



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	7
2.1 Cadeias de Markov homogêneas	7
2.2 Cadeias de Markov homogêneas	8
2.3 Processo semi-Markov	9
2.4 Descrição da questão	11
3 Resultados e Discussão	11
4 Apêndice	14

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 5% 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). A doença manifesta-se, geralmente, na adolescência e em adultos jovens com uma média de início de 25 anos (YATHAM, 2018).

Apesar de intervenções psicológicas, sociais e ocupacionais mostrarem-se importantes para o manejo do TAB, o uso de medicações é o pilar do tratamento, sendo necessário para a condução das condições depressivas, maníacas e profiláticas contra recaídas (SMITH; WHITHAM; GHAEMI, 2012). O tratamento é feito com medicações estabilizadoras de humor, como carbonato de lítio e anticonvulsivantes, além de medicações antipsicóticas. Estima-se que o custo anual com o tratamento da condição encontre-se entre US\$1904, para quadros não complicados, a US\$33090 em condições que exijam internação e intervenções psiquiátricas mais frequentes.

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

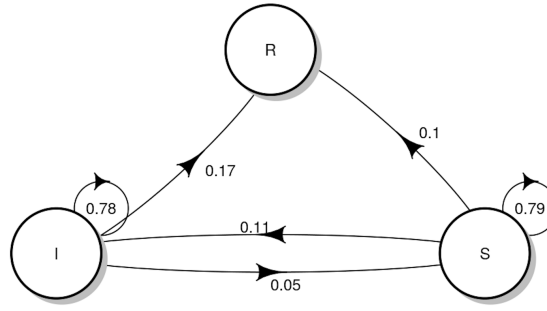


Figura 1. Exemplo de cadeia de Markov aplicado à saúde. S pode ser um estado Saudável/Sucetível, I o estado doente/infectado e R, o estado absorvente da morte

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:

$$X \times T^t.$$

Figure 1 podemos observar um exemplo simples.

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

2.3 Processo semi-Markov

Um processo semi-Markoviano é um processo a tempo contínuo. Dessa forma se considerar t inteiro, ou seja a cadeia mudar em uma unidade de tempo, $t=1,2$, o processo é de Markov a tempo discreto

$$P(T_i \leq t | j \text{ a seguir}) = F_{i,j}$$

Note que um processo Markoviano usual:

$$F_{i,j}(t) = \begin{cases} 0, & \text{se } t < 1 \text{ (} n \geq 1 \text{)} \\ 1, & \text{se } t \geq 1 \text{ (} n \geq 1 \text{)} \end{cases}$$

Segundo Ross (2021), 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 passa em cada estado antes de uma transição ser fixo.

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 dever ser uma média ponderada de μ_i , em que π_i é ponderado proporcionalmente a μ_i :

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

e π_i é a solução da equação anterior e 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 estado for um valor fixo=1, 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 podem ser aplicados. 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 precisamente 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 Homogênea. 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 as probabilidades de transição foram estimados a partir da prevalência da doença na população, taxas de incidência e risco.

3 Resultados e Discussão

Os parâmetros da cadeia de transição foram obtidos como descrito anteriormente, assim como o custo dos estados. Seguindo as instruções do pacote, temos:

Em seguida, defini-se as matrizes, estados e estratégias.

Finalmente, ajusta-se o modelo, definindo-se a quantidade de ciclos.

Podemos observar o seguinte resultado:

Finalmente, podemos an # Conclusão

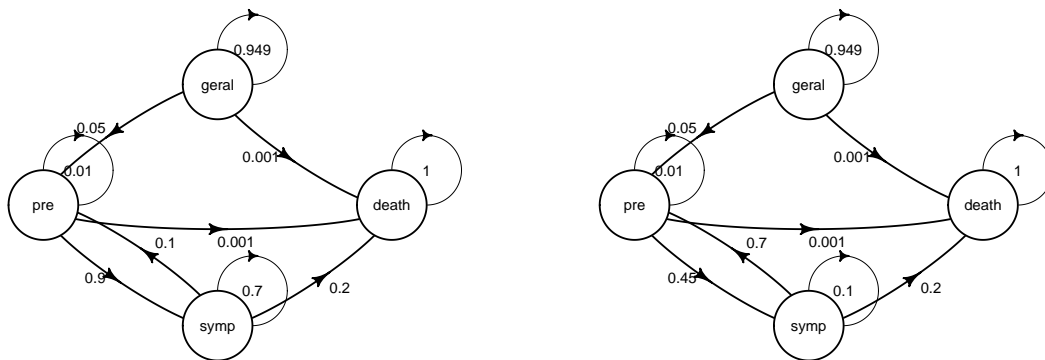


Figura 2. Cadeia de Markov para as duas estratégias abordadas. Sem tratamento (esquerda) e com tratamento (direita)

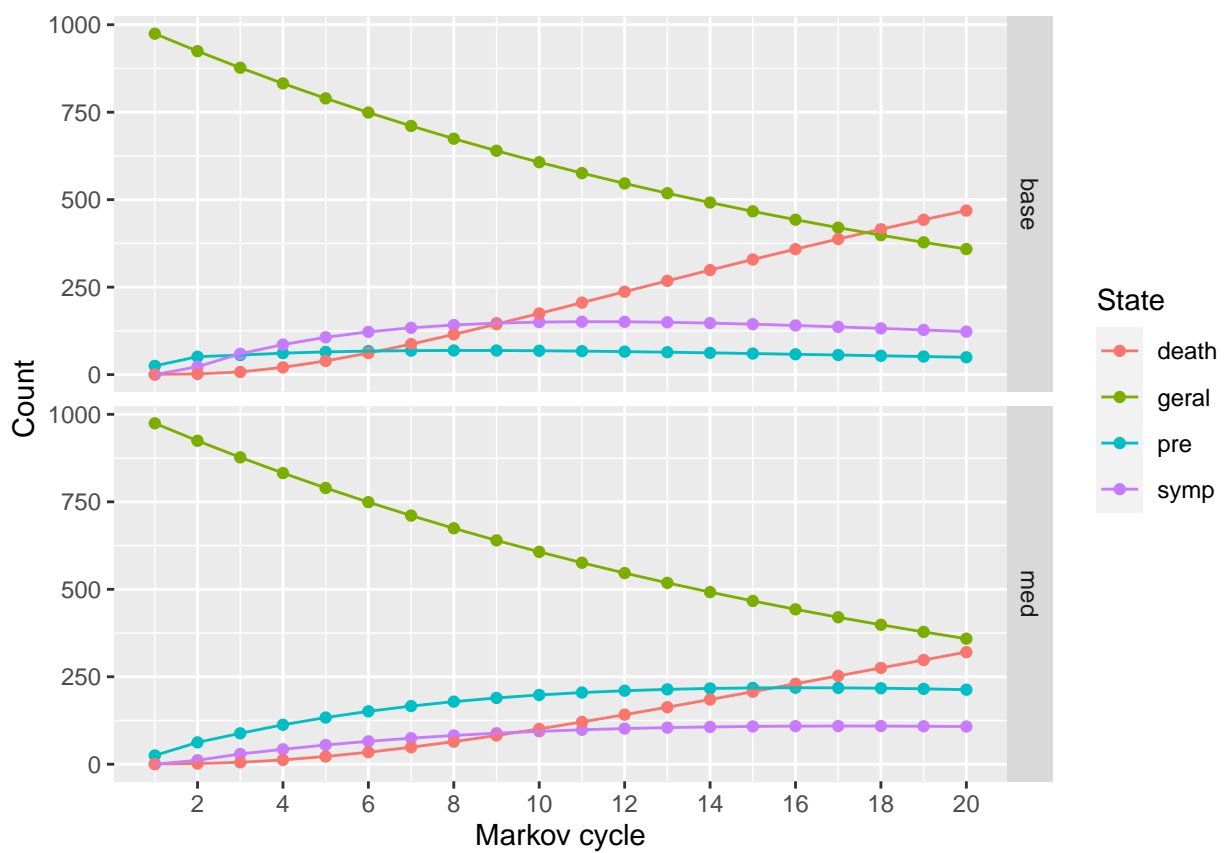


Figura 3. Quarente ciclos no modelo de Markov comparando as duas estratégias

Este relatório ilustrou a aplicabilidade e a eficácia dos modelos de Markov na avaliação econômica em saúde, com um foco particular no Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). Através do uso do pacote *heemod* na linguagem R, demonstramos como as cadeias de Markov homogêneas podem simplificar e esclarecer a análise de custo-efetividade em estratégias de tratamento. Ao comparar a não intervenção com o tratamento de primeira linha, os resultados sugerem um claro benefício no uso de medicamentos, evidenciado pelo aumento de anos de vida ajustados pela qualidade e pela redução dos custos totais ao longo de um horizonte temporal de quatro décadas. Tal benefício transcende as métricas econômicas, refletindo um potencial impacto positivo significativo na qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, a discussão sobre a expansão potencial para modelos semi-Markov destaca a versatilidade do pacote *heemod* em abordar complexidades adicionais, como a progressão da doença e a história clínica dos pacientes. A aplicação desses modelos em estudos de custo-efetividade no campo da psiquiatria, particularmente, revela-se não apenas viável, mas também necessária, dada a complexidade dos padrões de tratamento e progressão da doença no TAB.

Portanto, concluímos que a modelagem de Markov representa uma ferramenta robusta e flexível, essencial para a tomada de decisões informadas em saúde pública. A incorporação desses modelos em avaliações econômicas fornece insights valiosos que podem guiar políticas de saúde, otimizar o uso de recursos e, o mais importante, melhorar os desfechos para os pacientes. A continuidade na pesquisa e no desenvolvimento de métodos avançados de modelagem, como os explorados neste relatório, é crucial para enfrentarmos os desafios da economia da saúde no Brasil e no mundo.

4 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::pload(tidyverse, dplyr, rio, paperR, patchwork,
              kableExtra, pROC, ExhaustiveSearch, scales,
              sjPlot, sjmisc, performance, lmtest, stringr,
              heemod, patchwork)

knitr::include_graphics("img/cadeia1.png")
library(heemod)

## PARA ILUSTRACAO DA CADEIA -----

mat_base <- define_transition(
  state_names = c("geral", "pre", "symp", "death"),

  0.949,    0.05 , 0 , 0.001,
  0,        0.01,    0.9, 0.001,
  0,        0.1,      0.7 , 0.2,
  0,        0,        0,    1)

mat_med <- define_transition(
  state_names = c("geral", "pre", "symp", "death"),

  0.949,    0.05 , 0 , 0.001,
  0,        0.01,    0.45, 0.001,
  0,        0.7,      0.1 , 0.2,
  0,        0,        0,    1)
```

```

par(mar = c(0,0,0,0))
plot(mat_base)
plot(mat_med)
library(heemod)

# APLICACAO EM TAB

# -----
# Parâmetros
# -----

par_mod <- define_parameters(
  age_base = 20,
  age_cycle = model_time + age_base,
  p_death_all = 262828 / 214300000, #excesso de mortalidade causas naturais
  p_death_disease = 0.2, # Probabilidade de morte por suicídio em TAB
  p_death_symp = combine_probs(
    p_death_all,
    p_death_disease),
  p_disease_base = 0.9, # Probabilidade da doença na população assinto
  med_effect = 0.5 , # Efeito da medicação
  prevalencia = 0.05,
  p_disease_med = p_disease_base * med_effect , # Probabilidade recaída
  cost_hospit_cycle = 100000 , # Custo de cada ciclo de hospitalização
  p_cured_base = 0.2,
  p_cured_med = 0.7,
  cost_med = 5000,
  dr = 0.05,
  qaly_disease = 0.5)

# -----
# Transicoes
# -----

mat_base <- define_transition(
  state_names = c("geral", "pre", "symp", "death"),

  C,      prevalencia, 0 ,      p_death_all,
  0,      C,      p_disease_base,  p_death_all,
  0,      p_cured_base,      C      ,  p_death_symp,

```

```

0,      0,      0,      1)

mat_med <- define_transition(
  state_names = c("geral", "pre", "symp", "death"),

  C,      prevalencia, 0 ,      p_death_all,
0,      C,      p_disease_med, p_death_all,
0,      p_cured_med,      C      ,      p_death_symp,
0,      0,      0,      1)

# -----
# Valores de estados
# -----
# custo_medicao - custo do tratamento
# custo_internacao - custo da internação
# custo_total - custo total
# qaly - anos de vida relacionados a saúde ajustados pela qualidade de vida
#      1 - um ano em perfeita saúde
#      0 - morte

state_geral <- define_state(
  cost_treat = 0,
  cost_hospit = 0, # good health => no hospital expenses
  cost_total = 0,
  qaly = 1)

state_pre <- define_state(
  cost_treat = dispatch_strategy(
    base = 0, # no treatment => no treatment cost
    med = cost_med),
  cost_hospit = 0, # good health => no hospital expenses
  cost_total = discount(cost_treat + cost_hospit, r = dr),
  qaly = 1)

```

```
state_symp <- define_state(  
  cost_treat = 0,  
  cost_hospit = cost_hospit_cycle,  
  cost_total = discount(cost_treat + cost_hospit, r = dr),  
  qaly = qaly_disease)  
  
state_death <- define_state(  
  cost_treat = 0,  
  cost_hospit = 0,  
  cost_total = 0,  
  qaly = 0)  
  
# -----  
# Estrategias  
# -----  
  
strat_base <- define_strategy(  
  transition = mat_base,  
  geral = state_geral,  
  pre = state_pre,  
  symp = state_symp,  
  death = state_death)  
  
strat_med <- define_strategy(  
  transition = mat_med,  
  geral = state_geral,  
  pre = state_pre,  
  symp = state_symp,  
  death = state_death)  
  
res_mod <- run_model(  
  parameters = par_mod,  
  base = strat_base,  
  med = strat_med,  
  cycles = 20,  
  cost = cost_total,  
  effect = qaly,  
  method = "life-table")
```



```
plot(res_mod)
```

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.
- SMITH, D. J.; WHITHAM, E. A.; GHAEMI, S. N. Chapter 15 - bipolar disorder. In: AMINOFF, M. J.; BOLLER, F.; SWAAB, D. F. (Ed.). *Neurobiology of Psychiatric Disorders*. Elsevier, 2012, (Handbook of Clinical Neurology, v. 106). p. 251–263. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444520029000152>.
- 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>.
- YATHAM, L. N. e. a. Canadian network for mood and anxiety treatments (canmat) and international society for bipolar disorders (isbd) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, v. 20, n. 2, p. 97–170, 2018.
- 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>.