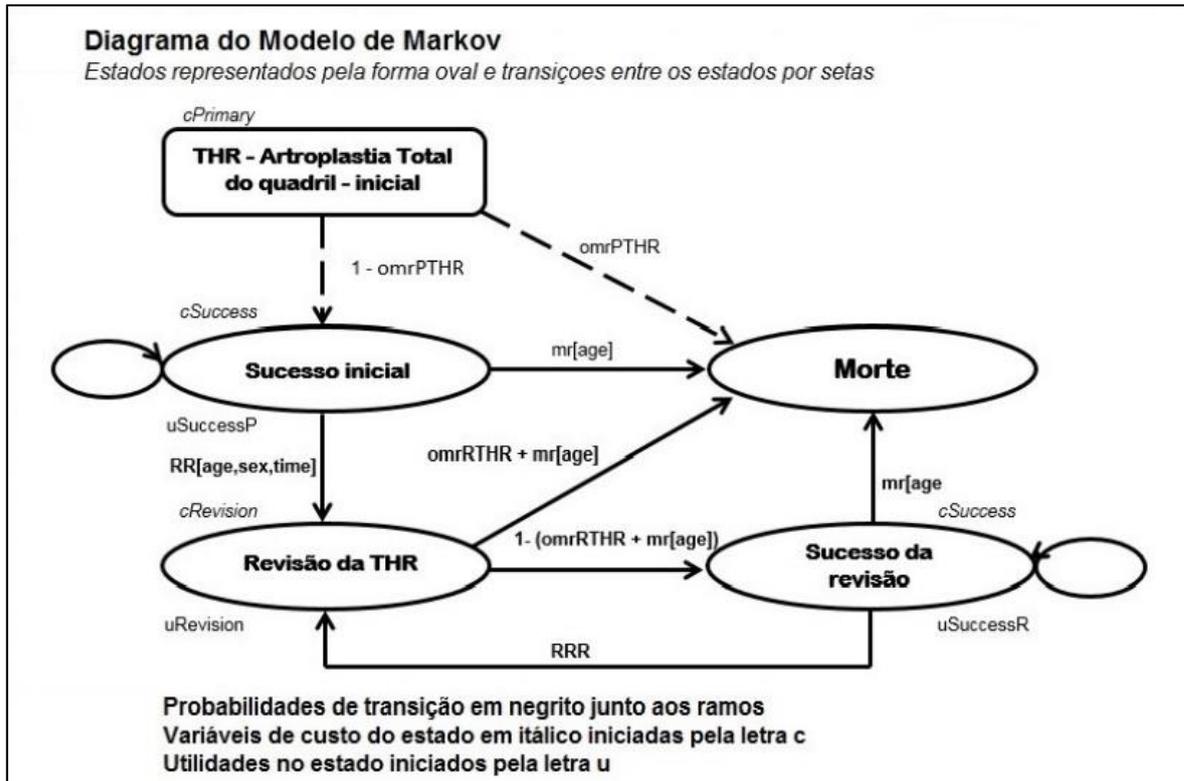


Figura 5.1: Modelo concebido apresentando o nome de algumas variáveis e parâmetros empregados.

Em cada um dos braços (ramos) do diagrama do modelo de Markov estão representados os diferentes parâmetros do modelo, que são: probabilidades de transição, custos e utilidades.

Os custos estão codificados começando com a letra **c**, as utilidades com a letra **u** e os demais códigos referem-se às variáveis envolvidas no cálculo de probabilidades de transição.

A idade e o sexo dos pacientes da coorte são determinados no início do modelo, na planilha *Analysis* onde após a simulação também são apresentados os resultados. Extrato dessa planilha está apresentado na Figura 5.2.

Results		
Prosthesis	Cost	QALYs
Standard	£ 512	14,65
NP1	£ 610	14,70
difference	£ 98	0,04
ICERs:		
NP1vStd	£ 2.198	per QALY

Figura 5.2: Opções iniciais para a simulação e resultados obtidos

Os parâmetros a serem empregados são dependentes da idade e sexo do paciente. Para o caso em questão o extrato da planilha correspondente aos parâmetros (planilha *Parameters*) que serão empregados na simulação consta da Figura 5.3.

As variáveis encontradas na planilha são:

- **age**: idade média dos pacientes que inicialmente recebem o implante;
- **male**: sexo da coorte, recebe 0 para mulher e 1 para homem;
- **cDR**: taxa de desconto no custo fixada em 6%;
- **oDR**: taxa de desconto na saída para QALYs fixada em 1,5%;
- **omrPTHR**: Taxa de mortalidade operatória seguinte à THR primária considerada constante em 2%;
- **omrRTHR**: Taxa de mortalidade operatória seguinte à revisão da THR considerada constante em 2%;
- **rrr**: risco envolvido na revisão considerado constante em 4%;
- **cons**: constante da regressão da análise de sobrevivência. Vem da planilha *Hazard function*;
- **ageC**: coeficiente Idade da regressão da análise de sobrevivência. Vem da planilha *Hazard function*;
- **maleC**: coeficiente relativo ao sexo da regressão da análise de sobrevivência. Vem da planilha *Hazard function*;

- **lambda:** parâmetro lambda (depende do mix escolhido de coeficientes acima) da regressão da análise de sobrevivência. Vem da planilha *Hazard function*;
- **gamma:** parâmetro da distribuição de Weibull. Vem da planilha *Hazard function*;
- **rrNP1:** O risco relativo de revisão para uma nova prótese em relação ao padrão. Vem da planilha *Hazard function*;
- **cPrimary:** O custo de um procedimento preliminar THR, não foi considerado no exemplo;
- **cRevision:** Custo de um ciclo no estado THR Revisão (custos nacionais de referência para a revisão do quadril ou do joelho);
- **cSuccess:** Custo de um ciclo em um estado de "sucesso" (primária ou revisão);
- **cStandard:** custo da prótese padrão;
- **cNP1:** custo da nova prótese proposta;
- **uSuccessP:** Pontuação de utilidade por ter tido um THR primária bem sucedida. Constante em 0,85.
- **uSuccessR:** Pontuação de utilidade para ter um THR de edições de sucesso. Constante em 0,75;
- **uRevision:** Pontuação de utilidade durante o período de revisão. Constante em 0,30.

Para incorporar o risco no modelo, na planilha *Standard* calcula-se a revisão de risco para cálculo da probabilidade de transição tempo dependente para cada ciclo de um ano. Para tanto se usa a fórmula 4.5:

$$tp(t_u) = 1 - \exp\{H(t - u) - H(t)\} \quad \text{onde} \quad H(t) = \lambda t^\gamma$$

logo:

$$tp(t_u) = 1 - \exp\{\lambda(t - 1) - \lambda t^\gamma\} \quad \text{pois} \quad u = 1$$

$$tp(t_u) = 1 - \exp\{\lambda[(t - 1) - t^\gamma]\}$$

A fórmula pode ser identificada sendo usada na célula C10 do extrato da planilha *Standard* na Figura 5.6.

A planilha da Figura 5.4 é um extrato da planilha *Hazard function*.

Name	Value	Description
age	60	Average age of all patients at receipt of primary implant
male	0	Sex indicator (0 for female, 1 for male)
cDR	6,0%	Cost discount rate
oDR	1,5%	Outcome discount rate
Transition probability variables (see diagram on page <Model Figure> for details)		
omrPTHR	0,02	Operative mortality rate following primary THR
omrRTHR	0,02	Operative mortality rate following revision THR
rrr	0,04	Re-revision risk (assumed to be constant)
Revision rates for prostheses (see <Hazard function> for details)		
cons	-5,49	Constant in survival analysis for baseline hazard
ageC	-0,04	Age coefficient in survival analysis for baseline hazard
maleC	0,77	Male coefficient in survival analysis for baseline hazard
lambda	0,00	Lambda parameter survival analysis (depends on chosen mix of above coefficients)
gamma	1,45	Ancillary parameter in Weibull distribution
rrNP1	0,26	Relative risk of revision for new prosthesis 1 compared to standard
Resource cost parameters		
cPrimary	-	Cost of a primary THR procedure
cRevision	£ 5,294	Cost of one cycle in the Revision THR state (national reference costs for revision hip or knee)
cSuccess	-	Cost of one cycle in a 'success' state (primary or revision)
cStandard	£ 394	Cost of standard prosthesis
cNP1	£ 579	Cost of new prosthesis 1
Utility of Markov states per cycle		
uSuccessP	0,85	Utility score for having had a successful Primary THR
uSuccessR	0,75	Utility score for having a successful Revision THR
uRevision	0,30	Utility score during the revision period

Figura 5.3: Valores das variáveis que serão adotados para os pacientes da coorte (no exemplo mulheres de 60 anos).

Usando a planilha *Life tables*, cujo extrato está na Figura 5.5, incluímos a taxa de mortalidade no modelo o que é inserido no modelo com a fórmula identificada na célula E10 da Figura 5.6.

A planilha *Standard* é usada para passar a coorte no modelo, para tanto as fórmulas empregadas estão destacadas na Figura 5.6 para as células de H em diante.

Arquivo							Página Inicial	Inserir	Layout da Página	Fórmulas	Dados	Revisão	Ext
E6							fx =EXP(C6)						
	A	B	C	D	E	F							
1	Modelling the hazard function for prosthesis failure												
2													
3													
4		explanatory variables	coefficient	se	hazard ratio								
5													
6		lngamma	0,37	0,05	1,454								
7		cons	-5,49	0,21	0,004								
8		age	-0,04	0,01	0,964								
9		male	0,77	0,11	2,157								
10		NP1	-1,34	0,38	0,261								
11													

Figura 5.4: Extrato da planilha *Hazard function*

Arquivo											Página Inicial	Inserir	Layout da Página	Fórmulas	Dados	Revisão	Exibição
T34											fx						
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J							
1	Death Rates (per 1000 population per year) by age and sex																
2																	
3		Age	Males	Females													
4		35-44	1,51	0,99													
5		45-54	3,93	2,6													
6		55-64	10,9	6,7													
7		65-74	31,6	19,3													
8		75-84	80,1	53,5													
9		85 and over	187,9	154,8													
10																	
11																	
12	Yearly transition probabilities by age and sex																
13																	
14		Age	Index	Males	Females												
15		35-44	35	0,00151	0,00099												
16		45-54	45	0,00393	0,0026												
17		55-64	55	0,0109	0,0067												
18		65-74	65	0,0316	0,0193												
19		75-84	75	0,0801	0,0535												
20		85 and over	85	0,1879	0,1548												
21																	

Taken from "Health Statistics Quarterly 09", published Spring 1999 by the Office of National Statistics (www.statistics.gov.uk)

Figura 5.5: Extrato da tabela *Life tables* para consideração de informações da tábua de vida.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
1	Model for standard prosthesis																	
2																		
3																		
4	4	Cycle	Revision risk	Death risk	PrimaryTHR	SuccessP	RevisionTHR	SuccessR	Death	Check	Cost	Life-years	QALYs					
5			$= 1 - \text{EXP}(\text{lambda} * (\text{A9} \wedge \text{gamma} - \text{A10} \wedge \text{gamma}))$	$= 1 - \text{EXP}(\text{lambda} * (\text{A9} \wedge \text{gamma} - \text{A10} \wedge \text{gamma}))$	1.000			$= 69 * (1 - \text{omrPTR}) + \text{H9} * (1 - \text{standardRR} - \text{mr})$			1.000 £	394.000						
6	0																	
7	1	0.05%	0.67%			980			20		1.000 £	980	821					
8	2	0.08%	0.67%			973	1		27		1.000 £	3.660	803					
9	3	0.10%	0.67%			965	1		33		1.000 £	4.333	785					
10	4	0.12%	0.67%			958	1	2	40		1.000 £	4.856	768					
11	5	0.13%	1.93%			938	1	3	58		1.000 £	5.226	742					
12	6	0.14%	1.93%									5.423	717					
13	7	0.15%	1.93%			899	2	5	94		1.000 £	5.540	692					
14	8	0.17%	1.93%			880	2	6	112		1.000 £	5.593	669					
15	9	0.17%	1.93%			862	2	7	129		1.000 £	5.598	646					
16	10	0.18%	1.93%			844	2				1.000 £	5.564	624					
17	11	0.19%	1.93%			826	2	10	162		1.000 £	5.499	603					
18	12	0.20%	1.93%			808	2	11	178		1.000 £	5.409	582					
19	13	0.21%	1.93%			791	2	13	194		1.000 £	5.299	562					
20	14	0.22%	1.93%			774	2	14	210		$= \text{H17} * \text{mr} + (\text{H17} + \text{J17}) * \text{mr} + \text{G17} * \text{omrPTR} + \text{I17} * \text{omrTHR} + \text{K17}$							
21	15	0.22%	5.35%			731	2	15			1.000 £	5.037	506					
22	16	0.23%	5.35%			690	2	15			1.000 £	4.415						
23	17	0.24%	5.35%			651	2	16			1.000 £	4.122						
24	18	0.24%	5.35%			615	2	17	330		1.000 £	3.841						
25	19	0.25%	5.35%			581	2	17	366		1.000 £	3.573						
26	20	0.25%	5.35%			548	2	18	400		1.000 £	3.318						
27	21	0.26%	5.35%			517	2	18	432		1.000 £	3.077						
28	22	0.27%	5.35%			488	2	18	463		1.000 £	2.841						
29	23	0.27%	5.35%			461	2	18	491		1.000 £	2.609						
30	24	0.28%	5.35%			435	2	19	519		$= (\text{Primary} * \text{G27} + \text{cSuccess} * \text{H27} + \text{cRevision} * \text{I27} + \text{cSuccess} * \text{J27}) / (1 + \text{cDR}) \wedge \text{cycle}$							
31	25	0.28%	15.48%			366	2	17	544		1.000 £	2.385						
32	26	0.29%	15.48%			309	2	15	675		1.000 £	2.003						

Figura 5.6: Extrato da planilha Standard com fórmulas empregadas em destaque

Os procedimentos feitos para a prótese padrão são então adaptados para a nova prótese na planilha NP1.

As planilhas Standard (Figura 5.7) e NP1 (Figura 5.8) obtêm os resultados que são então enviados para a planilha Analysis como consta da Figura 5.2.

		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
1		Model for standard prosthesis															
2																	
3																	
4		Cycle		Revision risk	Death risk	PrimaryTHR	SuccessP	SuccessR	RevisionTHR	SuccessR	Death	Check	Cost	Life-years	QALYs		
5		0				1.000							1.000 £	394.000			
6		1	0.05%	0.67%			980	-		20		1.000 £		980	821		
7		2	0.08%	0.67%			973	1		27		1.000 £	3.660	973	803		
8		3	0.10%	0.67%			965	1	1	33		1.000 £	4.333	967	785		
9		4	0.12%	0.67%			958	1	2	40		1.000 £	4.856	960	768		
10																	
62		46	0.41%	15.48%			2	0	0	998		1.000 £	5	2	1		
63		57	0.41%	15.48%			1	0	0	998		1.000 £	4	2	1		
64		58	0.42%	15.48%			1	0	0	999		1.000 £	3	1	1		
65		59	0.42%	15.48%			1	0	0	999		1.000 £	2	1	0		
66		60	0.42%	15.48%			1	0	0	999		1.000 £	2	1	0		
67													STDcost	STDlys	STDqalys		
68													£ 512	20.91	14.65		
69																	
70																	
71																	

Figura 5.7: Extrato recortado da planilha do modelo para a prótese padrão.

5.2 – Análise dos resultados obtidos

Utilizando a planilha Excel ou o programa desenvolvido no software R podemos simular a passagem de coortes de idades e gêneros para as quais dispomos de condições de obter parâmetros das tábuas de vida e da análise de sobrevivência. Tais informações são possíveis para ambos os gêneros e para idades acima de 35 anos.

Os resultados das simulações realizadas com coortes de tamanho $n = 1000$ usando o programa do Apêndice II constam da Tabela 5.1.

Tabela 5.1: Resultados da simulação por gênero e idade média de coorte

FEMININO				
Idade Média	Prótese	Custo (libras)	QALYs	ICER (libras por QALY)
35	Padrão	883,84	25,641	-485,15
	NP1	714,52	25,990	
45	Padrão	693,02	21,609	-198,14
	NP1	659,74	21,777	
55	Padrão	560,18	17,037	851,23
	NP1	623,17	17,111	
65	Padrão	475,64	12,302	4624,26
	NP1	600,49	12,329	
75	Padrão	428,71	7,999	26563,67
	NP1	588,09	8,005	
85	Padrão	407,78	4,898	29137,17
	NP1	582,60	4,904	
MASCULINO				
Idade Média	Prótese	Custo (libras)	QALYs	ICER (libras por QALY)
35	Padrão	1313,84	23,517	-817,46
	NP1	847,88	24,087	
45	Padrão	955,26	19,431	-799,09
	NP1	735,51	19,706	
55	Padrão	698,50	14,865	-320,28
	NP1	661,35	14,981	
65	Padrão	538,00	10,364	1886,74
	NP1	617,25	10,406	
75	Padrão	453,83	6,620	9393,93
	NP1	564,74	6,635	
85	Padrão	417,83	4,099	55805,33
	NP1	585,24	4,102	

A Organização Mundial de Saúde (OMS – WHO) considera que uma intervenção é custo efetiva até o valor de três vezes o PIB per capita do país. No Brasil tal critério nos dias de hoje conduz ao valor aproximado de 34000 dólares (3 x 11339,52 USD), o que corresponde a 19900 libras esterlinas (1 libra \approx 1,709 USD).

A análise de custo efetividade/utilidade, se fosse adotado o critério da OMS para o Brasil, orientaria a adoção da prótese NP1 para homens de até 80 anos (ICER de 19632 libras) e mulheres de até 72 anos (ICER de 13813 libras pois para 73 anos já seriam 22170 libras). Para diferentes situações provavelmente o bom senso do gestor o levaria a analisar caso a caso com o apoio de laudos da equipe que estivesse acompanhando o paciente.

A Figura 5.9 representa os resultados da simulação para os valores da Tabela 5.1 incluindo os valores de 80 anos para homens e 72 anos para mulheres (linhas verticais) para ilustrar a situação hipotética de emprego caso fosse no Brasil.

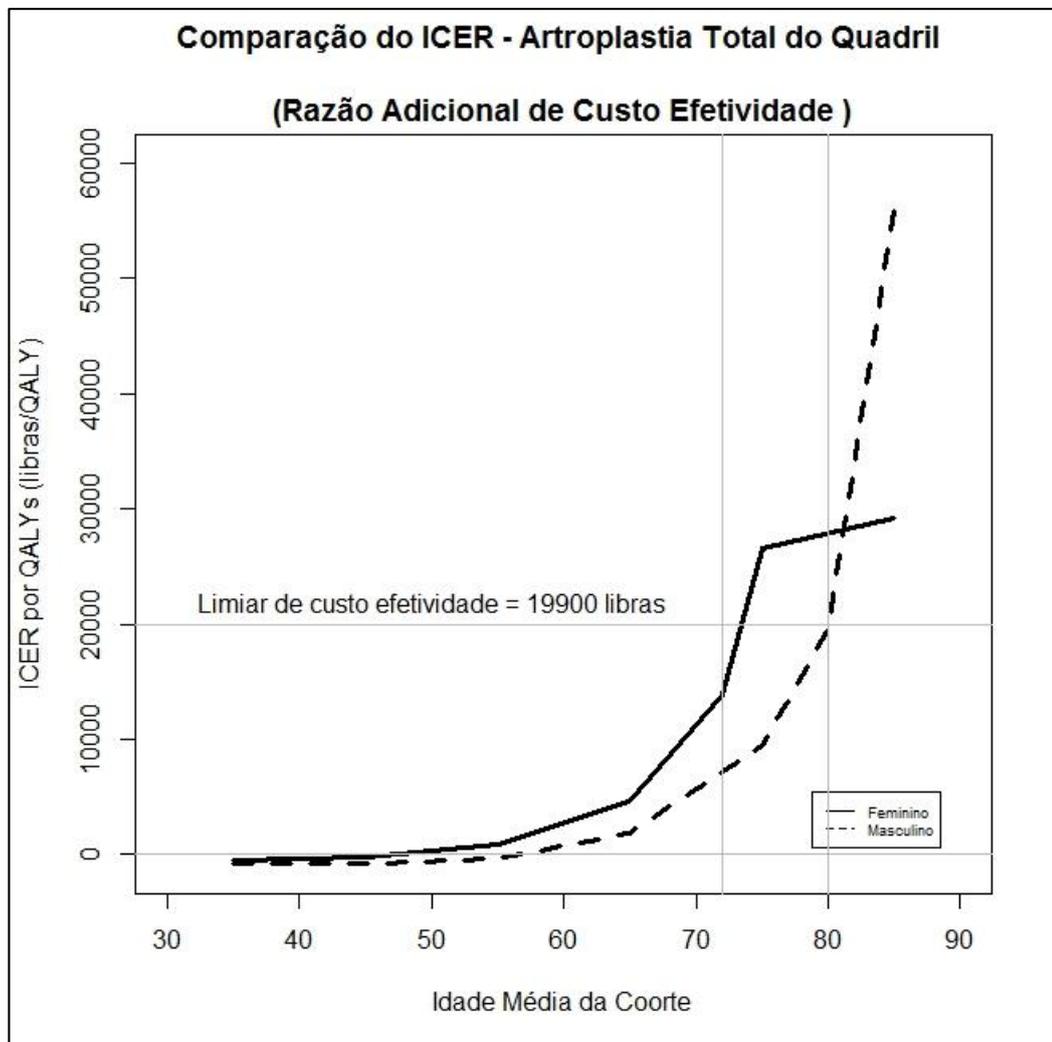


Figura 5.9: Resultados da simulação e análise hipotética para o Brasil

6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os conceitos revistos de cadeias de Markov no capítulo 2, visam garantir as condições necessárias para que, ao montar um modelo, o pesquisador seja capaz de construir a matriz de transição P , identificando cada um dos estados da intervenção em análise. Com isto se torna capaz de prover as informações necessárias para alimentar um dos muitos softwares disponíveis para avaliação econômica em saúde. Os cálculos de probabilidade, a classificação dos estados e em especial o tratamento algébrico de cadeias absorventes serão úteis para que, no caso de dúvida ou apenas na verificação dos resultados parciais ou finais, o pesquisador possa conferir aquilo que vem obtendo do software, não ficando refém de um pacote fechado de rotinas e sub-rotinas às quais nem sempre tem controle ou acesso. O próprio pesquisador pode obter probabilidades de absorção e visitas a estados transientes, por exemplo, fazendo para isso uso de programas amigáveis no software livre R.

A abordagem de conceitos de análise econômica em saúde que foi efetuada no capítulo 3 é muito importante, pois estes contextualizam o ambiente em que os modelos são aplicados. Da mesma forma dão uniformidade na interpretação de variáveis em cujo cálculo e emprego estão envolvidos os profissionais de produção e utilização dos modelos de decisão em avaliação econômica em saúde. Inevitavelmente conceitos como custo-efetividade, ICER (incremental cost-effectiveness ratio), qualidade de vida, QALYs (anos de vida ajustados pela qualidade), alternativa dominante, custos diretos, indiretos e intangíveis, entre outros, farão parte da descrição, definição e relatório de qualquer modelo utilizado.

Com a pretensão de dar uma ideia bem aproximada dos passos que conduzem a modelos eficientes de decisão na área de saúde, o capítulo 4 aborda as técnicas mais difundidas para orientar a tomada de decisão. Os modelos são empregados para comparar as alternativas disponíveis em termos de custo e consequências, tentando imitar a realidade e incorporar todas as evidências disponíveis. O pesquisador terá também que lidar com as incertezas e variabilidades inerentes aos fenômenos típicos da área biológica. Os modelos de coorte estruturados em árvore de decisão e modelos de Markov foram apresentados e uma simulação de um estudo de caso sobre AIDS teve seus resultados interpretados. Um programa desenvolvido no R e incluído no

Apêndice I faz exatamente a mesma simulação mostrando a facilidade de se transformar um modelo bem concebido em simulação computacional. Ainda no capítulo 4 são apresentadas técnicas para melhorar a aproximação com a realidade de modelos ao combinar árvores de decisão e modelos de Markov e considerações de dependência ao tempo de permanência da coorte no modelo. Tais técnicas reduzem limitações inerentes da adoção da técnica de cadeias de Markov como a perda de memória. São citados ainda o modelo de simulação ao nível de paciente que é uma alternativa ao modelo de coorte quando este for julgado inadequado e a distinção entre modelos estáticos e dinâmicos para o caso de doenças infecciosas.

O capítulo 5 é uma interessante aplicação em saúde, que foi reproduzida no software R e incluído no Apêndice II. Na aplicação pode ser observado na prática como são superadas algumas restrições importantes aos modelos que se submetiam às restrições dos pressupostos básicos dos processos markovianos.

Como sugestão para futuros trabalhos na mesma área seria interessante o aprofundamento em análise de sensibilidade para avaliações econômicas em saúde. A análise de sensibilidade é fundamental, pois ao agir sobre os parâmetros usados no modelo, alterando-os, permite conhecer melhor a capacidade do modelo para tratar com as variabilidades e incertezas que são características dos fenômenos reais. Variando os parâmetros dentro de valores plausíveis podem ser feitas avaliações do impacto nas razões de custo efetividade e conclusões sobre a robustez dos modelos. Os trabalhos podem seguir uma das três vertentes básicas de análise de sensibilidade: a análise univariada onde o modelo é testado variando um parâmetro por vez, a multivariada quando são variados mais de um parâmetro simultaneamente e a análise de Monte Carlo que varia todos os parâmetros ao mesmo tempo, realizando centenas de simulações e combinações de valores.

7 - REFERÊNCIAS

1. ALVES, Rui; DELGADO, Catarina. Processos estocásticos. **Portugal: Faculdade de Economia, Universidade do Porto**, 1997.
2. ATUNCAR, Gregório Saravia. **Conceitos Básicos de Processos Estocásticos**. UFMG Belo Horizonte 2011.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. **Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde** / Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 104 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 145p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
5. BRIGGS, Andrew H.; CLAXTON, Karl; SCULPHER, Mark J. **Decision modelling for health economic evaluation**. Oxford University Press, 2006.
6. GRINSTEAD, Charles Miller; SNELL, James Laurie. **Introduction to probability**. American Mathematical Soc., 1998.
7. HINOJOSA, Adrian; MILANÉS, Aniura. **Uma introdução aos processos estocásticos com aplicações**. UFMG Belo Horizonte 2011.
8. MACEDO FERREIRA, Charlene D. **Análise de custos da doença renal crônica nos estágios 3 a 5 pré-dialítico para o Sistema Único de Saúde** [dissertação]. Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora, 2012.
9. NOGUEIRA, Fernando. **Modelagem e Simulação-Cadeias de Markov**. Notas de Aula UFJF Juiz de Fora - 2008.

10. RASCATI, K. L. **Introdução à farmacoeconomia**. Tradução de CRISTINA BAZÁN, RLS, CHRISTIANE DE BRITO ANDREI. Porto Alegre: Artmed, 2010.
11. SANTOS, Reginaldo J. **Um Curso de Geometria Analítica e Álgebra Linear**. Imprensa Universitária da UFMG, Belo Horizonte, 2003.
12. TEAM, R. Core. **R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2012**. ISBN 3-900051-07-0, 2012.
13. KEMENY, John G.; SNELL, J. Laurie; KNAPP, A. **Markov Chains**. 1976.

8 - APÊNDICES

Apêndice I: Programa R - estudo de caso tratamento da AIDS (pág. 58)

```

# *****
# EXERCÍCIO DO 2.5 do DECISION MODELLING FOR HEALTH ECONOMIC EVALUATION
# *****
rm(list=ls(all=TRUE))
library(expm)
# =====
# Custos =
# =====
dm=matrix(c(1701,1774,6948,0),4,1) # direto médico
com=matrix(c(1055,1278,2059,0),4,1) # comunidade
zilo=matrix(c(2278,2278,2278,0),4,1);lami=matrix(c(2086,2086,2086,0),4,1)
totz=dm+com+zilo
totzl=dm+com+zilo+lami
taxa=0.06
taxa2=0
RR=0.509
#*****
#
# MONOTERAPIA
#*****
# =====
# Matriz de transição Monoterapia =
# =====
P=matrix(c(0.721,0.202,0.067,0.010,0,0.581,
           0.407,0.012,0,0,0.75,0.25,0,0,0,1),4,4,byrow=T)
colnames(P)=c("est A","est B","est C","est D")
rownames(P)=c("est A","est B","est C","est D")
P
# =====
nc = 20 # número de ciclos
Resp=Respr= matrix(c(0,0,0,0),nc,4,byrow=T)
colnames(Resp)=colnames(Respr)=c("est A","est B","est C","est D")
coo=matrix(c(1000,0,0,0),1,4,byrow=T)
for (i in 1:nc) {
  Q=P%^i
  Resp[i,]=coo%*%Q;
  Respr[i,]=round(Resp[i,],0) # valores arredondados para zero decimais
}
#Respr
# =====
# custos monoterapia
# =====
Customono=matrix(rep(0,nc),nc,2,byrow=T)
colnames(Customono)=c("Cust Bruto","Cust Discount")
Customono[,1]=(Respr%*%totz)/1000;
for (i in 1:nc) {
  Customono[i,2]=Customono[i,1]/(1+taxa)^i
}
Customono=round(Customono,0) # valores arredondados para zero decimais
#Customono
# Custos totais
CustTotal = colSums(Customono)
CustTotal[1]
CustTotal[2]
# =====
# Vivos a cada ciclo
# =====

```

```

viv=matrix(rep(0,nc),nc,2,byrow=T)
colnames(viv)=c("Anos Vida Bruto", "Anos Vida Discount")
viv[,1]=(Resp[,1]+Resp[,2]+Resp[,3])/1000;viv[,1]=round(viv[,1],3)
for (i in 1:nc) {
  viv[i,2]=viv[i,1]/(1+taxa2)^i
}

#viv
# Anos de Vida
anosTotal = colSums(viv)
anosTotal[1]
anosTotal[2]
#####
# Saída do livro
#####
Saida=cbind(Respr,Customono,viv);Saida
#
#*****
#
#          TERAPIA COMBINADA
#*****
# =====
# Matriz de transição TERAPIA COMBINADA =
# =====
PC=matrix(rep(0,16),4,4) # Só usada para dois primeiros ciclos
PC[1,2]=P[1,2]*RR;PC[1,3]=P[1,3]*RR;PC[1,4]=P[1,4]*RR;
PC[1,1]=1-(PC[1,2]+PC[1,3]+PC[1,4])
PC[2,3]=P[2,3]*RR;PC[2,4]=P[2,4]*RR;PC[2,2]=1-(PC[2,3]+PC[2,4])
PC[3,4]=P[3,4]*RR;PC[3,3]=1-PC[3,4]
PC[4,]=P[4,]
colnames(PC)=c("est A", "est B", "est C", "est D")
rownames(PC)=c("est A", "est B", "est C", "est D")
PC=round(PC,3);PC
# =====
nc = 20 # número de ciclos
Resp=Respr= matrix(c(0,0,0,0),nc,4,byrow=T)
colnames(Resp)=colnames(Respr)=c("est A", "est B", "est C", "est D")
coo=matrix(c(1000,0,0,0),1,4,byrow=T)
for (i in 1:2) {
  Q=PC%^%i
  Resp[i,]=coo%*%Q;
  Respr[i,]=round(Resp[i,],0) # valores arredondados para zero decimais
}

coo1=matrix(c(Respr[2,]),1,4) # para retomada sem o lamivudine pós 2 ciclos
nc1=nc-2
  for (i in 1:nc1) {
    Q=P%^%i
    j=i+2
    Resp[j,]=coo1%*%Q;
    Respr[j,]=round(Resp[j,],0) # valores arredondados para zero decimais
  }

# =====
# custos Terapia Combinada =
# =====
Custocomb=matrix(rep(0,nc),nc,2,byrow=T)
colnames(Custocomb)=c("Cust Bruto", "Cust Discount")

for (i in 1:2) { # dois anos iniciais
  Custocomb[i,1]=(Respr[i,]%*%totzl)/1000;
  Custocomb[i,2]=Custocomb[i,1]/(1+taxa)^i
}

```

```

    }
  for (i in 3:nc) {
    Custocomb[i,1]=(Respr[i,]*%totz)/1000;
    Custocomb[i,2]=Custocomb[i,1]/(1+taxa)^i
  }
  Custocomb=round(Custocomb,0) # valores arredondados para zero decimais
  # Custos totais
  CustTotal2 = colSums(Custocomb)
  CustTotal2[1]
  CustTotal2[2]
  # =====
  # Vivos a cada ciclo
  # =====
  viv2=matrix(rep(0,nc),nc,2,byrow=T)
  colnames(viv2)=c("Anos Vida Bruto","Anos Vida Discount")
  viv2[,1]=(Resp[,1]+Resp[,2]+Resp[,3])/1000;viv2[,1]=round(viv2[,1],3)
  for (i in 1:nc) {
    viv2[i,2]=viv2[i,1]/(1+taxa2)^i
  }
  # Anos de Vida
  anosTotal2 = colSums(viv2)
  anosTotal2[1]
  anosTotal2[2]
  #####
  # Saída do livro
  #####
  Saida2=cbind(Respr,Custocomb,viv2);Saida2

#
#*****
#
#           Análise
#*****
LYG=anosTotal2[2]-anosTotal[2];LYG
IncCusto=CustTotal2[2]-CustTotal[2];IncCusto
ICER=IncCusto/LYG;ICER

```

Apêndice II: Programa R - artroplastia total do quadril – THR (pág. 84)

```
#####
#      Exemplo 3.5 do livro DECISION MODELLING FOR HEALTH ECONOMIC EVALUATION #
#####
rm(list=ls(all=TRUE))
#
# Função para obter risco de morte por idade x = idade y = sexo
#
#Yearly transition probabilities by age and sex
#
#   Age   Index  Males  Females
#   35-44  35     0,00151  0,00099
#   45-54  45     0,00393  0,0026
#   55-64  55     0,0109  0,0067
#   65-74  65     0,0316  0,0193
#   75-84  75     0,0801  0,0535
#   85 and over  85     0,1879  0,1548
#
# FUNÇÃO PARA CÁLCULO DE TAXA DE MORTE
tmorte=function(x,y) {
  if (y == 0) {
    if (x >= 35 & x<= 44) {res=0.00099 ; return(res)}
    if (x >= 45 & x<= 54) {res=0.0026 ; return(res)}
    if (x >= 55 & x<= 64) {res=0.0067 ; return(res)}
    if (x >= 65 & x<= 74) {res=0.0193 ; return(res)}
    if (x >= 75 & x<= 84) {res=0.0535 ; return(res)}
    if (x >= 85 ) {res=0.1548 ; return(res)}
  }
  else {
    if (x >= 35 & x<= 44) {res=0.00151 ; return(res)}
    if (x >= 45 & x<= 54) {res=0.00393 ; return(res)}
    if (x >= 55 & x<= 64) {res=0.0109 ; return(res)}
    if (x >= 65 & x<= 74) {res=0.0316 ; return(res)}
    if (x >= 75 & x<= 84) {res=0.0801 ; return(res)}
    if (x >= 85 ) {res=0.1879 ; return(res)}
  }
}

#####
#      Parâmetros e variáveis para a PRÓTESE PADRÃO e Alternativa NP1      #
#####

#   age: idade média dos pacientes que inicialmente recebem o implante;
#   male: sexo da coorte, recebe 0 para mulher e 1 para homem;
#   cDR: taxa de desconto no custo fixada em 6%;
#   oDR: taxa de desconto na saída para QALYs fixada em 1,5%;
#   omrPTHR: Taxa de mortalidade operatória seguinte THR primário
#   considerada constante em 2%;
#   omrRTHR: Taxa de mortalidade operatória seguinte THR revisão
#   considerada constante em 2%;
#   rrr: risco envolvido na revisão considerado constante em 4%;
#   cons: constante da regressão da análise de sobrevivência.
#   Vem da planilha Hazard function;
#   ageC: coeficiente Idade da regressão da análise de sobrevivência.
#   Vem da planilha Hazard function;
#   maleC: coeficiente relativo ao sexo da regressão da análise de
#   sobrevivência. Vem da planilha Hazard function;
#   lambda: parâmetro lambda (depende do mix escolhido de coeficientes acima)
```

```

#      da regressão da análise de sobrevivência. Vem da planilha Hazard function;
#      Gamma: parâmetro da distribuição de Weibull.Vem da planilha Hazard function;
#      rrNP1: O risco relativo de revisão para uma nova prótese em relação
#      ao padrão. Vem da planilha Hazard function;
#      cPrimary: O custo de um procedimento preliminar THR,
#      não foi considerado no exemplo;
#      cRevision: Custo de um ciclo no estado THR Revisão (custos nacionais
#      de referência para a revisão do quadril ou do joelho);
#      cSuccess: Custo de um ciclo em um estado de "sucesso" (primária ou revisão);
#      cStandard: custo da prótese padrão;
#      cNP1: custo da nova prótese proposta;
#      uSuccessP: Pontuação de utilidade por ter tido um THR primária bem sucedida.
#      Constante em 0,85.
#      uSucessR: Pontuação de utilidade para ter um THR de edições de sucesso.
#      Constante em 0,75;
#      uRevision: Pontuação de utilidade durante o período de revisão.
#      Constante em 0,30.
#
# Usadas constantes
omrPTHR = 0.02 ;omrRTHR = 0.02; rrr = 0.04 ;cDR = 0.06 ; oDR = 0.015
cons = -5.490935 ; ageC = -0.0367022 ; maleC = 0.768536
rrNP1 = 0.260676788
cRevision = 5294 ; cStandard = 394 ; cNP1 = 579 ; uSuccessP = 0.85
uSuccessR = 0.75; uRevision = 0.30 ;cPrimary = 0 ;cSuccess=0
#
#####
#      DEFINIÇÃO DA IDADE E SEXO DO PACIENTE PADRÃO DA COORTE      #
#####
age=60 # idade média da coorte
male=0 # sexo da coorte, recebe 0 para mulher e 1 para homem
#####
# lambda = =EXP(cons+ageC*age+maleC*male)
lambda = exp(cons+ageC*age+maleC*male);lambda
Gamma = exp(0.3740968) ; Gamma
#####
#      DEFINIÇÃO DO TAMANHO DA COORTE E NÚMERO DE CICLOS      #
#####
nc = 60 # número de ciclos
tcoorte=1000 # tamanho da coorte
#####
#
#      SIMULAÇÃO PARA A PRÓTESE PADRÃO      #
#
#####
Resp=matrix(c(0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0),nc,11,byrow=T)
colnames(Resp)=c("ciclo","risco rev %","risco morte %","est Suc Ini",
"est Rev THR","est Suc Rev","est Morte","Check","Custo","Anos","QALYs")
#
for (i in 1:nc) {
  StandardRR = 1 - exp(lambda*((i-1)^Gamma - i^Gamma))
  mr = tmorte(age+i,male)
  Resp[i,1] = i ; Resp[i,2] = StandardRR*100 ; Resp[i,3] = 100 * mr
  # Cálculo est Suc Ini
  if (i==1) Resp[i,4] = tcoorte*(1-omrPTHR)
  if (i>1) Resp[i,4]= Resp[i-1,4]*(1-StandardRR-mr)
  # Cálculo est Morte
  if (i==1) Resp[i,7] = tcoorte*omrPTHR
  if (i>1) Resp[i,7]= Resp[i-1,4]*mr +Resp[i-1,5]*(mr+omrRTHR)+
  Resp[i-1,6]*mr+ Resp[i-1,7]
  # Cálculo estRev THR

```

```

if (i==1) Resp[i,5] = 0
if (i>1) Resp[i,5]= Resp[i-1,4]*StandardRR +Resp[i-1,6]*rrr
# Cálculo Suc Rev
if (i==1 | i==2) Resp[i,6] = 0
if (i>2) Resp[i,6]= Resp[i-1,5]*(1-mr-omrRTHR) +
                    Resp[i-1,6]*(1-mr-rrr)

# Cálculo Check
Resp[i,8]= Resp[i,4]+Resp[i,5]+ Resp[i,6]+Resp[i,7]
# Cálculo Custo
if (i==1) Resp[i,9] = tcoorte*(cStandard+cPrimary)
if (i>1) Resp[i,9]= (Resp[i,4]*cSuccess+Resp[i,5]*cRevision +
                    Resp[i,6]* cSuccess)/((1+cDR)^i )

# Cálculo Life Years
Resp[i,10]= Resp[i,4]+ Resp[i,5] + Resp[i,6]
# Cálculo de QALYs
Resp[i,11]= (Resp[i,4]*uSuccessP+Resp[i,5]*uRevision +
            Resp[i,6]* uSuccessR)/((1+oDR)^i )

}

#
#
Respf=Resp
Respf[,2]=round(Respf[,2],2)
Respf[,4]=round(Respf[,4],0)
Respf[,5]=round(Respf[,5],0)
Respf[,6]=round(Respf[,6],0)
Respf[,9]=round(Respf[,9],0)
Respf[,10]=Respf[,4]+ Respf[,5]+ Respf[,6]
Respf[,11]=round(Respf[,11],0)
Respf[,7]=round(Respf[,7],0);Respf
#
# Medidas sumárias PRÓTESE PADRÃO
#
Temp=colSums(Respf)
STDCost = round(Temp[9]/1000,4);STDCost
STDlys = round(Temp[10]/1000,4);STDlys
STDqalys= round(Temp[11]/1000,4);STDqalys
#
#***** FIM DA SIMULAÇÃO DA PRÓTESE PADRÃO *****
#
#####
#
# SIMULAÇÃO PARA A PRÓTESE ALTERNATIVA #
# NP1 #
#####
#
RespNP1=matrix(c(0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0),nc,11,byrow=T)
colnames(RespNP1)=c("ciclo","risco rev %","risco morte %","est Suc Ini",
"est Rev THR","est Suc Rev","est Morte","Check","Custo","Anos","QALYs")
#
for (i in 1:nc) {
  np1RR = 1 - exp(lambda*rrNP1*((i-1)^Gamma - i^Gamma))
  mr = tmorte(age+i,male)
  RespNP1[i,1] = i ; RespNP1[i,2] = np1RR*100 ;RespNP1[i,3] = 100 * mr
  # Cálculo est Suc Ini
  if (i==1) RespNP1[i,4] = tcoorte*(1-omrPTHR)
  if (i>1) RespNP1[i,4]= RespNP1[i-1,4]*(1-np1RR-mr)
  # Cálculo est Morte
  if (i==1) RespNP1[i,7] = tcoorte*omrPTHR
  if (i>1) RespNP1[i,7]= RespNP1[i-1,4]*mr +

```

```

    RespNP1[i-1,5]*(mr+omrRTHR)+RespNP1[i-1,6]*mr+ RespNP1[i-1,7]
# Cálculo estRev THR
if (i==1) RespNP1[i,5] = 0
if (i>1) RespNP1[i,5]= RespNP1[i-1,4]*np1RR +RespNP1[i-1,6]*rrr
# Cálculo Suc Rev
if (i==1 | i==2) RespNP1[i,6] = 0
if (i>2) RespNP1[i,6]= RespNP1[i-1,5]*(1-mr-omrRTHR) +
                    RespNP1[i-1,6]*(1-mr-rrr)

# Cálculo Check
RespNP1[i,8]= RespNP1[i,4]+RespNP1[i,5]+ RespNP1[i,6]+RespNP1[i,7]
# Cálculo Custo
if (i==1) RespNP1[i,9] = tcoorte*(cNP1+cPrimary)
if (i>1) RespNP1[i,9]=(RespNP1[i,4]*cSuccess +
    RespNP1[i,5]*cRevision + RespNP1[i,6]* cSuccess)/((1+cDR)^i )
# Cálculo Life Years
RespNP1[i,10]= RespNP1[i,4]+ RespNP1[i,5] + RespNP1[i,6]
# Cálculo de QALYs
RespNP1[i,11]= (RespNP1[i,4]*uSuccessP+RespNP1[i,5]*uRevision +
    RespNP1[i,6]* uSuccessR)/((1+oDR)^i )

}

#
#
RespNP1f=RespNP1
RespNP1f[,2]=round(RespNP1f[,2],2)
RespNP1f[,4]=round(RespNP1f[,4],0)
RespNP1f[,5]=round(RespNP1f[,5],0)
RespNP1f[,6]=round(RespNP1f[,6],0)
RespNP1f[,9]=round(RespNP1f[,9],0)
RespNP1f[,10]=RespNP1f[,4]+ RespNP1f[,5]+ RespNP1f[,6]
RespNP1f[,11]=round(RespNP1f[,11],0)
RespNP1f[,7]=round(RespNP1f[,7],0);RespNP1f
#
# Medidas sumárias PRÓTESE ALTERNATIVA NP1
#
TempNP1=colSums(RespNP1f)
STDCostNP1 = round(TempNP1[9]/1000,4);STDCostNP1
STDlysNP1 = round(TempNP1[10]/1000,4);STDlysNP1
STDqalysNP1= round(TempNP1[11]/1000,4);STDqalysNP1
#
#####
# ANÁLISE: PADRÃO VERSUS NP1 #
#####
sexo="masculino"
if (male == 0) sexo = "feminino"
ICER = (STDCostNP1-STDCost)/(STDqalysNP1-STDqalys)
ICER = round(ICER,2)
analise=data.frame(protese=c("padrão","NP1"),idade_media_coorte=(c(age,age)),
    sexo=c(sexo,sexo),Custo=c(STDCost,STDCostNP1),
    QALYs=c(STDqalys,STDqalysNP1))
analise
print(paste("ICER NP1 vs Padrão = ",ICER," por QALYs"))

```