



Universidade de Brasília
Instituto de Exatas
Departamento de Estatística

Cadeias de Markov e Economia da Saúde

Uma aplicação do pacote heemod

Carolina Musso 18/0047850
Henrique Oliveira Dumay 19/0121475

Professor(a): Cira Etheowalda Guevara Otiniano

Brasília
2/2023

Sumário

1 Introdução e Objetivos	5
2 Metodologia	6
2.1 Cadeias de Markov homogêneas	6
2.2 Cadeias de Markov homogêneas	6
2.3 Processo semi-Markov	8
2.4 Descrição da questão	10
3 Resultados e Discussão	10
4 Conclusão	10
5 Apêndice	10

Resumo

A avaliação econômica em saúde é fundamental para orientar as decisões de alocação de recursos em sistemas de saúde, particularmente em ambientes com restrições orçamentárias, como é o caso do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Nesse contexto, os modelos de Markov emergem como ferramentas valiosas, pois permitem representar os diferentes estados de saúde e suas respectivas transições, incluindo a incorporação de custos associados a cada estado, o que facilita significativamente a análise de custo-efetividade de tratamentos. Este estudo aplica um modelo de Markov, disponível no pacote *heemod* na linguagem R, para avaliar estratégias de tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). O pacote *heemod* oferece suporte tanto para modelos de Markov homogêneos e não-homogêneos, quanto para modelos semi-Markov. No caso específico deste trabalho, optamos por utilizar cadeias de Markov homogêneas, ressaltando, contudo, o potencial do pacote para abordar casos mais complexos. O foco é avaliar, de maneira simplificada, a custo-efetividade de estratégias de tratamento para o TAB, contrastando a abordagem de não tratamento com a de tratamento de primeira linha. O modelo proposto inclui quatro estados - População Geral, Pré-Sintomático, Sintomático e Morte - capturando assim a dinâmica do TAB e seu impacto indireto, mas significativo, na expectativa de vida. Os parâmetros modelados são baseados em evidências da literatura. Os resultados indicam que o tratamento medicamentoso é mais custo-efetivo, proporcionando um ganho de anos de vida para os pacientes e redução de custos totais ao longo de 40 ciclos (40 anos). A aplicação desses modelos em psiquiatria mostra-se promissora, indicando um caminho eficiente para a análise econômica em saúde mental.

1 Introdução e Objetivos

A avaliação econômica em saúde, cada vez mais fundamental na tomada de decisões dos sistemas de saúde, é utilizada para determinar quais intervenções devem ser financiadas com recursos limitados. Essencial em decisões sobre cobertura ou reembolso de novos medicamentos, esta abordagem foi pioneira na Austrália e em Ontário, Canadá. Atualmente é utilizada extensivamente no Reino Unido, onde o Instituto Nacional para Excelência em Saúde e Cuidados Clínicos (NICE) expande seu uso para dispositivos médicos, tecnologias de diagnóstico e procedimentos cirúrgicos (BRIGGS; CLAXTON; SCULPHER, 2006).

No Brasil esse é um campo em crescimento, especialmente em vista da necessidade de otimizar os recursos no Sistema Único de Saúde (SUS). Com um sistema de saúde pública que enfrenta desafios de financiamento e desigualdades regionais, a avaliação econômica torna-se crucial para garantir a eficiência na alocação de recursos e no acesso equitativo a tratamentos e tecnologias. Ainda há desafios, como a necessidade de maior capacitação técnica e integração de dados de saúde, mas a avaliação econômica está se tornando uma ferramenta cada vez mais importante na formulação de políticas de saúde no país (VANNI et al., 2009).

Nos estudos de avaliação econômica em saúde, custos e resultados são atribuídos a diferentes estados de saúde (como saudável, doente ou morto) para avaliar a eficiência de várias estratégias de saúde. Esses custos podem incluir despesas médicas ou de medicamentos, enquanto os resultados se referem a anos de vida ou qualidade de vida. Modelos de Markov são utilizados para representar esses estados de saúde e as probabilidades de transição entre eles ao longo do tempo. Embora os modelos de Markov sejam robustos, a programação de modelos personalizados pode ser complexa. Para superar isso, o pacote *heemod* foi desenvolvido na linguagem R, facilitando a criação e análise de modelos de Markov em avaliações econômicas de saúde, tornando o processo mais acessível e eficiente (FILIPOVIĆ-PIERUCCI; ZARCA; DURAND-ZALESKI, 2017; ZARCA et al., 2017).

O Transtorno Afetivo Bipolar é uma doença psiquiátrica grave e crônica, que afeta entre 1 e 4% da população mundial (SCAINI, 2020). Caracteriza-se por uma mudança sustentada de humor, com alternância entre polos, que recebem os nomes de mania e depressão, ou leva a estados mistos, normalmente associados a grande prejuízo funcional. A mania é caracterizada como um estado humor elevado, expansivo ou irritado com duração maior que uma semana associado a outros sintomas característicos e é o principal marcador clínico diagnóstico do TAB (ASSOCIATION, 2014). Para um grupo de pessoas, a doença leva a um quadro crônico, persistente e com curso deteriorante. Episódios recorrentes influenciam o desfecho clínico e aumentam a vulnerabilidade individual a novos

episódios, além de reduzir a resposta ao tratamento (DONKOR; ANANE, 2016).

O tratamento consiste em ...

O objetivo desse trabalho foi então avaliar a custo-efetividade do tratamento de primeira classe ou nenhum considerando a internacao... (elaborar melhor) utilizando o pacote heemod

2 Metodologia

2.1 Cadeias de Markov homogêneas

Segundo apresentado em Ross (2021) uma cadeia de Markov tradicional é um processo estocástico em que a distribuição condicional para qualquer estado futuro X_{n+1} , dados os estados passados X_0, X_1, \dots, X_{n-1} e o estado presente X_n , é independente dos estados passados e depende somente do estado presente. O processo assume um número finito de possíveis valores $\{X_n, n = 0, 1, 2, \dots\}$ e, se $X_n = i$, considera-se que o processo está no estado i no tempo n . Assume-se que, quando o processo está no estado i , existe uma probabilidade P_{ij} de ir para o estado j em seguida. Isto é:

$$P\{X(n+1) = j | X_n = i_n, X_{n-1} = i_{n-1}, \dots, X_1 = i_1, X_0 = i_0\} = P_{ij}$$

para todos os estados i_0, i_1, \dots, i_n, j e para todo $n \geq 0$. valor P_{ij} representa a probabilidade do processo sair de i e ir para j .

No contexto de análise econômica em saúde, podemos representar o estado de saúde como estados e as mudanças de saúde ao longo do tempo como probabilidades de transição entre estados. Dessa forma, esse processo pode ser modelado com cadeias de Markov. As probabilidades de transição entre estados podem ser descritas por uma matriz de transição bidimensional quadrada T , onde o elemento i,j é a probabilidade de transição entre o estado i e j . A probabilidade de estar em um dado estado no tempo t é dada por:

$$X \times T^t$$

2.2 Cadeias de Markov homogêneas

Uma cadeia de Markov não-homogênea é uma extensão do conceito de cadeias de Markov homogêneas, na qual as probabilidades de transição entre estados podem variar com o tempo. Em cadeias de Markov homogêneas, essas probabilidades são constantes e não dependem do tempo. Já em cadeias de Markov não-homogêneas, elas podem mudar

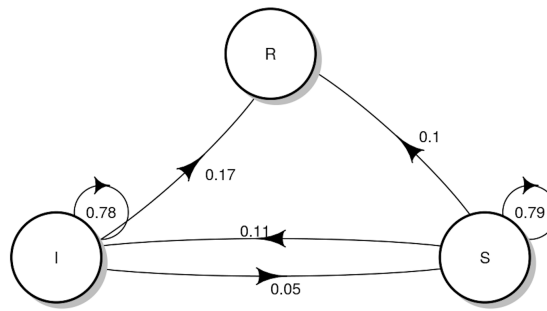


Figura 1. Exemplo de cadeia de Markov em um exemplo de saúde. S pode ser um estado Saudável, I o estado doente e R, o estado absorvente da morte.

ao longo do tempo.

Assim, seja $X(t)$ o estado de uma cadeia de Markov no tempo t , que pertence a um conjunto discreto ou contínuo de pontos no tempo (por exemplo, $(t = 0, 1, 2, \dots)$ para cadeias de tempo discreto). A cadeia é caracterizada por um conjunto de probabilidades de transição que dependem do tempo, denotadas por $P_{ij}(t, t + \Delta t)$, onde:

$P_{ij}(t, t + \Delta t)$ é a probabilidade de transição do estado i para o estado j entre os instantes t e $t + \Delta t$.

Em termos formais, para qualquer conjunto de estados (i, j) e tempos $(t, t + \Delta t)$, temos:

$$P_{ij}(t, t + \Delta t) = \Pr X(t + \Delta t) = j \mid X(t) = i$$

A propriedade fundamental da cadeia de Markov, que é a falta de memória, ainda se mantém: a probabilidade de transição para um futuro estado depende apenas do estado atual, e não da história da cadeia. No entanto, em cadeias não-homogêneas, como as probabilidades de transição podem mudar com o tempo, a análise dessas cadeias pode ser mais complexa do que no caso das cadeias homogêneas.

Nos contexto de economia da saúde, os modelos de Markov não-homogêneos, ou seja aqueles com dependência do tempo do modelo (HAWKINS; SCULPHER; EPSTEIN, 2005), também são úteis. Neses utiliza-se uma matriz de transição tridimensional U (um *array*, ou *tensor*). Assim como na matriz bidimensional T descrita anteriormente, os índices das primeiras duas dimensões, i e j , representam a probabilidade de transição entre os estados i e j . Além disso, o índice da terceira dimensão, k , corresponde ao número de ciclos já executados pelo modelo, de modo que o elemento i, j, k da matriz U representa a probabilidade de transição entre os estados i e j no momento k . A probabilidade de estar em um estado específico no tempo t é dada por uma extensão simples da Equação 1:

$$\sum_{k=1}^t X \times Y U_k$$

Essa abordagem pode ser muito útil ao se considerar o envelhecimento dos in-

divíduos a cada passo/ciclo. A cada ano de vida da coorte observada/simulada tem a probabilidade de morte aumentada, que pode ser obtida/estimada pelas tábuas de vida demográficas.

2.3 Processo semi-Markov

Um processo estocástico $\{N(t) : t \geq 0\}$ que pode estar em qualquer um de N estados $(1, 2, \dots, N)$ e, a cada vez que entrar em um estado \mathbf{i} , lá permanecer por uma quantidade de tempo aleatória, com média μ_i e, então, ir para um estado \mathbf{j} com probabilidade P_{ij} é chamado de *processo semi-markov*. Diferencia-se de uma cadeia de Markov por, nesta última, o tempo em que um processo passa em cada estado antes de uma transição ter distribuição constante.

A proporção de tempo que um processo permanece em um estado \mathbf{i} é dado por:

$$P_i = \frac{\mu_i}{\mu_1 + \mu_2 + \dots + \mu_N}, i = 1, 2, \dots, N$$

Com μ_i representando a quantidade esperada de tempo em que um processo permanece no estado \mathbf{i} durante cada visita.

Considera-se π_i a proporção de transições que levam o processo ao estado \mathbf{i} . X_n denota o estado do processo após a n -ésima transição. Então $\{X_n, n \geq 0\}$ é uma cadeia de Markov com probabilidades de transição $P_{ij}, i, j = 1, 2, \dots, N$. π_i será a probabilidade estacionária para essa cadeia de Markov. Isto é, π_i será a única solução não-negativa para

$$\sum_{i=1}^N \pi_i P_{ij} = 1\pi_i = \sum_{j=1}^N \pi_j P_{ij}, i = 1, 2, \dots, N$$

Como o processo passa um tempo esperado μ_i no estado \mathbf{i} sempre que visita aquele estado, P_i deve ser uma média ponderada de μ_i , em que π_i é ponderado proporcionalmente a μ_i :

$$P_i = \frac{\pi_i \mu_i}{\sum_{j=1}^N \pi_j \mu_j}, i = 1, 2, \dots, N$$

e π_i é a solução da equação anterior.

A probabilidade P_i para um processo Semi-Markov

De forma intuitiva, podemos o conceito de processos semi-Markov da seguinte maneira: Imagine um processo que pode estar em um de três estados: 1, 2 ou 3. Ele começa no estado 1, onde permanece por um tempo aleatório com média μ_1 , depois passa para o estado 2 (tempo médio μ_2), e depois para o estado 3 (tempo médio μ_3). Após isso,

retorna ao estado 1 e o ciclo se repete. A questão é: qual a proporção do tempo que o processo passa em cada estado?

Para calcular isso, usamos um processo de renovação-recompensa. Aqui, a “recompensa” é o tempo gasto em cada estado por ciclo. A proporção do tempo em cada estado (P_i) é dada pela média de tempo no estado (μ_i) dividida pela soma das médias de todos os estados.

Em um processo semi-Markov, cada vez que o processo entra em um estado, ele permanece lá por um tempo aleatório com média μ_i , e depois faz a transição para outro estado com uma probabilidade definida. Se o tempo em cada tover distribuição constante, o processo semi-Markov se torna uma cadeia de Markov. A proporção de tempo em cada estado em um processo semi-Markov também é uma média ponderada, mas levando em conta as probabilidades de transição entre os estados.

Aplicando essa teoria no contexto de Economia da Saúde temos que nos modelos de Markov, as transições futuras de pacientes são determinadas sem considerar a história clínica anterior. Embora útil, esse método pode ser limitado para doenças complexas ou tecnologias de tratamento avançadas, onde o histórico de saúde é crucial. Para superar isso, os modelos semi-Markov foram desenvolvidos. Eles permitem incorporar a ‘memória’ de eventos anteriores, como a duração desde um tratamento de câncer ou a localização de uma recorrência. Essa abordagem resulta em modelos mais precisos e detalhados, capazes de diferenciar riscos e qualidade de vida com base em históricos específicos de pacientes.

Na aplicação que apresentaremos, essa situação é apresentada como tempo de estado. No pacote, o método foi implementado com o método de “estado-túnel” (HAWKINS; SCULPHER; EPSTEIN, 2005). Um estado-túnel é um estado que pode ser ocupado por apenas 1 ciclo, ele representa ao mesmo tempo o estado de saúde em que uma pessoa está e o número de ciclos previamente gastos neste estado. Um estado A com dependência de tempo de estado é expandido em (t) estados-túnel (A_1, A_2, \dots, A_t) (onde t é o número total de ciclos). Por exemplo, considere a seguinte matriz de transição:

$$\begin{bmatrix} P(A \rightarrow A) = f(s) & P(A \rightarrow B) = C \\ P(B \rightarrow A) & P(B \rightarrow B) \end{bmatrix}$$

Onde $P(A \rightarrow B)$ é a probabilidade de transição entre o estado A e B, s o número de ciclos gastos no estado A, f uma função arbitrária que retorna uma probabilidade de transição, e C o complemento de probabilidade (1 menos a soma das probabilidades em uma linha dada). $P(B \rightarrow A)$ e $P(B \rightarrow B)$ são probabilidades arbitrárias que não dependem do tempo de estado.

Assim, nos modelos semi-Markov, matrizes de transição multidimensionais são usadas para capturar a dependência temporal, permitindo que o modelo reflita mais pre-

cisamente como o estado de saúde de um paciente muda ao longo do tempo e em resposta a diferentes tratamentos. Esse nível de detalhamento é particularmente útil para doenças com progressão complexa ou tratamentos que têm efeitos variáveis ao longo do tempo, tornando os modelos semi-Markov uma ferramenta valiosa em estudos de custo-efetividade e na tomada de decisões em saúde.

2.4 Descrição da questão

Será modelado o transtorno afetivo bipolar segundo uma cadeia de Markov Homogênia. Comentaremos sobre a possibilidade de expansão para modelos semi-Markov. Nesse modelo consideraremos duas **estratégias**:

- Não tratamento
- Tratamento de primeira linha conforme as diretrizes CANMAT and ISBD Guidelines on the Management of Bipolar Disorder.

Os estados do modelo são quatro: População Geral, Pré-Sintomático (ou com sintomas controlados), Sintomático e Morte. Apesar de o TAB não levar à morte diretamente, ele aumenta a chance de morte por suicídio de modo que a expectativa de vida de uma pessoas com TAB chega a ser de 10 anos a menos que a população geral.

Os parâmetros do modelo foram estimados a partir da prevalência da doença na população

3 Resultados e Discussão

4 Conclusão

5 Apêndice

```
knitr::opts_chunk$set(echo = FALSE,  
                      warning = FALSE,  
                      message = FALSE)
```

```
#rm(list = ls()) #will clear all objects includes hidden objects.  
#options(rstudio.help.showDataPreview = FALSE)  
# Carregando bibliotecas -----
```

```
pacman::p_load(tidyverse, dplyr, rio, paperR, patchwork,  
               kableExtra, pROC, ExhaustiveSearch, scales,  
               sjPlot, sjmisc, performance, lmtest, stringr,  
               heemod)
```

```
knitr::include_graphics("img/cadeia1.png")
```

Referências

- ASSOCIATION, A. P. *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders*. [S.l.]: American Psychiatric Association, 2014.
- BRIGGS, A.; CLAXTON, K.; SCULPHER, M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. 1st. ed. Oxford University Press, USA, 2006. ISBN 0198526628. Disponível em: <https://www.amazon.com.au/Decision-Modelling-Economic-Evaluation-Handbooks/dp/0198526628>.
- DONKOR, E.; ANANE, E. Saving behaviour of citrus farmers in ghana: implications for rural enterprise development. *Development in Practice*, Routledge, v. 26, n. 8, p. 1037–1046, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09614524.2016.1225671>.
- FILIPOVIĆ-PIERUCCI, A.; ZARCA, K.; DURAND-ZALESKI, I. heemod: Models for health economic evaluation in r. *arXiv:1702.03252 [stat.AP]*, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.48550/arXiv.1702.03252>.
- HAWKINS, N.; SCULPHER, M.; EPSTEIN, D. Cost-effectiveness analysis of treatments for chronic disease: Using r to incorporate time dependency of treatment response. *Medical Decision Making*, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 25, n. 5, p. 511–519, 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0272989X05280562>.
- ROSS, S. M. *Introduction to Probability Models*. 10rd edition. ed. [S.l.]: Elsevier, 2021. ISBN 978-0-12-375686-2.
- SCAINI, G. e. a. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 42, n. 5, p. 536–551, 2020.
- VANNI, T. et al. Avaliação econômica em saúde: aplicações em doenças infecciosas. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 25, n. 12, p. 2543–2552, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009001200002>.
- ZARCA, K. et al. *heemod: Models For Health Economic Evaluation in R*. [S.l.], 2017. R package version 0.16.0. Disponível em: <http://CRAN.R-project.org/package=heemod>.