UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS E HUMANIDADES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM DE SISTEMAS
COMPLEXOS

ROGÉRIO RODRIGUES FLORIANO PEREIRA

**Comparação de duas profilaxias em transplantes renais utilizando cadeias de
Markov**

São Paulo

2018

ROGÉRIO RODRIGUES FLORIANO PEREIRA

Comparação de duas profilaxias em transplantes renais utilizando cadeias de Markov

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Modelagem de Sistemas Complexos.

Área de concentração: Sistemas complexos

Versão corrigida contendo as alterações solicitadas pela comissão julgadora em 18 de abril de 2018. A versão original encontra-se em acervo reservado na Biblioteca da EACH-USP e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD), de acordo com a Resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011.

Orientador: Prof. Dr. Esteban Fernandez Tu-esta

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Fagundes Ferreira

São Paulo

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Universidade de São Paulo. Escola de Artes, Ciências e Humanidades. Biblioteca)

Pereira, Rogério Rodrigues Floriano

Comparação de duas profilaxias em transplantes renais utilizando cadeias de Markov / Rogério Rodrigues Floriano Pereira ; orientador Esteban Fernandez Tuesta ; coorientador, Fernando Fagundes Ferreira. – 2018.

96 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Modelagem de Sistemas Complexos, Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo. Versão corrigida.

1. Transplante de rim - Tratamento - Simulação computacional. 2. Economia da saúde. 3. Cadeias de Markov. 4. Sistemas dinâmicos. I. Fernandez Tuesta, Esteban, orient. II. Ferreira, Fernando Fagundes, orient. III. Título

CDD 22.ed.– 617.4609015

Dissertação de autoria de Rogério Rodrigues Floriano Pereira, sob o título “**Comparação de duas profilaxias em transplantes renais utilizando cadeias de Markov**”, apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Modelagem de Sistemas Complexos, na área de concentração Sistemas Complexos, aprovada em 18 de abril de 2018 pela comissão julgadora constituída pelos doutores:

Prof. Dr. Esteban Fernandez Tuesta

Escola de Artes, ciências e humanidades - Universidade de São Paulo
Presidente

Profa. Dra. Flavia Mori Sarti

Escola de Artes, Ciências e Humanidades - Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Dulce Aparecida Barbosa

Escola Paulista de Enfermagem - Universidade federal de São Paulo

Prof. Dr. Luis Gustavo Esteves

Instituto de Matemática e Estatística - Universidade de São Paulo

*à minha esposa, mais que inspiração, determinante no desenvolvimento das ideias e
perspectivas deste trabalho e da vida.*

Agradecimentos

Ao meu orientador, professor Esteban Fernandez Tuesta, pelo seu tempo, paciência e ensinamentos na condução do projeto. Ao professor Fernando Fagundes Ferreira, pelo acolhimento e também pelas suas contribuições. A todos os professores da EACH - USP, em especial ao Professor Camilo Rodrigues Neto e à professora Flávia Mori Sarti que tiveram impacto e contribuições muito maiores do que imaginam. Obrigado professor Gerson Francisco que me ajudou desde os tempos de IFT e me conduziu até aqui.

Agradeço aos meus filhos que são força motriz de tudo que faço.

Resumo

PEREIRA, Rogério Rodrigues Floriano. **Comparação de duas profilaxias em transplantes renais utilizando cadeias de Markov**. 2018. 96 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

O aumento de custos em saúde tem sido um tema relevante tanto pelo seu aspecto econômico quanto político, e uma de suas causas principais é a adoção de novas tecnologias de tratamento e medicamentos. O objeto deste estudo é um exemplo: o ganciclovir, uma tecnologia padrão, comparado ao valganciclovir oral, a tecnologia substitutiva. Simulações computacionais são formas de auxiliar a avaliação de custo-efetividade de um tratamento novo e a espinha dorsal desta dissertação. O conjunto de métodos para as simulações vão desde a coleta e estruturação do banco de dados, passando pelas estimativas dos parâmetros e a modelagem computacional em si, que fornecem material necessário para a análise de sobrevivência e custo-efetividade, assuntos abordados nesta pesquisa. Os principais usos da modelagem aqui realizada são: a racionalização de recursos aliadas a melhores resultados para os usuários (com menor exposição de riscos aos pacientes), menores gastos em pesquisas bem como subsídios de orientação do gestor de recursos em saúde.

Palavras-chaves: Modelagem. Simulação computacional. Custo-efetividade. Markov.

Abstract

PEREIRA, Rogério Rodrigues Floriano. **Comparison of two prophylaxis in renal transplantation using Markov chains**. 2018. 96 p. Dissertation (Master of Science) – School of Arts, Sciences and Humanities, University of São Paulo, São Paulo, 2017.

The increase in health costs has been a relevant issue both for its economic and political aspects, and one of its main causes is the adoption of new treatment technologies and medicines. The object of this study is an example: ganciclovir, a standard technology, compared to oral valganciclovir, the substitutive technology. Computational simulations are ways of helping to evaluate the cost-effectiveness of a new treatment and the backbone of this dissertation. The set of methods for the simulations range from the collection and structuring of the database, through the parameter estimates and the computational modeling itself, which provide the material needed for the survival and cost-effectiveness analysis, subjects addressed in this research. The main uses of the modeling carried out here are: the rationalization of allied resources to better results for users (with less risk exposure to patients), lower research expenditures as well as guidance subsidies for the health resource manager.

Keywords: Modeling. Computational simulation. Cost-effectiveness. Markov.

Lista de figuras

Figura 1 – Espectro da infecção por CMV	16
Figura 2 – Plano de Custo - Efetividade	22
Figura 3 – Esquema utilizado na abordagem do problema	28
Figura 4 – Finitos estados de saúde	44
Figura 5 – Exemplo de gráfico para dados censurados	48
Figura 6 – Ilustração de microsimulação para 10 pacientes	53
Figura 7 – Ilustração de microsimulação para 10 pacientes agrupados por estados	54
Figura 8 – Dinâmica da população transplantada sem profilaxia	56
Figura 9 – Dinâmica da população transplantada sem profilaxia por reamostragem	57
Figura 10 – histograma de comparação entre observações e reamostragem	58
Figura 11 – Pacientes em tratamento profilático com ganciclovir	60
Figura 12 – Pacientes em tratamento profilático com Valganciclovir	61
Figura 13 – Dinâmica por estados de saúde	62
Figura 14 – Microsimulação com Ganciclovir - 1000 pacientes	63
Figura 15 – Microsimulação com Valganciclovir - 1000 pacientes	65
Figura 16 – Teste de Log-rank para o estado Infectado	66
Figura 17 – Teste de Log-rank para o estado Hospitalizado	67
Figura 18 – Evolução do ICER em função do tamanho da coorte	70
Figura 19 – Ajuste do ICER a uma lei de potência	71
Figura 20 – Participação no projeto	91
Figura 21 – Parecer do comitê de ética	91

Lista de tabelas

Tabela 1 – Risco Relativo	35
Tabela 2 – Probabilidades para pacientes livre de infecção	36
Tabela 3 – Probabilidades para pacientes infectados	36
Tabela 4 – Riscos relativos	36
Tabela 5 – Dados com <i>missings</i>	38
Tabela 6 – Dados imputados	39
Tabela 7 – Custos dos Medicamentos	39
Tabela 8 – Custo dos medicamentos em profilaxia	40
Tabela 9 – Custos totais das profilaxias	40
Tabela 10 – Estado inicial	51
Tabela 11 – Densidade da população em cada estado, a cada ciclo, para pacientes sem profilaxia	56
Tabela 12 – Probabilidades de pacientes doentes com profilaxia	59
Tabela 13 – Profilaxia com ganciclovir	60
Tabela 14 – Profilaxia com valganciclovir	61
Tabela 15 – Teste χ^2_1	67
Tabela 16 – Resultados das simulações - 1000 pacientes	68
Tabela 17 – Custos Totais	68
Tabela 18 – Custo incremental (IC) na comparação das tecnologias	69
Tabela 19 – Teste de homogeneidade para o estado 1	86
Tabela 20 – Teste de homogeneidade para o estado 2	87
Tabela 21 – revisões sistemáticas	92

Lista de abreviaturas e siglas

ABTO	Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos
ANVISA	agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATB	Antibiótico
CCATES	Centro Colaborador em Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde
CE	Custo-efetividade
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CMV	Citomegalovírus
EM	Expectation Maximization Algorithm
IRA	Insuficiência Renal Aguda
IRC	Insuficiência Renal Crônica
MAR	Dados faltantes aleatoriamente (Missing at Random)
MCAR	Dados faltantes de forma completamente aleatória (missing completely at random)
NMAR	Dados faltantes não aleatoriamente (not missing at random)
pmp	por milhão de população
PF	Preço Fábrica para medicamentos
QALY	Anos de vida ajustados à qualidade
SIGTAP	Sistema de gerenciamento da tabela de procedimento, medicamentos e OPM do SUS
SUS	Sistema Único de Saúde
TX	Transplante

Lista de símbolos

λ	Paciente permanece no estado anterior
ω	Paciente muda de estado
$\in$	Pertence
α	Nível de significância
ϵ	Margem de erro da estimativa

Sumário

1	Introdução	14
1.1	<i>Modelos markovianos e estados de saúde</i>	18
1.2	<i>Análise de sobrevivência</i>	20
1.3	<i>Análise de custo-efetividade</i>	21
1.4	<i>Descrição das tecnologias</i>	23
1.4.1	Valganciclovir	23
1.4.2	Ganciclovir	25
1.5	<i>Justificativa</i>	26
1.6	<i>Proposições</i>	27
1.7	<i>Objetivos e Estrutura do documento</i>	27
2	Materiais e métodos de pesquisa	30
2.1	<i>Coleta e tratamento dos dados</i>	30
2.2	<i>Princípios Gerais ao Lidar com Dados Indisponíveis</i>	31
2.3	<i>Consolidação do Banco de Dados</i>	33
2.3.1	Imputação do banco de dados	34
2.4	<i>Medidas de custo</i>	37
2.5	<i>Medidas de efetividade</i>	40
2.6	<i>O modelo proposto para as simulações</i>	41
2.6.1	Caracterização dos estados de saúde	42
2.6.2	A matriz de transição	44
2.7	<i>Métodos para análise de sobrevivência</i>	46
2.7.1	Estimador de Kaplan-Meier e teste de log- rank	48
2.8	<i>Análise de Custo-Efetividade</i>	50
2.9	<i>Simulações</i>	51
2.9.1	O processo markoviano	51
2.9.2	Microsimulação do processo markoviano	52
3	Resultados	56
3.1	<i>Resultados das simulações</i>	56
3.2	<i>Microsimulações</i>	62

3.3	<i>Análise de sobrevivência</i>	66
3.4	<i>Cálculos de custo-efetividade</i>	67
4	Conclusões e perspectivas	72
	Referências¹	75
	Apêndice A – Estimativa de parâmetros em uma cadeia Markoviana de primeira ordem	80
	Apêndice B – Estimativa por máxima verossimilhança	82
	Apêndice C – Teste de hipóteses para a constância das transições de probabilidade	84
	Apêndice D – Aplicação do teste de hipóteses para homogeneidade	86
	Apêndice E – Funções de sobrevivência	88
	Anexo A – Instrumento para coleta de dados	90
	Anexo B – Parecer do comitê de ética	91
	Anexo C – Revisões sistemáticas	92
	Anexo D – Custos hospitalares	96

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

1 Introdução

Os rins têm como função eliminar toxinas ou elementos derivados do metabolismo como ureia, ácido úrico e creatinina. Também são responsáveis por manter o equilíbrio hídrico do organismo, evitando o aumento da pressão arterial e aparecimento de edemas. Produzem hormônios que participam da formação de glóbulos vermelhos (como eritropoetina), vitamina D e promovem a liberação de renina, que trabalha na regulação da pressão arterial.

Existem dois tipos básicos de insuficiência renal: aguda e crônica. A insuficiência renal aguda (IRA) ocorre quando um indivíduo perde sua função renal subitamente, provocando acúmulo de substâncias como ureia e creatinina, acompanhada eventualmente da diminuição da diurese. Nestes casos pode haver boa evolução do paciente não sendo necessário o transplante, pois o quadro é revertido com medicamentos e outras intervenções como mudanças de hábitos alimentares que auxiliam na recuperação. Quando a insuficiência renal é crônica (IRC), os rins perdem sua função lentamente, podendo ser assintomática nos estágios iniciais. Tal perda de função pode levar meses e sua ação pode ser tão lenta a ponto de o paciente não se queixar mesmo até que seu rim tenha um décimo de sua função normal (GARCIA; PESTANA; IANHEZ, 2006).

Há duas formas de se tratar a IRC: Por diálise (que pode ser subdividida em hemodiálise ou peritoneal), ou transplante renal. Na hemodiálise as funções renais são realizadas por uma máquina extracorpórea que libera o organismo de substâncias tóxicas. Na diálise peritoneal utiliza-se a membrana peritoneal, que atua como um filtro do sangue, removendo o excesso de água e as toxinas do corpo (GARCIA; PESTANA; IANHEZ, 2006). A alternativa é o transplante renal, que é melhor em termos de sobrevida e qualidade de vida para pacientes com IRC, em que substitui-se o rim doente por um saudável proveniente de um doador vivo ou falecido (GONÇALVES et al., 1999).

Segundo a associação brasileira de transplantes de órgãos (ABTO), em dezembro de 2016 havia 21.264 pacientes em lista de espera para o transplante renal no Brasil, correspondendo a 104 por milhão de população (pmp). Desses, quase 15000 encontram-se em 3 estados (que detêm 36,6% da população - SP, MG e PR), mas englobam 71,4% dos pacientes do país, enquanto que, em todos os estados da Região Norte, a lista é inferior a 35 pmp. No ano de 2015 ingressaram em lista de espera 13.078 pacientes (64 pmp),

ficando em torno de 70 – 85% do esperado (50 – 60% dos ingressos em diálise) e houve baixa mortalidade em lista com 4,7% dos pacientes, taxa menor que a esperada de cerca de 6 – 8% (ÓRGÃOS et al., 2016).

As despesas envolvidas no transplante são altas, mas justificáveis em comparação à diálise. Segundo Silva et al. (2016), no longo prazo os custos médicos diretos acumulados das terapias renais substitutivas são superiores aos do transplante renal, que tem seu investimento compensado em um período inferior a três anos. Para potencializar esta vantagem deve-se avaliar a importância da introdução de novos medicamentos de manutenção do órgão no pós-transplante, evidenciada por Alvares (2011), dado o papel social do Sistema único de saúde brasileiro (SUS) ao arcar quase em sua integralidade com o tratamento. Em razão disso, a lógica de incorporação de novos fármacos, aliada a maiores gastos diante dos recursos finitos, vem sendo objeto de discussão dentro do Ministério da Saúde. Por tecnologias definimos procedimentos novos, utilização de novos equipamentos em saúde ou, como no caso abordado, a incorporação de novos medicamentos usados em profilaxia. Conclui-se que, dada a complexidade que envolve a doação de órgãos, seus custos, o envolvimento de profissionais capacitados nos procedimentos necessários para o transplante, bem como o impacto que pode causar tanto na qualidade de vida dos pacientes quanto na gestão de recursos em saúde, evitar intercorrências que possam causar a perda de um enxerto no período pós-transplante é fundamental.

A infecção pelo citomegalovírus (CMV) é uma das principais complicações que podem aparecer nesse período. É classificada como primoinfecção quando a transmissão ocorre por meio do enxerto, ou reativação, quando o receptor é soropositivo, ou seja, foi previamente infectado. Como todo vírus herpético, o CMV pode apresentar um longo período de latência mesmo depois do desaparecimento da infecção, é o patógeno mais comum encontrado em transplantados e a maior causa de morte entre receptores no primeiro ano pós-transplante (FISHMAN; RUBIN, 1998). A incidência de CMV na população transplantada varia de 30 % a 50 % de acordo com Hodson et al. (2013), mas outros como Azevedo et al. (2015) ou McKeen et al. (2015) sugerem que essa variação pode ser maior, a partir de 60%, chegando a índices de 100% dependendo da faixa etária.

Receptores de órgãos soropositivos ($R+$) são os que têm o fator de proteção mais alto contra infecção por CMV pós-transplante. Os pacientes que apresentam maior fator de risco de infecção são os soronegativos ($R-$), caso recebam um órgão cujo doador é soropositivo ($D+$), ou aqueles que estão sujeitos a uma forte imunossupressão devida ao

transplante (TAMINATO et al., 2015). Uma das estratégias de redução de risco de doença deve ser escolhida após o transplante nos pacientes de alto risco: tratamento preemptivo ou profilaxia. No entanto, há casos em que a profilaxia poderia ser adotada de maneira universal, como para coortes em que os pacientes são crianças.

Na infecção pelo CMV há evidências de replicação viral na ausência de sintomas, o que a difere da latência porque, nesta, não há tal evidência. A doença por CMV pode se manifestar de uma forma não específica com sintomas como febre, mononucleose, leucopenia (diminuição dos leucócitos), trombocitopenia (redução de plaquetas) ou uma grande variação de síndromes clínicas como pneumotite, hepatite, encefalite e doença gastrointestinal. CMV ainda pode causar a morte em receptores de órgãos por efeitos indiretos de sua condição imunológica, complicações como a rejeição do órgão, infecções oportunistas e outras (HODSON et al., 2013). Os efeitos da infecção pelo CMV podem ser classificados em diretos, quando ocorre infecção ou doença, ou indiretos, no caso do aumento no risco de infecções secundárias, como pneumocistose e outros herpes-vírus; e aumento no risco de rejeição aguda e de disfunção crônica do enxerto (KOTTON; FISHMAN, 2005). Um esquema simplificado é proposto na Figura 1.

Figura 1 – Espectro da infecção por CMV

Descrição simplificada da infecção por CMV em pacientes transplantados renais, adaptado de Requião-Moura, Matos e Pacheco-Silva (2015)

Existem na literatura diversos trabalhos que compararam a eficácia entre valganciclovir e ganciclovir em diversas situações. Avery (2007) afirma que as tecnologias são equivalentes em termos de eficácia, mas com ressalvas. Outro estudo conduzido por McKeen

et al. (2015) corrobora a ideia que a adoção de profilaxia por ganciclovir ou Valganciclovir na forma oral diminuem consideravelmente os riscos de infecção e doença por CMV, no entanto, também constataram similaridade em termos de suas eficácias. Metanálises como as feitas por Vaziri et al. (2014) ou Small, Lau e Snyderman (2006) vão no mesmo sentido, indicando que a profilaxia é uma solução adequada aos transplantados.

Evidências disponíveis sobre a eficácia do uso de valganciclovir no transplante de órgãos sólidos foram analisadas por Kalil et al. (2009) e não foram caracterizadas vantagens sobre outras terapias padrão, dentre elas o uso de ganciclovir, e ainda apresentou risco significativamente elevado de neutropenia, doença do tecido invadido pelo CMV e doença tardia pelo CMV.

Por outro lado, Paya et al. (2004) fornecem mais elementos para a comparação entre os dois medicamentos, medindo a eficácia especificamente para o transplante de rim em comparação a outros órgãos e expondo dados mais claros no que tange à comparação entre eles. Indicam que há uma relação estatisticamente significante entre órgão e tipo de tratamento, com a incidência de doença por CMV em transplante renal de 6% com valganciclovir e 23% com ganciclovir.

Deve-se diferenciar eficácia de eficiência. Por eficácia considera-se o efeito de um tratamento de maneira controlada, onde a resposta a esse tratamento pode ser medida especificamente. Efetividade é a medida que esse tratamento tem quando administrado em uma população, com variáveis que podem afetar sua eficácia. Com outras palavras, Vianna, Caetano e Ugá (2009) explicam que “Eficácia é a medida do resultado da aplicação de uma intervenção em situações em que todas as condições são controladas para maximizar o efeito do agente (condições “laboratoriais” ou “ideais”). Já efetividade é a medida do resultado da aplicação de uma intervenção em situações usuais, não controladas (da prática habitual ou da “vida real”)”. Além disso, são fatores de diferenciação entre os dois termos os seguintes itens :

- acurácia do diagnóstico ou rastreamento;
- aderência dos pacientes às intervenções propostas;
- habilidade dos profissionais de saúde e sua adesão aos protocolos de uso da intervenção;
- diferenças na gestão dos serviços (que afetam, por exemplo, o tempo de permanência das internações);

- diferenças de resposta de subgrupos em decorrência da presença de co-morbidades e/ou do uso de terapêuticas concomitantes;
- uso de dados de curto prazo extrapolados para resultados de longo prazo;
- uso de medidas de resultados intermediários como preditivas de resultados finalísticos.

Quanto a outra justificativa no uso de modelagem, nas diretrizes do SUS-CONITEC (2013) consta: “o modelo deve incorporar todas as condições importantes e com impacto potencial nas intervenções consideradas. Ele deve também ser flexível para se adaptar aos elementos característicos de cada esfera de atuação na área da saúde. A estrutura do modelo deve especificar as condições de tratamento, associadas com os eventos clínicos e suas relações causais, e capturar o impacto relevante das estratégias de intervenção em saúde analisadas. A confiabilidade do modelo deve ser objeto de validação interna e externa, e o processo de validação deve ser documentado e disponibilizado para verificação. Todas as limitações dos modelos utilizados devem ser reportadas e análises de sensibilidade devem ser realizadas para se testarem as incertezas sobre a estrutura do modelo proposto”. Aspectos que serão contemplados a partir das seções a seguir.

1.1 Modelos markovianos e estados de saúde

Proposto no início do século XX pelo matemático A. A. Markov, modelos markovianos consideram o processo em que toda a informação passada está contida apenas na informação observada no momento, de forma que o próximo resultado do experimento dependa apenas do valor atual.

Em problemas de tomada de decisão cujos riscos são constantes no tempo e nos quais os momentos em que se tomam as decisões são fundamentais, esses modelos são particularmente úteis. Tais tipos de problema são largamente encontrados em economia da saúde como por exemplos em Ryan et al. (2008) e Chancellor et al. (1997).

No modelo proposto é assumido que o paciente pode acessar somente um número finito de estados de saúde, chamados estados de Markov. Todos os eventos de interesse são modelados em termos de transições de um estado para outro. As transições podem ocorrer em intervalos fixos de tempo, chamados ciclos (alguns autores preferem a palavra passos), sendo assim as variáveis são discretas. Comumente usa-se um diagrama de transições de

estado para tais representações para ilustrar os estados acessíveis, detalhes sobre esse ponto serão discutidos na seção 2.6.

Os estados e suas transições podem ser representados como na Figura 4. Quando o indivíduo permanece no mesmo estado entre dois ciclos forma-se uma espécie de referência circular. Ainda há um estado do qual não é possível retornar uma vez acessado, chamado absorvente (no modelo, o paciente que faleceu ao longo do processo).

A duração dos ciclos é escolhida de forma a ter um significado clínico. Caso o objeto de estudo ocorra ao longo de toda a vida de um paciente, e com eventos relativamente raros, o pesquisador pode optar por ciclos anuais ou até mesmo mais espaçados. Caso o estudo seja conduzido por um período mais curto e os eventos ocorrem de maneira mais constante, opta-se por períodos menores. Como o horizonte temporal neste estudo é de um ano e os exames foram coletados todos os meses por seis meses, o intervalo mensal foi escolhido para os ciclos.

O modelo markoviano pode ser utilizado para avaliar os custos de uma terapia. Caso a única variável de interesse fosse o tempo que o paciente passa em cada ciclo durante o processo, teria-se para cada indivíduo uma função utilidade, $f(u)$, na forma

$$f(u) = \sum_s^n t_s, \quad (1)$$

onde t_s é o tempo que o paciente ficou no estado s durante os n ciclos. No entanto, outras informações podem ser processadas, como o custo da terapia associado a cada estado, gerando uma nova função utilidade, $\tilde{f}(u)$:

$$\tilde{f}(u) = \sum_s^n t_s \times c_s. \quad (2)$$

Beck, Kassirer e Pauker (1982) descreveram o uso de cadeias de Markov na determinação de prognósticos em aplicações médicas. Desde então é crescente o número de publicações em que o uso de modelos de Markov são utilizados para tomadas de decisão. Bons exemplos são Chancellor et al. (1997) que compara duas tecnologias para a terapia em infecções por HIV, e também Ryan et al. (2008) que calcula a custo-efetividade de uma profilaxia em crianças infectadas por HIV.

Uma introdução ao tema é feita por Briggs e Sculpher (1998) onde a descrição dos métodos, construção das matrizes de transição e formas de utilização de modelos markovianos em avaliação econômica é bem clara. Outra referência é dada por Sonnenberg e Beck (1993), ao comparar diferentes maneiras de desenvolver o modelo markoviano com

simulações de coorte, matricial, ou por método de Monte Carlo, ilustrando cada uma com exemplos específicos.

Os argumentos apresentados comprovam a utilidade dos modelos markovianos para comparação de tecnologias em saúde, objeto deste estudo, que aliados a outras análises como de sobrevivência e custo-efetividade constroem um conjunto de elementos robusto para a tomada de decisão.

1.2 Análise de sobrevivência

Análise de sobrevivência é uma classe de procedimentos estatísticos para se estimar taxas de sobrevivência e inferir efeitos de tratamentos, prognósticos e outros eventos que levem em conta o tempo. Tais eventos podem ser morte, internações, doenças, acidentes de trânsito ou qualquer variável que possa ser medida em dias, meses, anos e assim por diante. Nesta proposta será utilizado o tempo decorrido até que uma intercorrência, ou infecção por CMV, ocorra na mesma escala escolhida para o processo markoviano, ou seja, no intervalo de um mês.

Há especial relevância neste tipo de análise quando o intervalo entre a exposição a uma intervenção e um evento têm interesse clínico, como o caso de um transplante e uma infecção relacionada ao procedimento. Metodologicamente é interessante sua utilização pois pode-se tratar de indivíduos que, por algum motivo, tenham deixado de seguir o tratamento ou o estudo. Quando o período estudado termina talvez não se saiba se o paciente está vivo ou morto, ou se teve algum evento de interesse durante o intervalo, mas sabe-se que no começo do estudo esse dado estava disponível, bem como da última vez em que o dado é coletado.

Esses métodos contemplam tanto dados disponíveis quanto censurados. A variável dependente é composta de duas partes: o tempo em o que evento ocorreu e o seu status. A partir dessas informações estimam-se algumas funções dependentes do tempo, entre elas as de risco e de sobrevivência. A função de sobrevivência dá a probabilidade que um evento de interesse ocorra até aquele momento, enquanto pela função de risco é avaliada qual a probabilidade, por intervalo de tempo, que algum evento ocorra uma vez que o indivíduo não o tenha experimentado até o presente. As duas funções serão discutidas em detalhes na seção 2.7.

A descrição de um evento de interesse relacionado a outras variáveis como idade, sexo, peso, etc é outra função disponível. Avaliar as diferenças entre as duas terapêuticas em questão e determinar se são estatisticamente significantes será o fim da análise de sobrevivência neste trabalho. Para tal será utilizado um método não paramétrico e popular conhecido como Kaplan-Meier para traçar curvas de probabilidades ao longo do tempo.

Para testar tais diferenças existem muitos métodos disponíveis, incluindo o de log-rank. É um tipo de teste χ^2 bastante usado em prática, e como método de comparação entre curvas geradas pelo Kaplan-Meier para diferentes subgrupos, o que justifica sua escolha para este trabalho.

1.3 Análise de custo-efetividade

Quando uma intervenção nova é clinicamente superior e menos custosa é considerada uma estratégia dominante, o que raramente ocorre. No caso oposto, quando a intervenção é inferior e também mais cara, é chamado de estratégia dominada. De fato, nos casos de interesse a nova tecnologia é mais cara e a estimativa de valor deve ser baseada em termos de taxa de custo efetividade.

Estudos que têm como foco estabelecer a estratégia mais econômica entre aquelas consideradas clinicamente equivalentes são chamados estudos de custo-minimização. No entanto, tais estudos consideram que a equivalência clínica existe, algo muito difícil de se comprovar e bastante controverso (WARE; ANTMAN, 1997). Por outro lado, estudos de custo efetividade (CE) calculam custos incrementais em unidades monetárias, comparando com medidas de desfecho clínico tais como anos de vida obtidos a mais em termos da adoção da nova tecnologia ou sua efetividade em termos de intercorrências evitadas, como internações ou óbitos.

Em estudos de CE considera-se a perspectiva da análise, ou seja, o ponto de vista de quem vai aplicar ou determinar qual método deve ser adotado. A maioria dos sistemas de saúde, públicos ou privados, têm uma estrutura complexa que dá conta dos sistemas de pagamento, fornecimento, cuidados com o paciente e outros aspectos. Diferentes gestores, de acordo com suas próprias motivações como maximizar lucros, ganhos de qualidade de vida, anos de vida, diminuição de custos ou qualquer outro incentivo, terão visões diferentes sobre qual política de investimentos deve ser adotada.

Do ponto de vista do paciente, pode-se considerar que maximizar os benefícios em saúde é seu objetivo principal. Se ele tiver participação em um sistema privado, no caso do Brasil os seguros de saúde, custos são contemplados mensalmente e logo essa parte seria desconsiderada. No entanto, para o gestor da seguradora é interessante que ele atenda seus clientes (os pacientes) de modo a não perder sua carteira de beneficiários mas que de alguma forma o crescimento dos gastos seja o menor possível.

Um dos principais parceiros tanto de pacientes quanto de seguradoras são os hospitais. Sob sua perspectiva o objetivo é maximizar a margem (lucro), sendo assim os gastos com insumos e tecnologias devem ser cuidadosamente calculados e racionalizados, evitando o desperdício e entregando um atendimento de saúde adequado a cada situação. Por fim, temos o sistema público de saúde (no Brasil, o SUS), cujo foco é maximizar os benefícios em saúde com impactos para a sociedade, porém com orçamento limitado, o que justificaria a racionalização do uso de recursos de forma a atender a maior quantidade de pessoas da melhor forma possível.

Em qualquer dos casos citados, análises que deem condições ao gestor se apoiar em dados concretos têm seu valor. A partir de alguma estratégia de referência ocupando o centro do gráfico, traçam-se os custos e benefícios incrementais da estratégia alternativa como na Figura 2.

Figura 2 – Plano de Custo - Efetividade

A área acima da linha horizontal representa aumento nos custos e à direita da linha vertical, aumento na efetividade. Adaptado de Cohen e Reynolds (2008).

Quando uma nova tecnologia apresenta redução nos custos com alguma redução de efetividade ou aumento de efetividade com aumento de custos, situa-se em uma região de *trade off*, onde deve-se calcular a taxa de CE para julgar as relações entre custos e benefícios.

1.4 Descrição das tecnologias

1.4.1 Valganciclovir

Valganciclovir é um L-valil éster (pró-fármaco) de ganciclovir o qual, após administração oral, é rapidamente convertido pelas esterases intestinais e hepáticas em ganciclovir. Este é um análogo sintético do nucleosídeo 2'- desoxiguanosina, o qual inibe a replicação dos herpesvirus. Os vírus humanos sensíveis incluem o CMV, os vírus herpes simples e herpes humano, os vírus Epstein-Barr, varicela-zóster e da hepatite B (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A atividade virustática do valganciclovir decorre da inibição da síntese de ácidos nucleicos virais. Nas células infectadas pelo CMV, o ganciclovir é inicialmente metabolizado pela quinase da proteína viral e, como essa reação é muito dependente da quinase viral, ela ocorre preferencialmente nas células infectadas por vírus. Desta forma, o valganciclovir, por inibição competitiva, bloqueia a síntese de DNA viral, impedindo a replicação do vírus. A biodisponibilidade absoluta de ganciclovir, a partir do valganciclovir, é de aproximadamente 60% (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Aprovado em 2001 pela Food and Drug Administration (FDA), o valganciclovir possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob a forma de comprimidos revestidos de 450mg. É indicado para o tratamento de retinite em pacientes portadores do HIV/Aids e para a prevenção da doença por CMV em pacientes transplantados de rim, coração e pâncreas. Conforme o registro do produto, a segurança e a eficácia do valganciclovir não estão definidas para a prevenção da doença pelo CMV em pacientes que realizaram transplantes de outros órgãos sólidos, incluindo fígado e transplantes em pacientes pediátricos abaixo de quatro anos.

A dose recomendada para a profilaxia da doença pelo CMV, em pacientes pós transplante de rim, coração e pâncreas é de 900mg por dia, via oral. Deve ser administrado com alimentos, para aumentar sua biodisponibilidade. A principal via de eliminação é

a excreção renal. A diminuição da função renal resulta em decréscimo na depuração do fármaco, com consequente aumento do tempo de meia-vida. Desta forma, é necessário realizar o ajuste de dose de acordo com a depuração de creatinina, não sendo recomendado o seu uso em pacientes em hemodiálise (Clarence de Creatinina ≤ 10 mL/min), pela impossibilidade de ajuste de dose (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A resistência viral pode surgir depois de administração crônica de valganciclovir por seleção de mutações, tanto no gene da quinase viral (UL97), responsável pela metabolização do fármaco, como no gene da polimerase viral (UL54). Vírus com mutações no gene UL97 são resistentes ao valganciclovir e ganciclovir, enquanto vírus com mutações no gene UL54 podem apresentar resistência cruzada a outros antivirais com mecanismo de ação semelhante (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; LOWANCE et al., 1999).

Os principais eventos adversos relacionados ao uso do valganciclovir em receptores de transplante de órgão sólido são leucopenia, neutropenia, diarreia, náusea, anemia, trombocitopenia, pancitopenia severas, depressão da medula óssea e anemia aplástica. A terapia não deve ser iniciada se a contagem absoluta de neutrófilos for inferior a 500 células/ μ L, se a contagem de plaquetas for inferior a 25.000/ μ L ou se a hemoglobina for inferior a 8g/dL. Recomenda-se que a contagem de sangue total e de plaquetas seja monitorada durante a terapia. Em pacientes com leucopenia, neutropenia, anemia e/ou trombocitopenia severas, recomenda-se que seja considerado o tratamento com fator de crescimento hematopoiético e/ou a interrupção do tratamento com valganciclovir (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; ÓRGÃOS et al.,).

Estudos em animais demonstraram potencial mutagênico, teratogênico, espermatogênico e carcinogênico do valganciclovir. Os pacientes do sexo masculino devem ser orientados a utilizar um método anticoncepcional de barreira durante o tratamento e por pelo menos 90 dias após o término deste. A segurança de valganciclovir para uso em humanos durante a gravidez não foi estabelecida. Desta forma, as mulheres em idade fértil devem ser orientadas a utilizar métodos de contracepção eficazes durante o tratamento e o uso do medicamento deve ser evitado por mulheres grávidas, a menos que os benefícios para a mãe justifiquem os riscos potenciais ao feto (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012) .

1.4.2 Ganciclovir

O ganciclovir possui atividade inibidora contra todos os herpesvírus, sendo especialmente ativo contra o CMV. Ele bloqueia a síntese de DNA viral, impedindo a replicação do vírus. A resistência ao fármaco pode ocorrer por dois mecanismos principais: diminuição da fosforilação intracelular do fármaco ou mutação da DNA polimerase viral. A biodisponibilidade oral do ganciclovir é de 6 a 9%. Mais de 90% do fármaco é eliminado por excreção renal, sem formação de metabólitos. Desta forma, pessoas com insuficiência renal devem ter a dose ajustada (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; HODSON et al., 2013).

Em decorrência da baixa biodisponibilidade oral, o ganciclovir é comercializado sob a forma de pó liofilizado para infusão endovenosa, na concentração de 1mg/mL . É indicado na prevenção e no tratamento de infecções por CMV em pacientes imunodeprimidos, para a prevenção da doença por CMV em pacientes receptores de transplante, inclusive de fígado (GANE et al., 1997), sendo o fármaco de escolha para o tratamento de doença estabelecida em qualquer forma (invasiva ou síndrome por CMV). A dose de ataque é de 5mg/Kg por 12 horas, durante 14 dias, seguida de dose de manutenção de 5mg/Kg/dia até 120 dias após o transplante (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; HODSON et al., 2013).

Dentre os principais efeitos adversos destacam-se mielotoxicidade (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia); hepatotoxicidade; nefrotoxicidade; alterações do SNC (cefaleia, alterações comportamentais, convulsões); febre; náuseas, vômitos; eosinofilia e flebite. Em decorrência de seu efeito carcinogênico para os profissionais, o preparo do ganciclovir intravenoso deve ser realizado em capelas com fluxo laminar. A administração oral do ganciclovir causa menos neutropenia que a endovenosa. Porém, atualmente o medicamento é comercializado apenas na forma de pó liofilizado estéril (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Quando há suspeita da resistência ao ganciclovir, a genotipagem deve ser solicitada. Na impossibilidade de realizar genotipagem, a suspeita de resistência se faz pela detecção de IgG e IgM anti-CMV no soro ou pela detecção do DNA viral por técnica genética (PCR), na vigência de terapia com ganciclovir em dose adequada. O fármaco de escolha nos casos de resistência é o foscarnet. Este é um análogo do pirofosfato, que inibe a síntese

de ácidos nucleicos nos herpesvirus. Em decorrência da baixa biodisponibilidade oral, é administrado na dose de $180mg/dia$, intravenosa. Atualmente, este fármaco possui registro no FDA para o tratamento de retinite por CMV em portadores do HIV/Aids e para o tratamento de infecções, em pacientes imunocomprometidos por HSV, resistentes ao aciclovir. Não possui registro ativo na ANVISA (ANVISA, 2014; FOOD; (FDA),).

1.5 *Justificativa*

Alocar recursos para serviços e tecnologias de saúde é um problema enfrentado tanto por gestores privados quanto públicos, bem como indivíduos, famílias e sociedades de classe. Nações encontram dificuldades para priorizar os gastos em seus sistemas de saúde. Em países como os Estados Unidos o crescimento dessas despesas é maior do que o crescimento da economia em geral, pelo menos nas últimas décadas. Enquanto há concordância que esse esquema seja insustentável no longo prazo para qualquer país, e que no presente já esteja produzindo problemas econômicos e sociais, medidas para a redução dos gastos em saúde têm-se provado de difícil aplicação (COHEN; REYNOLDS, 2008).

A percepção de que um dos grandes impactos no crescimento acelerado em saúde pode ser atribuído às novas tecnologias tem levado a uma necessidade de melhorar as estratégias clínicas à medida em que são incorporadas ao sistema. Em outras palavras, é cada vez mais relevante que as medidas de benefícios de procedimentos, medicamentos e instrumentação sejam bem executadas em relação aos seus custos. As análises de custo-efetividade, quando feitas, lançando mão de todos os instrumentos ao seu alcance, dentre eles a simulação e modelagem computacional, têm por objetivo avaliar essas questões para o auxílio na tomada de decisões médicas e políticas de saúde.

Uma maneira de diminuir os custos e, por consequência, aumentar a quantidade de pacientes atendidos, é encurtar o tempo que o transplantado passa no hospital, bem como evitar que esse paciente perca o órgão, para isso o uso de tratamento profilático com antivirais como ganciclovir ou valganciclovir tem se mostrado eficaz, reduzindo a risco de infecção por CMV, mortalidade devida ao CMV, e também a diminuição de prevalência de herpes simples, herpes zoster, bem como infecções bacterianas e virais. Os benefícios pelo uso tanto de ganciclovir como de valganciclovir parecem ocorrer tanto em receptores soropositivos como negativos que porventura recebam um órgão infectado.

1.6 Proposições

As diferenças entre os dois antivirais, ganciclovir e valganciclovir, devem ser levadas em conta caso a relação entre custo e benefício das diferentes profilaxias sejam discrepantes o suficiente a ponto de uma delas ser adotada em detrimento da outra. Propõe-se investigar as duas situações em que essas profilaxias são adotadas. A hipótese é que a modelagem computacional utilizando cadeias de Markov será importante para ilustrar diferentes cenários, principalmente ao estudarmos coortes de diferentes tamanhos, e responder a seguinte pergunta:

É possível avaliar a custo-efetividade do valganciclovir frente ao ganciclovir para prevenção da doença por citomegalovírus em receptores de órgão sólido utilizando cadeias de Markov com modelagem computacional?

1.7 Objetivos e Estrutura do documento

O objetivo geral consiste em modelar e avaliar duas tecnologias em saúde, uma padrão (Ganciclovir) e outra que pode substituí-la (Valganciclovir), para fornecer informações de custo-efetividade para a comparação entre elas em pacientes transplantados renais, de acordo com o esquema descrito na Figura 3

Figura 3 – Esquema utilizado na abordagem do problema

Esquema de abordagem do problema. Os dados coletados precisam ser tratados e a imputação dos dados faltantes é processada para a construção da matriz de transição. Os resultados obtidos na análise de Markov são utilizados para o métodos de Kaplan-Meier e , associados aos custos para cada tratamento, é feita a análise de custo-efetividade. Rogério Pereira, 2017.

Nesse contexto, o trabalho pode ser distribuído em alguns objetivos específicos:

1. Revisar a literatura sobre a efetividade do valganciclovir e do ganciclovir como forma de profilaxia em pacientes renais transplantados e seus impactos na infecção por CMV;
2. Avaliar os estados de saúde relacionados aos pacientes infectados pelo CMV pós-transplante;
3. Construir um modelo computacional que capture de maneira satisfatória os desfechos clínicos e custos de cada terapia adotada;
4. Estimar os custos no uso dos dois medicamentos analisados em pacientes transplantados, levando em conta o tempo de utilização de cada um;
5. Calcular a razão entre custo-efetividade das alternativas terapêuticas;

Discutem-se as tecnologias a serem comparadas no capítulo 2, especificamente em 1.4.1 e 1.4.2. No mesmo capítulo serão avaliados os princípios para lidar com dados indisponíveis e como consolidar o banco de dados (2.2 e 2.3), que se mostraram indispensáveis

para a estimativa dos parâmetros na construção do modelo, cujos métodos são descritos em detalhes nos Apêndices A, B e C. A próxima etapa foi avaliar estatisticamente se os medicamentos são de fato diferentes com o auxílio da análise de sobrevivência (2.7). No capítulo 2.9 são feitas modelagens de coorte e microsimulações (2.9.1 e 2.9.2), cujos resultados serão utilizados no capítulo 3 para a análise de custo-efetividade (2.8). Por fim, serão discutidos os resultados e as possíveis perspectivas no capítulo 4.

2 Materiais e métodos de pesquisa

2.1 Coleta e tratamento dos dados

Segundo a ABTO, em 2014 foram realizados 5600 transplantes renais dos quais 2100 se deram no estado de São Paulo. Neste estudo foram coletados dados de 96 pacientes transplantados renais no Hospital do Rim em São Paulo nesse mesmo ano. Não foi adotada nenhuma profilaxia nesses casos. Todos são adultos, e 59 do sexo masculino. 83 desses registros continham a idade do paciente, cuja média foi de 45 anos. Do total de transplantados, 64 continham registros sobre sua exposição prévia ao CMV, dos quais 54 foram testados $R+$.

Para este trabalho, a amostra é considerada não probabilística, dado que não foi realizada a seleção aleatória dos elementos da amostra, nem houve algum estudo a priori sobre o desenho amostral. No entanto, é possível saber que a maior parte dos transplantes de Rim são efetuados em São Paulo e ainda, grande parte deles são realizados no Hospital do Rim.

Embora as observações feitas acima limitem o processo de amostragem, é possível estudar o efeito do tamanho da amostra sobre as hipóteses das proporções amostrais, podendo-se verificar se as proporções de indivíduos da amostra testados $R+$ e do universo de transplantados no estado são iguais. De acordo com Chow, Wang e Shao (2007), para o cálculo do tamanho amostra necessária usa-se a fórmula

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 p(1-p)}{\epsilon^2} \quad (3)$$

onde

- n = Número de indivíduos na amostra;
- $z_{\alpha/2}$ = Valor crítico que corresponde ao grau de confiança desejado;
- p = Proporção populacional de indivíduos que pertence à categoria de interesse;
- ϵ = Margem de erro ou erro máximo da estimativa. Identifica a diferença máxima entre a proporção amostral e a populacional (p).

A prevalência de CMV é alta, de acordo com Silva et al. (2016) em torno de 80% dos adultos no estado de São Paulo são $R+$. Utilizando esse número e admitindo um erro $\epsilon = 10\%$, para um intervalo de confiança de 95%, seriam necessários pelo menos 61 pacientes. A amostra de 96 indivíduos é satisfatória.

Informações básicas como viremia, datas de transplante, coletas e internação com os respectivos diagnósticos e tempo de hospitalização foram extraídas de formulários como o modelo apresentado no Anexo A, (as variáveis utilizadas são descritas em 2.3). Os dados foram preenchidos manualmente e transferidos para uma planilha eletrônica, utilizada para uma triagem primária. Dados ilegíveis foram descartados, outros considerados incongruentes (por exemplo, se no campo viremia fosse anotado um valor não numérico) também foram desprezados. A coleta foi feita mês a mês por um intervalo de 6 meses.

Nem todos os dados estão disponíveis, isso ocorre por uma série de fatores, por exemplos: o paciente não continua na pesquisa, o paciente se cura ou morre sem que esses eventos sejam reportados, os dados não são coletados da forma correta, o banco de dados não é completado da maneira adequada, etc. Dessa forma, é necessário o tratamento do banco completando os dados faltantes e os analisando para a construção das matrizes de transição e da análise de sobrevivência, temas que serão discutidos em detalhes na seção 2.3.

No banco de dados construído a partir de dados primários não há profilaxia. Para comparação aos casos do uso tanto de Ganciclovir quanto de Valganciclovir recorreu-se a revisão sistemática como a apresentada em CCATES (2014), anexada na Tabela 21, associada à revisão bibliográfica para que sejam estabelecidos parâmetros para o cálculo das diferentes taxas de sucesso de cada abordagem e seus respectivos custos. Tais custos foram levantados tendo como referência o Sistema Único de Saúde, SUS, pois é através dele que são realizados os transplantes em quase sua totalidade. Isso não inibe um aprofundamento maior em sua estimativa para a iniciativa privada e serve como sugestão para trabalhos futuros.

O tratamento do banco de dados é fundamental para a análise de sobrevivência, que conduz para os testes de log-rank utilizados nas comparações entre as tecnologias.

2.2 Princípios Gerais ao Lidar com Dados Indisponíveis

Quando não têm-se todos os dados à disposição é importante entender o motivo. Estatísticos usam termos como *missing at random*, ou seja, faltantes de maneira aleatória e *not missing at random* para representar diferentes cenários. Os dados faltantes serão *missing at random* se sua indisponibilidade não for relacionada aos valores reais dos dados

perdidos. Por exemplo, casos de acompanhamento médico em que o paciente não preenche um formulário e assim deixa de entregá-lo não interfere na qualidade do tratamento em si. Podemos distinguir entre dados faltantes de forma completamente aleatória (*missing completely at random*, ou MCAR) ou faltantes de maneira aleatória (*missing at random*, ou MAR). No entanto, em nosso contexto não será muito relevante tal distinção. Dados perdidos de maneira aleatória podem não ter relevância caso a análise baseada em dados disponíveis seja suficiente para completar a informação que não se apresenta. Ainda, análises baseadas em dados disponíveis tendem a não ter viés, embora apoiadas em uma amostra menor (ASSUNÇÃO, 2012).

Dados são ditos não disponíveis aleatoriamente (*not missing at random*, ou NMAR) se a causa da perda for relacionada à variável em estudo. Por exemplo, pacientes em estudo sobre depressão ou pacientes que se curam de uma enfermidade tendem a não participar do estudo até o final, assim gerando mais dados perdidos. Tais dados não devem ser ignorados na análise pois serão tipicamente com viés.

Existem algumas formas para o tratamento e análise quando há dados perdidos, entre elas:

1. Análise somente dos dados disponíveis;
2. Imputação de dados indisponíveis com valores substitutos e tratá-los como se tivessem sido observados;
3. Imputação dos dados perdidos tendo em conta que foram substituídos com incerteza;
4. usar modelos estatísticos para completar os dados, assumindo suas relações com os dados disponíveis.

Quando dados são faltantes de forma aleatória a primeira opção é apropriada, sua desvantagem reside em haver poucos dados à disposição. A segunda opção é popular em revisões sistemáticas e comumente usada mas pode conter viés e falha ao fornecer informações, principalmente em casos com intervalos de confiança muito estreitos. Pela natureza dos dados disponíveis e a oportunidade de reconstruir-se o banco a partir deles, a quarta opção foi escolhida.

Higgins e Green (2011) ainda fazem algumas recomendações gerais ao lidar com dados faltantes:

- Contatar os investigadores originais sempre que possível;

- Assumir explicitamente os métodos usados para lidar com dados indisponíveis, ou seja, que critérios foram usados para imputar tais dados;
- Realizar análise de sensibilidade para entender como os resultados se comportam frente a diferentes métodos;
- Apontar os impactos potenciais dos dados faltantes na discussão dos resultados.

que foram seguidas no processo de reconstrução do banco utilizado para a construção do modelo.

2.3 Consolidação do Banco de Dados

Como discutido na última seção, a construção do banco de dados oferece alguns desafios como sua incompletude, possíveis erros de preenchimento, a dificuldade de trabalhar com poucos pacientes e outros. Mesmo assim, não deve haver impedimento em sua utilização e inclusive pode ser oportunidade para o uso e desenvolvimento de técnicas para seu tratamento. As variáveis disponíveis são as seguintes:

- Número de identificação do paciente, ou ID;
- data do transplante;
- data da primeira coleta para viremia;
- profissional responsável pela coleta;
- a data da segunda coleta;
- idade do paciente;
- sexo do paciente;
- diferentes tempos de coleta para exame de CMV após o transplante, a saber: 7 dias, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 e 12 meses;
- data de internação após o transplante, caso tenha ocorrido;
- diagnóstico da internação;
- tempo da internação;
- infecção, se houver;
- Antibiótico, descrito por ATB;
- data do óbito.

Alguns métodos utilizados no tratamento de dados faltantes lidam com a remoção desses dados ou os substituem por alguma técnica de imputação. Assunção (2012) descreve

alternativas ao lidar com esse problema. Ao remover os dados opta-se por construir um modelo apenas com os totalmente disponíveis. Fazendo isso corre-se o risco que os resultados obtidos sejam enviesados caso a amostra não seja representada pelos restantes. Um método popular de imputação consiste em utilizar a média ou alguma outra medida de resumo no lugar do dado faltante. Isso artificialmente modifica a variância da variável e diminui sua relação com outras variáveis.

Existem técnicas mais robustas de imputação como algoritmos de *expectation-maximization* (EM), regressão linear, imputação múltipla, regressão multinomial e outras, dependendo do tipo da variável (contínua ou categórica). Todas elas têm algum erro no processo e devem ser considerados quando os dados forem aplicados na base imputada (YUCEL; HE; ZASLAVSKY, 2008).

Procedimentos usando risco relativo na imputação de dados binários faltantes são descritos por Hedeker, Mermelstein e Demirtas (2007).

2.3.1 Imputação do banco de dados

Embora não se disponha dos dados em sua totalidade, os disponíveis dão informações suficientes para reconstruir o banco de maneira satisfatória e assim extrair mais informações na elaboração da matriz de transição.

Uma das informações colhidas na pesquisa é a determinação do paciente ter sido testado positivo para a viremia por CMV. Aqui não é relevante o valor, basta apenas observar se o paciente está ou não infectado, portanto define-se de uma variável aleatória binária, Y , que assume valores para os dois estados de saúde de cada paciente avaliado nesta etapa:

$$Y = \begin{cases} 0 & \text{Livre} \\ 1 & \text{Infectado.} \end{cases} \quad (4)$$

Y assume os valores 1 ou zero com probabilidades p e $1 - p$ respectivamente; n é o número de observações da amostra, e X a variável que conta o número de vezes que

o atributo de interesse aparece na amostra (no caso, o número de pacientes infectados), então X tem distribuição binomial com parâmetros p e n , que se representa como

$$P\{X = x\} = \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x} \quad (5)$$

Os pontos da amostragem correspondem a 7 dias após TX, 1 mês, 2 meses, etc. Para cada par de pontos sucessivos, p é a probabilidade de um indivíduo permanecer no mesmo estado que o anterior (tal condição será chamada λ), e $1-p = q$ a complementar, ou seja, o indivíduo muda de estado (condição descrita pela letra grega ω). Obtém-se o estimador de máxima verossimilhança para a probabilidade $p = \hat{p}$ a partir do número de indivíduos que permanecem na mesma condição:

$$L(p) = \binom{\lambda + \omega}{\lambda} p^\lambda (1-p)^\omega \quad (6)$$

basta derivarmos o logaritmo desta função e maximizá-la

$$\hat{p} = \frac{d}{dp} [\lambda \ln(p) + \omega \ln(1-p)] = \frac{\lambda}{p} - \frac{\omega}{1-p} = 0 \quad (7)$$

que nos leva ao resultado conhecido $\hat{p} = \lambda/(\lambda + \omega)$. Desta forma a probabilidade de um indivíduo cujo dado esteja indisponível se encontrar infectado é função do estado virêmico que se encontra no ciclo imediatamente anterior. O próximo passo é calcular os riscos relativos para cada evento. O paciente no ciclo $t-1$ pode estar no estado Livre ou Infectado e pode ou não mudar de estado no passo t , como diagramado na Tabela 1:

Tabela 1 – Risco Relativo

condição	Estado ($t-1$)	Estado (t)	$\hat{p}$
λ	0	0	$\hat{p}_\lambda$
ω	0	1	$\hat{p}_\omega$

Quando o paciente não muda de estado entre ciclos consecutivos, considera-se λ e, no caso oposto, ω . O Risco relativo entre as duas condições é dado pela equação 8. Rogério Pereira, 2017.

Os riscos relativos são definidos como:

$$RR = \frac{\hat{p}_\omega}{\hat{p}_\lambda}, \quad (8)$$

Após a análise dos dados foram obtidos os seguintes resultados para risco relativo a partir da Tabela 1, quando o paciente encontra-se livre de infecção em $t-1$:

Tabela 2 – Probabilidades para pacientes livre de infecção

condições	intervalos				
	1	2	3	4	5
λ	0,6780	0,8333	0,5000	0,8000	0,5000
ω	0,3220	0,1667	0,5000	0,2000	0,5000

a partir do estado livre de infecção, são calculadas as chances de o paciente continuar no mesmo ciclo (λ) ou mudar para infectado (ω). Rogério Pereira, 2017.

Procedendo da mesma forma mas agora partindo dos casos em que o paciente está infectado em $t - 1$, temos:

Tabela 3 – Probabilidades para pacientes infectados

condições	intervalos				
	1	2	3	4	5
λ	1,000	0,8387	0,8571	0,7647	0,7143
ω	0	0,1613	0,1429	0,2353	0,2857

com os mesmos critérios da Tabela 2 calculam-se as probabilidades de λ e ω , mas partindo do estado infectado. Rogério Pereira, 2017.

Agora utilizam-se os resultados obtidos das tabelas 2 e 3 e aplica-se a relação descrita na equação 8, então calculam-se os riscos relativos para cada intervalo, descritos na Tabela 4.

Tabela 4 – Riscos relativos

Riscos Relativos	intervalos				
	1	2	3	4	5
RR_{livres}	0,4749	0,2000	1,0000	0,2500	1,0000
$RR_{infectados}$	0,0000	0,1923	0,1667	0,3077	0,4000

aplicando a equação 8 aos resultados observados nas tabelas 2 e 3, obtêm-se os riscos relativos para cada intervalo para imputação dos dados faltantes. Rogério Pereira, 2017.

Esta informação será útil para a calibragem do modelo que será usado para gerar a cadeia de números aleatórios, com distribuição uniforme, que abastecerão de informações os filtros para a imputação dos dados faltantes. A ideia por trás dessa técnica consiste em preservar a distribuição dos valores observados aos valores imputados.

O método para calibragem é o seguinte: são gerados vetores de números aleatórios entre 0 e 1 (de distribuição uniforme, citados anteriormente). As probabilidades e riscos relativos são usados como filtros que determinarão se o valor a ser imputado é infectado ou livre.

Como exemplo tome o primeiro intervalo para um paciente livre de infecção. A probabilidade dele continuar nesse estado é 0,6780 (de acordo com os valores da Tabela 2), portanto, para esse paciente continuar no mesmo estado o número γ sorteado deve ser

$$\gamma \leq 0,6780,$$

caso contrário ele muda para o estado infectado. Assim procede-se sucessivamente para todos os valores que precisem de imputação.

São criados m banco de dados para o parâmetro de interesse (o estado do indivíduo em t dado $t - 1$), e levantadas as médias dos conjuntos de valores aleatórios para imputar o estado do indivíduo em t .

A Tabela 5 mostra os primeiros 20 dados com *missings*, e a Tabela 6 o conjunto completado com a estratégia de imputação apresentada, na qual foram imputados os dados utilizando os riscos relativos como parâmetro de filtragem para os números sorteados. A quantidade de viremia não é relevante, apenas a marcação entre infectado ou livre de infecção. Atenção aos dados da coluna "2 meses" onde não havia nenhum registro para o recorte e também para o critério de censura que foi respeitado, de forma a não serem imputados dados uma vez que não exista registro posterior. Para efeito de comparação, observe as duas últimas linhas. Note que são considerados os dados censurados, ou seja, quando não existe mais conhecimento a partir de t para um dado indivíduo considera-se o fim da informação.

O banco de dados complementado melhora a estimativa tanto da matriz de transição para as cadeias de Markov e a matriz para a análise de sobrevivência.

2.4 Medidas de custo

As despesas associadas a uma intervenção médica são um dos elementos determinantes na análise de custo efetividade. Existem muitas formas para sua estimativa e não deve-se perder de vista sob qual perspectiva será feita a análise. No entanto, este trabalho não pretende expor um ponto de vista particular, mas sim avaliar se a modelagem e as simulações que dela derivem são ferramentas úteis para a tomada de decisão. Para isso, os valores apresentados servirão como referência para o cálculo e, por se tratar de uma métrica pública e transparente, os preços coletados do SUS serão utilizados.

Tabela 5 – Dados com *missings*

7 dias pós TX	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses
0	45		2		0
0	0		0	0	0
12			373	0	40
0	0		0		0
	69		0	0	7
0	1		1		
0	0		0		0
0	0		0		0
0	0				2
0	0		258	1	0
0	0				
0	0				
0	188			5	0
0	0				
0	0				
0	0		2	12	0
0	0				
28	6		9		
32	6		9		
0					
0					0

Nesta tabela é apresentado um recorte de 20 pacientes com suas respectivas viremias, como foram coletadas. Rogério Pereira, 2017.

Categorias de custo importantes em estudos de economia da saúde incluem os custos médicos diretos associados a cada procedimento. Custos induzidos ou derivados em cada caso, e também outros custos indiretos como os cuidados dispendidos ao paciente por membros da família. Estes últimos não serão levados em consideração pois contam com certo grau de subjetividade e, para as simulações sugeridas, não terão interferência no resultado.

A medida de custo é monetária, são calculados os preços dos medicamentos e despesas hospitalares necessárias para a profilaxia e eventuais intercorrências pós-transplante. Um resumo dos valores e apresentações de venda dos produtos é mostrado na Tabela 7, cujos preços dos medicamentos estão disponíveis no endereço eletrônico <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Preço Fábrica - PF, é o teto de preço pelo qual um laboratório ou distribuidor de medicamentos pode comercializar no mercado brasileiro um medicamento. Desta maneira, o PF vem a ser o preço máximo permitido

Tabela 6 – Dados imputados

7 dias pós TX	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses
0	45	1	2	1	0
0	0	0	0	0	0
12	1	1	373	0	40
0	0	0	0	1	0
	69	0	0	0	7
0	1	0	1		
0	0	0	0	1	0
0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	2
0	0	1	258	1	0
0	0				
0	0				
0	188	1	0	5	0
0	0				
0	0				
0	0	0	2	12	0
0	0				
28	6	1	9		
32	6	1	9		
0					
0	1	1	1	1	0

Rogério Pereira, 2017.

para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da administração pública:

Tabela 7 – Custos dos Medicamentos

Princípio Ativo	Ganciclovir	Valganciclovir
Produto	Ganciclotrat	Valcyte
Apresentação	Bolsa 500 mg	comprimidos revestidos 450 mg X 60
Tipo de produto	Similar	Novo (Referência)
Preço final(R\$)	142,42	8406,89

fonte: ANVISA.

A partir da posologia recomendada, conforme descrição feita nas seções 1.4.1 e 1.4.2 pode ser calculado o custo de cada uma das profilaxias. O manejo de 90 dias é adotado tal como em (PAYA et al., 2004) a fim de estabelecer-se um critério fixo nas simulações. A Tabela 8 oferece a forma compacta dos valores utilizados:

Tabela 8 – Custo dos medicamentos em profilaxia

Medicamentos	Ganciclovir	Valganciclovir
apresentação	1mg/ml	450mg
preço unitário	R\$ 0,29	R\$ 140,11
dose/dia	(10mg/kg/14dias)+(5mg/kg/76dias)	900mg(2 comprimidos)
dose total (90 dias)	36400 mg	180 comprimidos
custo dos medicamentos	R\$ 10.375,46	R\$ 25.220,67

O custo total dos medicamentos refere-se à dose total multiplicada pelo valor unitário,(ANVISA, 2014).

O custo da hospitalização deve ser acrescentado ao procedimento com Ganciclovir, uma vez que sua administração requer aparato médico e não pode ser feito fora do hospital. De acordo com o Sistema de gerenciamento da tabela de pagamentos do SUS (SIGTAP), o valor diário de hospitalização é de R\$118,05, conforme o anexo D . Assim, para cada caso obtém-se a seguinte composição:

Tabela 9 – Custos totais das profilaxias

Profilaxia	Ganciclovir	Valganciclovir
hospitalização (dias)	90	0
custo medicamento	R\$ 10.375,46	R\$ 25.220,67
custo hospitalização	R\$ 10.624,50	R\$ -
Total	R\$ 20.999,96	R\$ 25.220,67

fonte: SIGTAP. Os custos de hospitalização são associados ao uso de Ganciclovir. Para Valganciclovir os custos são considerados zero pois o paciente não necessita internação.

Além da profilaxia em si, o valor de referência da diária hospitalar será computado aos pacientes que venham a ter alguma intercorrência médica pós-transplante, cujos detalhes serão discutidos na análise de CE, à seção 2.8.

2.5 Medidas de efetividade

Algumas intervenções médicas podem não ampliar consideravelmente a expectativa de vida, mas podem proporcionar aos pacientes uma maior qualidade e produtividade ao evitar que eles tenham que se sujeitar a métodos pouco confortáveis. Aqui, traça-se um paralelo com a opção do transplante renal em detrimento da hemodiálise, quando possível. Nestes casos, estudos de custo-utilidade são recomendáveis, com medidas de efetividade por anos de vida ajustados à qualidade (QALY). No entanto, métodos para medir a utilidade

pelos QALY são um fator complicador. Tais procedimentos têm fundamento em teoria econômica mas dificilmente são aplicados na prática (TORRANCE, 1986; MARK et al., 1995). Métodos alternativos são utilizados em que participantes preenchem formulários escritos previamente de acordo com os estados de saúde estabelecidos em cada contexto. Além disso, muitas vezes os dados necessários para o cálculo dessas variáveis subjetivas sequer estão disponíveis.

Por esses motivos, pela busca de simplificação sem perda de informação relevante, e na tentativa de diminuir o impacto de fatores externos, opta-se por desfecho efetivo aquele em que o paciente não sofre nenhuma internação posterior ao transplante e nem vai a óbito. Em outras palavras, considera-se efetivo o tratamento que manteve o paciente nos estados 1 (Livre) ou 2 (Infectado), contando-se o número de células em que os indivíduos permaneceram nesses estados.

As células, neste contexto, representam os estados de saúde em que o paciente se encontra a cada ciclo, cujos detalhes serão discutidos nos capítulos 2.9 e 3, ilustrados nas Figuras 11 e 12.

2.6 O modelo proposto para as simulações

Conforme o esquema mostrado na seção 1.7 (Figura 3), a análise de Markov é o elo que conecta as simulações às análises de CE e sobrevivência. Para sua execução é proposto um modelo construído a partir dos dados coletados e, em conjunto com taxas de hospitalização, óbito e infecção obtidas da literatura, serão executadas as simulações por cadeias de Markov. Modelos desse tipo são conhecidos como híbridos.

Para a construção dessa cadeia é necessário definir um conjunto de estados, $\{S\} = s_1, s_2, \dots, s_r$, onde $\{S\}$ é representado pelos estados de saúde acessíveis ao paciente, descritos em detalhes na seção 2.6.1.

Cada ciclo (ou passo) tem um significado clínico para manter a coerência do modelo. Em modelos markovianos os eventos são capturados em intervalos regulares, e devem ser feitos ao mesmo tempo. Como a natureza do estudo não permite que seja feito dessa forma, os dados são coletados em instantes diferentes, mas ao manter a regularidade da coleta é possível normalizá-las para esse fim. Os pacientes tiveram seus exames coletados a cada

mês, a maioria ao longo de 6 meses, as simulações têm então seus ciclos ajustados a um intervalo mensal.

Durante a análise dos dados foram comparados mês a mês a evolução dos pacientes segundo o estado de saúde que se encontravam. A frequência que esses eventos ocorrem determinam as probabilidades de mudança de estado. O conjunto dessas mudanças que englobam todos os estados compõem a matriz de transição, cujo processo de construção será discutido na seção 2.6.2. De uma forma geral, tais conjuntos são representados por matrizes do tipo:

$$P = \begin{pmatrix} p_{11} & p_{12} & \cdots & p_{1j} \\ p_{21} & p_{22} & \cdots & p_{2j} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{i1} & p_{i2} & \cdots & p_{ij} \end{pmatrix}, \quad (9)$$

onde p_{ij} representa a probabilidade de um indivíduo qualquer estando na condição i em $(t - 1)$ mude para a condição j em t . No modelo markoviano a suposição intrínseca é que a probabilidade de mudança não dependa dos estágios anteriores a $(t - 1)$.

No caso de um modelo markoviano estacionário homogêneo, pode-se determinar a probabilidade j , um número de n passos adiante, a partir do estado presente i , denotada $p_{ij}^{(n)}$. Em geral, se uma cadeia tem r estados, o cálculo fica

$$p_{ij}^{(n)} = \sum_{k=1}^r p_{ik} p_{kj}, \quad (10)$$

de onde conclui-se que, a partir de uma matriz de transição $\mathbf{P}$, o i -ésimo termo $p_{ij}^{(n)}$ de $\mathbf{P}^{(n)}$ fornece a probabilidade que a cadeia de Markov, que começa no estado s_i , esteja no estado s_j após n passos.

Em resumo, se $\mathbf{P}$ é a matriz de transição de uma cadeia de Markov homogênea e estacionária, e $\mathbf{u}$ o vetor de probabilidades que representa a distribuição inicial, a probabilidade que a cadeia esteja no estado s_i após n passos é o i -ésimo termo do vetor $\mathbf{u}_n = \mathbf{uP}^n$.

2.6.1 Caracterização dos estados de saúde

O modelo estudado propõe que as condições de saúde de um paciente transplantado podem ser resumidos aos quatro estados seguintes: livre de infecção, infectado e assin-

tomático, hospitalizado ou pode vir a falecer. O'Brien e Briggs (2002) sugerem levar em conta possíveis subdivisões desses estados quando feitas tais análises, mas que não serão abordadas neste trabalho.

No primeiro estado, os pacientes livres de infecção são aqueles não reagentes ao teste de viremia e não apresentam quadro clínico de doença por CMV. Tais indivíduos não necessitam intervenção por medicamentos nem intervenções ou internações. São os casos mais simples, podendo o paciente permanecer no mesmo estado ou transitar para qualquer outro.

No segundo estado, encontram-se os pacientes infectados, aqueles com contagem de vírus detectada em exame mas que não apresentam sintomas nem têm necessidade de internação. As metodologias mais sensíveis para o diagnóstico de CMV são baseadas na pesquisa da carga viral. Podem ser realizadas por antigenemia para o pp65 ou PCR (RHEE et al., 2011; CAMARGO et al., 2001). Havendo carga viral positiva para um desses métodos tem-se um indicador independente de risco para doença por CMV. Durante a replicação viral encontram-se três tipos de antígenos: imediatos, precoces e tardios. Antigenemia tem a vantagem de ser rápida, mas requer uma equipe treinada e sua sensibilidade fica reduzida caso o processamento do sangue ultrapasse 6 horas. O antígeno pp65 é um dos antígenos tardios e pode ser identificado dentro do citoplasma de leucócitos por imunofluorescência, técnica chamada de *antigenemia para o pp65*.

Indivíduos do terceiro estado são aqueles que encontram-se hospitalizados e apresentam sintomas de doença por CMV. São contados neste estado apenas aqueles cujo diagnóstico desse vírus determinou sua internação (indivíduos internados por outros motivos que não esse, não são levados em conta na modelagem). Esses pacientes podem ter vindo tanto de um estado livre como de infecção prévia, raramente estavam no mesmo estado no ciclo imediatamente anterior.

Óbitos por qualquer motivo são contados no quarto estado. Embora CMV seja uma das principais causas de morte pós-transplante, esse é um procedimento delicado pois outros fatores podem levar a este desfecho.

Em resumo a caracterização dos estados de saúde acessíveis é a seguinte:

- **Livre:** o paciente não apresenta sinais de infecção nem teste de viremia positiva;
- **Infectado:** há carga viral detectada no sangue mas o indivíduo não está doente ou, caso apresente sinais clínicos, não é necessária sua hospitalização;

- **Hospitalizado:** o paciente transplantado apresenta sinais clínicos que levam a sua hospitalização e a causa foi a infecção por Citomegalovírus (CMV);
- **Óbito:** ocorreu o falecimento do paciente.

As possíveis transições são ilustradas na figura 4, onde são representados os estados de saúde acessíveis do modelo, sem considerar as probabilidades de transição, com um estado absorvente (óbito):

Figura 4 – Finitos estados de saúde

Rogério Pereira, 2017

Estabelecidas as relações entre os estados elabora-se a matriz de transição, que determinará a dinâmica do modelo.

2.6.2 A matriz de transição

A partir da coleta e imputação dos dados é inferida a frequência com que os eventos ocorrem, bem como sua evolução a cada ciclo, que depois são traduzidas como

probabilidades de transição. Toma-se como base a matriz descrita em 9 e atribuem-se valores numéricos, de forma que as transições entre estados possam ser identificadas:

1. Livre
2. Infectado
3. Hospitalizado
4. Óbito

Acoplando a matriz geral 9 aos 4 estados definidos tem-se que as transições ocorrem na direção linha para coluna similarmente ao descrito pela matriz P e pela equação 10. Em outras palavras, a probabilidade de um paciente mudar do estado *Livre* para *Infectado* em dois ciclos subsequentes é p_{12} , de permanecer no estado *Livre*, p_{11} . Transitar do estado *Hospitalizado* para *Infectado* é p_{32} , e assim para todo ij , obtém-se o estimador $\hat{p}(t)$, similar ao obtido por Anderson e Goodman (1957):

$$\hat{p}_{ij}(t) = \frac{n_{ij}(t)}{n_i(t-1)}, \quad (11)$$

onde n_{ij} é o número de pacientes em t e n_i o número de pacientes no ciclo imediatamente anterior.

Inferem-se as probabilidades de transição a partir dos dados observados, de forma frequentista. Cada paciente corresponde a uma realização independente, que também pode ser chamado de caminho, de 12 ciclos. A expansão de ciclos se explica pois uma das aplicações da modelagem é poder avaliar como as intervenções se comportariam em diferentes situações, como em um horizonte de tempo mais amplo. Os estimadores foram calculados observando-se as transições entre dois ciclos consecutivos. A cada mês, pode-se contar a quantidade de indivíduos em cada estado de saúde e estimar a probabilidade de transitar para qualquer outro estado específico.

Até o momento foi considerado p_{ij} independente do tempo t , uma alternativa a essa hipótese é que essa transição dependa de t , ou seja, deveria-se considerar $p_{ij}(t)$, para todo $i, j = 1, 2, \dots, s$ estados e todo $t = 1, 2, \dots, T$.

Segundo Anderson e Goodman (1957) as variáveis aleatórias p_{ij} e $p_{ij}(t)$ são assintoticamente independentes para dois valores diferentes de i , então, sob a hipótese nula

$H_0 : p_{ij} = p_{ij}(t)$, os valores de χ_i^2 calculados para cada i são assintoticamente independentes e a soma

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^s \chi_i^2 = \sum_i \sum_{i,j} n_i(t-1) [\hat{p}_{ij}(t) - \hat{p}]^2 / \hat{p}_{ij} \quad (12)$$

tem distribuição limitada com $s(s-1)(T-1)$ graus de liberdade.

A partir do conjunto das M matrizes de transição ?? a ?? e do teste proposto na equação 12 (o método é descrito em detalhes no anexo ??), verifica-se que é um processo não homogêneo, cujos resultados são exibidos no Apêndice D.

Para adequar ao modelo proposto, procede-se como descrito por Franco, Garvi et al. (2006) no tratamento de processos dinâmicos. Uma das alternativas é utilizar médias móveis. Considerando a sequência temporal de matrizes $M(t, t+1) : t = 0, 1, \dots, k-1$, onde k é o número de períodos, o procedimento de média móvel de ordem c ($c = 2, 3, \dots, k$), para todo i, j fornece como estimativa de transição entre os instantes t e $t+1$

$$\hat{p}_{ij}(t, t+1) = \frac{1}{c} \sum_{u=0}^{c-1} \frac{m_{ij}(t-u, t+1-u)}{m_i(t-u, t+1-u)}. \quad (13)$$

Não deve-se deixar de lado que, devido ao número reduzido de óbitos, a alternativa usada para encontrar a probabilidade de mortalidade foi proveniente de outros trabalhos sobre o mesmo assunto. Para os casos de pacientes que entram em óbito após saírem do estado livre não foi registrado nenhum caso no período coletado, mas a probabilidade não é zero, uma vez que qualquer paciente submetido a transplante (ou qualquer outro cidadão, mesmo gozando de plena saúde) tem algum fator de risco associado ao óbito num período determinado. Foi verificado por Sousa et al. (2010) que a mortalidade aumenta em torno de 6% no período de um ano para um paciente infectado quando comparado àqueles que não sofreram episódios de infecção. Mesmo assim, os pacientes que não entraram em óbito ficaram entre 92,3% e 98,1% respectivamente, similar à coorte observada. Foi descrito por Deboni et al. (2002), num conjunto de 72 pacientes, óbito em 1,9% dos pacientes, que também coincide com os dados coletados.

2.7 Métodos para análise de sobrevivência

Investigar o tempo até que um determinado evento ocorra é comum em pesquisas médicas, uma vez que oferecem mais informações do que apenas determinar se tal evento

ocorreu ou não. O conjunto de métodos usados para analisar esse tipo de resultado bem como para casos em que as observações são censuradas são dados pela análise de sobrevivência. Método de Kaplan-Meier são utilizados para criar gráficos e observar curvas de sobrevivência, enquanto o teste de log-rank é utilizado para comparar as curvas geradas.

Por evento considera-se morte, incidência da doença, recaída, remissão, cura, ou qualquer experiência que possa acontecer a um indivíduo ou elemento de estudo. Exemplos:

- Doentes com leucemia / tempo em remissão (semanas);
- Coorte livre de doença / tempo até ocorrer um enfarte;
- Coorte de transplantados de órgão sólido até ocorrer uma internação.

No caso estudado, dois estados serão considerados após o transplante, a internação ou infecção do paciente. Em geral pretende-se avaliar, estimar e interpretar sobrevivência ou funções de risco (hazard) de dados de sobrevivência, comparar essas funções entre as tecnologias estudadas e avaliar a relação das variáveis explicativas com o tempo de sobrevivência.

Ao fim do período do estudo o evento de interesse pode não ter ocorrido a todos os pacientes, para estes, consideram-se seus dados como censurados. Pode-se não saber quando, ou nem mesmo se, o paciente vai ser infectado ou hospitalizado, mas é possível ter certeza que não ocorreu até o fim do estudo. A censura dos dados pode ocorrer por alguns motivos, tais como:

1. O acontecimento não se dá antes do fim do estudo;
2. A pessoa não é seguida até ao fim;
3. A pessoa não continua no estudo pois vem a falecer e a morte não é objeto da análise.

Para apresentar graficamente essas ideias, desenha-se uma linha horizontal para cada indivíduo durante seu acompanhamento, sendo o seu comprimento o tempo de sobrevivência. Desenham-se as linhas da esquerda para a direita e é possível distinguir-se os doentes que alcançam o limite dos que são censurados. Contudo, estes gráficos não resumem os dados e é difícil obter-se um significado da sobrevivência global. O exemplo da Figura 5 serve como ilustração. Foi feito o acompanhamento de 8 pacientes submetidos a transplante renal com risco de morte. Como a maioria dos estudos, pacientes foram recrutados em um período específico (1996-2000) e observados até uma data final (32 de dezembro de 2005). Durante este período o evento de interesse foi avaliar a incidência de óbito após o

transplante. A censura dos dados se deu ao paciente recuperar a função renal, perda do follow-up ou data limite:

Figura 5 – Exemplo de gráfico para dados censurados

Adaptado de Jager et al. (2008)

Este ponto não terá atenção especial, fica apenas implícito que dados desse tipo, com censura, foram considerados nas análises, especificamente na elaboração do banco de dados.

As curvas de sobrevivência são traçadas utilizando o método de Kaplan-Meier. Quando se desconhece o tempo exato de sobrevivência, calculam-se as probabilidades de sobrevivência através do método atuarial [referencia], os detalhes do cálculo estão no apêndice E.

2.7.1 Estimador de Kaplan-Meier e teste de log-rank

Em um ensaio clínico pode-se medir o efeito de uma intervenção pela quantidade de indivíduos que não sofrem determinado desfecho. A modelagem proposta neste trabalho pretende emular ensaios com dois grupos diferentes, e medir suas eficiências é um dos objetivos. Uma maneira popular de comparação entre dois grupos em estudos é utilizar o estimador de Kaplan-Meier, também conhecido como estimador do limite-produto.

O objetivo é observar o que acontece com o grupo de indivíduos a partir do momento em que realiza o transplante. O intervalo avaliado é de apenas um ano, e a comparação é feita levando em conta dois estados, hospitalizado e infectado, que servirão de parâmetro para verificar se os tratamentos têm diferença estatística e apoiar com mais este argumento a análise de CE.

Formalmente, as curvas de sobrevivência calculadas pelo método de Kaplan-Meier representam a probabilidade cumulativa de um indivíduo permanecer livre à ocorrência de um evento específico ocorra em qualquer momento posterior à observação. O modelo estima as probabilidades condicionais da taxa de sobrevivência em cada ponto no tempo. Um dos pressupostos para a realização das tabelas de sobrevivência pelo método produto-limite de Kaplan-Meier é que os indivíduos cujos dados são incompletos têm o mesmo risco que os indivíduos afetados pelo evento.

Suponha que o tempo seja dividido em $t_0 < t_1 < \dots < t_m$, onde os pontos t_i correspondem aos eventos de interesse. Para um tempo qualquer t_j , seja R_j o conjunto de todos os sujeitos que sobrevivem ao tempo anterior a t_j . Logo, R_j representa o risco de todos os que sofreram o evento em t_j ou aqueles que são censurados ou sofrem o evento após t_j . Seja n_j o número de sujeitos em t_j e d_j como o número de sujeitos submetidos ao evento em t_j , $S(t)$ pode ser calculada iterativamente da seguinte maneira:

$$\begin{aligned} S(t_0) &= 1 \\ S(t_{j+1}) &= S(t_j) \left(1 - \frac{d_j}{n_j} \right) \end{aligned} \quad (14)$$

A partir de 14 podem ser traçadas as curvas de sobrevivência, e executar o teste de log-rank, que é utilizado para verificar se duas curvas de sobrevivência têm diferença estatisticamente significativa. Sejam dois ensaios clínicos A e B , os valores esperados e^A e e^B para os eventos em cada tempo t são dados por

$$e_j^A = n_j^A \frac{d_j}{n_j} \quad e_j^B = n_j^B \frac{d_j}{n_j} \quad (15)$$

sendo

$$d_j = d_j^A + d_j^B \quad n_j = n_j^A + n_j^B \quad (16)$$

o teste log-rank é

$$LR = \frac{(O_A - E_A)^2}{E_A} + \frac{(O_B - E_B)^2}{E_B} \quad (17)$$

onde

$$\begin{aligned} O_A &= \sum_j d_j^A & E_A &= \sum_j e_j^A \\ O_B &= \sum_j d_j^B & E_B &= \sum_j e_j^B \end{aligned} \quad (18)$$

Se a hipótese nula, H_0 , de equivalência entre as curvas de sobrevivência for verdadeira, o teste log-rank tem uma distribuição Chi-quadrado com um grau de liberdade

$$LR \sim \chi_1^2 \quad (19)$$

Em resumo, o método de Kaplan-Meier associado ao teste de log-rank fornece uma oportunidade para estimar probabilidades de sobrevivência com a possibilidade de comparação entre dois grupos. No entanto, o objetivo consiste em tentar compreender a potencial diferença entre as duas abordagens com elementos que possam dar informações robustas sobre suas diferenças. O teste de log-rank é puramente um teste de significância estatística, logo deve ser amparado por outras técnicas que permitam estimar o tamanho da diferença entre os grupos. Além disso, com Kaplan-Meier e o teste de log-rank só é possível avaliar um fator por vez, por isso sua finalidade neste trabalho é servir de um passo de verificação ao que entende-se ser uma avaliação mais global: o uso dos dados das simulações para a análise de CE.

2.8 Análise de Custo-Efetividade

Conforme descrito na seção 1.3, quando uma tecnologia traz benefícios com aumento de custos, o cálculo da taxa de custo incremental (ICER) auxilia nas decisões em casos que as comparações estejam nas regiões de *trade off*. De acordo com Cohen e Reynolds (2008) a fórmula genérica para o ICER é a seguinte:

$$ICER = \frac{C_{\text{tecnologia alternativa}} - C_{\text{tecnologia padrão}}}{E_{\text{tecnologia alternativa}} - E_{\text{tecnologia padrão}}} \quad (20)$$

Onde C e E referem-se a custo e efetividade respectivamente.

O ICER é uma medida estatística de resumo, que pode conter alguma incerteza. Existem alguns métodos para lidar com tal incerteza, um deles é simular várias séries e obter valores médios para o ICER em diferentes coortes.

Não existe um valor padrão para o ICER, de forma que ele sirva como um tipo de corte ao se escolher entre uma das alternativas, ou seja, o ICER sozinho não é um parâmetro que determina se um tratamento é mais vantajoso, apenas orienta o gestor em sua decisão dependendo dos recursos que ele tenha à disposição. Algumas considerações devem ser feitas para avaliar se o valor a ser pago pela adoção de uma nova tecnologia se justifica, dependendo da perspectiva de quem irá utilizá-la; desde a prosperidade de uma nação ou sistema de saúde, se tal sistema é público ou privado, ou mesmo do ponto de vista do paciente ou de um plano de saúde que ele adote.

Por exemplo, nos Estados Unidos não existem políticas de saúde derivadas diretamente de estudos de CE, embora taxas menores que 50 mil dólares por ano de vida ganho sejam consideradas atraentes e maiores que 100 mil não sejam. Em países como Austrália e Reino Unido estudos de avaliação econômica em saúde são componentes relevantes na avaliação de qualquer novo medicamento e existem valores explícitos de CE promulgados, embora nem sempre sejam valores absolutos. Estudos de avaliação econômica devem levar em conta o seu contexto geopolítico e os valores de CE devem vir acompanhados de comparações com estudos prévios de outras intervenções que foram aceitas. Embora exista um certo nível de "relativismo" em algumas tomadas de decisões, estudos de CE oferecem uma perspectiva quantitativa de forma objetiva.

2.9 Simulações

2.9.1 O processo markoviano

A partir das estimativas para as transições, a próxima etapa é entender a dinâmica da população submetida aos transplantes. Pacientes têm diferentes classificações de risco devido ao seu contato prévio com CMV, no entanto ao receber um órgão, espera-se que não tenham viremia ativa ou doença por CMV, assim o vetor de estados iniciais considera todos os indivíduos livres de infecção, como na tabela a seguir:

Tabela 10 – Estado inicial

Livre	Infectado	Hospitalizado	óbito
1	0	0	0

ou em sua forma matricial

$$\mathbf{v} = (1 \quad 0 \quad 0 \quad 0) \quad (21)$$

Construída a matriz de transição descrita na tabela 9, chamada agora de $\mathbf{H}$ e o vetor de probabilidades inicial dado por 21, após n ciclos de Markov tem-se:

$$\mathbf{v}_n = \mathbf{v}\mathbf{H}^n, \quad (22)$$

que possibilita calcular a quantidade de pacientes em cada estado, a cada ciclo.

Paya et al. (2004) compararam a eficácia do uso de ganciclovir e valganciclovir para profilaxia contra CMV e foi constatada uma relação estatisticamente significativa desses antivirais de acordo com o órgão transplantado. Para os transplantes renais, em 6 meses a incidência de doença foi de 6% para ganciclovir e 23% com valganciclovir. Serão usados esses parâmetros para comparação a partir dos dados obtidos e da matriz de transição. A hipótese é considerar que a eficácia aplica-se no caso do uso de profilaxia em pacientes aptos para o transplante, ou seja, haverá alterações para pacientes no estado "livre" de tal forma que a incidência da doença seja distribuída utilizando o risco relativo do paciente transitar para os estados *infectado* ou *hospitalizado*. Superficialmente o valganciclovir tem um desempenho melhor no tratamento quando comparado ao ganciclovir. Esse resultado não é surpresa pois as simulações foram baseadas nos dados obtidos por (PAYA et al., 2004), que indica uma eficácia quase quatro vezes maior do valganciclovir (23% contra 6%), no entanto, aqui só leva-se em conta o tratamento algébrico, com populações virtualmente infinitas e sem interferência de variabilidade. Esses aspectos serão abordados de maneira detalhada na seção sobre microsimulações (seção 2.9.2) a seguir, que devem levar em conta os custos e cada paciente de forma particular.

2.9.2 Microsimulação do processo markoviano

A microsimulação proporciona mais detalhes do processo pois torna possível avaliar cada paciente independentemente, tendo acesso ao caminho percorrido por eles em cada ciclo dentro dos estados de saúde acessíveis e, dessa forma, aferir os custos e efetividades de cada tratamento para comparação. A partir deste ponto serão levados em consideração apenas dois casos: pacientes com profilaxia com valganciclovir ou então com ganciclovir. Com modelos desse tipo simulam-se eventos históricos individuais associados a elementos

chave do processo da doença. Esse histórico pode ser agregado para estimar efeitos em uma população dos efeitos do tratamento nos desfechos da doença e fornece dados para comparações entre diferentes métodos. Microsimulações têm sido mais usadas para prover informações no apoio de tomada de decisões de políticas de saúde. O aumento no uso desses modelos necessita tanto de um melhor entendimento por parte dos gestores de saúde quanto da contínua melhora de métodos para o seu desenvolvimento e aplicação (RUTTER; ZASLAVSKY; FEUER, 2011).

Para efeito de simplificação cada paciente inicia o processo no estado livre e com riscos iguais. A aleatoriedade é acrescentada à medida que o processo evolui ao sortearem-se os valores que serão filtrados pelas probabilidades da matriz de transição correspondente ao ciclo e ao estado em que o indivíduo se encontrar.

Novamente serão utilizadas as matrizes descritas nas tabelas 13 e 14 para simular situações em que cada uma das profilaxias é adotada. Dessa forma observa-se a cada ciclo a quantidade de pacientes em cada estado, e computam-se os custos para cada um deles além de sua efetividade. Antes de abordar as simulações com os casos para as diferentes profilaxias, o método será ilustrado com alguns exemplos com a coorte pequena, em torno de 10 pacientes. Toma-se a matriz de transição da Tabela 11 para obter o resultado expresso na Figura 6, da simulação feita com 10 pacientes apenas para fins ilustrativos. Cada linha representa um paciente e as colunas, os ciclos. Todos os pacientes partem do estado inicial livre (1) e evoluem no tempo de acordo com a matriz de transição e os números aleatórios sorteados a cada passo, com suas respectivas filtragens pelas probabilidades :

Figura 6 – Ilustração de microsimulação para 10 pacientes

A Figura 6 ilustra o caminho de cada paciente ao longo do processo. Aqui pode-se introduzir o conceito de célula que será usado para os cálculos de custo-efetividade: por célula será definido o cruzamento do paciente (linha) com o ciclo correspondente (coluna). O caminho descrito na linha 2, por exemplo, indica um paciente que transitou pelos estados livre por três meses (três células no estado 1), alternou entre os estados 1 e 2, finalmente entrando em óbito, onde permaneceu (estado 4, absorvente). Por outro lado, o caminho percorrido pelo paciente 5 indica que ele passou pelo estado 3 duas vezes (ciclos 9 e 11) e terminou o processo no estado infectado. Os resultados podem ser reorganizados como na Figura 7, cujos dados são os mesmos apresentados na Figura 6, mas agora reagrupados por estados de saúde. A partir desses dados são construídos os bancos tanto para a análise de sobrevivência quanto para a de custo-efetividade:

Figura 7 – Ilustração de microsimulação para 10 pacientes agrupados por estados

Rogério Pereira, 2017.

Que representa a mesma distribuição observada na figura 6 apenas reagrupada para que melhor seja observado como a população se distribui pelos estados ao longo do processo.

3 Resultados

3.1 Resultados das simulações

O uso da equação (22) por 12 ciclos mensais fica ilustrado na Figura 8, cujo gráfico mostra a evolução da coorte para casos em que nenhuma profilaxia é adotada :

Figura 8 – Dinâmica da população transplantada sem profilaxia

Rogério Pereira, 2017

cujos dados utilizados para sua construção são disponibilizados na Tabela 11 abaixo:

Tabela 11 – Densidade da população em cada estado, a cada ciclo, para pacientes sem profilaxia

ciclos	livre	infectado	hospitalizado	óbito
1	0,6207	0,3184	0,0576	0,0033
2	0,4976	0,4492	0,0466	0,0066
3	0,4482	0,4981	0,0439	0,0099
4	0,4283	0,5158	0,0427	0,0131
5	0,4198	0,5216	0,0422	0,0164
6	0,4157	0,5228	0,0419	0,0196
7	0,4133	0,5222	0,0417	0,0229
8	0,4115	0,5209	0,0415	0,0261
9	0,4100	0,5193	0,0414	0,0293
10	0,4086	0,5177	0,0412	0,0325
11	0,4073	0,5160	0,0411	0,0357
12	0,4059	0,5143	0,0409	0,0389

Para efeito de comparação, pode-se utilizar a matriz de transição obtida por reamostragem cujas probabilidades de transição estão na tabela 24 e avaliar os resultados

obtidos na Figura 9, que mostra a evolução da população após reamostragem feita utilizando banco de dados gerados por números aleatórios e filtrados de acordo com os respectivos riscos relativos.

Figura 9 – Dinâmica da população transplantada sem profilaxia por reamostragem

Rogério Pereira, 2017

Comparando-se as figuras 8 e 9 observa-se que a dinâmica é similar, com alguma diferença entre as prevalências entre as populações infectadas e livres após 12 ciclos. Dessa forma, daqui em diante seguimos com a dinâmica observada para o desenvolvimento dos modelos para profilaxias.

Não há um número grande de intervalos para a construção de uma série temporal, entretanto pode ser considerada uma média móvel que contemple o fragmento à disposição. Assim, usando a equação 13 para uma série de ordem 5 é construída a matriz descrita em (23) utilizada na modelagem das cadeias de Markov:

$$\begin{pmatrix} 0,6207 & 0,3184 & 0,0576 & 0,0007 \\ 0,2526 & 0,7103 & 0,0338 & 0,0007 \\ 0,5545 & 0,4412 & 0,0076 & 0,0007 \\ 0 & 0 & 0 & 1.0000 \end{pmatrix} \quad (23)$$

Após essas estimativas foi utilizado um método de reamostragem, conhecidos por bootstrap, tal como feito por Briggs, Wonderling e Mooney (1997) e também por Mennemeyer e Cyr (1997), para verificar se as matrizes não continham com viés. Foram sorteados 5000 números com reposição ciclo a ciclo, considerando os eventos com dados

censurados. A partir desses novos dados foram estimadas novas matrizes observáveis e a matriz média de transição a seguir:

$$\begin{pmatrix} 0,5593 & 0,3985 & 0,0415 & 0,0007 \\ 0,2517 & 0,7046 & 0,0430 & 0,0007 \\ 0,3811 & 0,6097 & 0,0085 & 0,0007 \\ 0 & 0 & 0 & 1,0000 \end{pmatrix} \quad (24)$$

E também o seguinte histograma para comparação entre as observações e os dados por reamostragem, que comparados mostram resultados similares de acordo com a Figura 10 (o estado zero indica dados indisponíveis):

Figura 10 – histograma de comparação entre observações e reamostragem

Rogério Pereira, 2017

Quando não houve profilaxia a probabilidade de um paciente estar doente (infectado ou hospitalizado) foi

$$infectado + hospitalizado = 0,3184 + 0,0576 = 0,3760 \quad (25)$$

com o seguinte risco relativo:

$$\frac{infectado}{hospitalizado} = 5,5278. \quad (26)$$

Agora utiliza-se o valor obtido em 26 e obtermos as probabilidades em que são utilizadas essas diferentes profilaxias sendo

Tabela 12 – Probabilidades de pacientes doentes com profilaxia

Profilaxia	Infectado	Hospitalizado
Ganciclovir	0,1948	0,0352
Valganciclovir	0,0508	0,0092

Fragmento da matriz de transição correspondente aos dois estados afetados pela profilaxia a fim de serem utilizados na matriz de transição para cada modelagem. Rogério Pereira, 2017.

Tais estimativas são adaptadas à matriz de transição da Tabela 23. As alterações afetam somente a condição em que o paciente sai do estado livre para os estados infectado ou hospitalizado, em que o uso de antivirais tem relevância. Quando o paciente entra nessas condições o tratamento preemptivo é adotado, portanto a hipótese não considera diferenças entre as três abordagens (sem profilaxia ou profilaxia com um dos dois antivirais) a partir do ponto em que o paciente não está livre de infecção, considera apenas que, assim que o paciente é internado por infecção adota-se o método preemptivo, não fazendo distinção entre eles (comumente utiliza-se ganciclovir). Assim sendo, para a simulação com Ganciclovir considera-se 27 e, respectivamente no caso do Valganciclovir, a matriz 28:

$$\begin{pmatrix} 0,7667 & 0,1948 & 0,0352 & 0,0033 \\ 0,2526 & 0,7103 & 0,0338 & 0,0035 \\ 0,5545 & 0,4412 & 0,0076 & 0,0035 \\ 0 & 0 & 0 & 1,0000 \end{pmatrix} \quad (27)$$

$$\begin{pmatrix} 0,9367 & 0,0508 & 0,0092 & 0,0033 \\ 0,2526 & 0,7103 & 0,0338 & 0,0035 \\ 0,5545 & 0,4412 & 0,0076 & 0,0035 \\ 0 & 0 & 0 & 1,0000 \end{pmatrix} \quad (28)$$

O comportamento da população submetida ao transplante pode ser avaliada quando a profilaxia é feita com cada um desses antivirais dadas as mesmas condições iniciais. Utilizando a equação 22 para o caso do ganciclovir observa-se

Figura 11 – Pacientes em tratamento profilático com ganciclovir

Evolução temporal da população submetida a transplante renal quando o Ganciclovir é utilizado como profilático. Rogério Pereira, 2017

cujos dados ilustrados são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 – Profilaxia com ganciclovir

Ganciclovir				
ciclos	livre	infectado	hospitalizado	óbito
0	1	0	0	0
1	0,7667	0,1948	0,0352	0,0033
2	0,6564	0,3032	0,0338	0,0066
3	0,5984	0,3580	0,0336	0,0100
4	0,5677	0,3856	0,0334	0,0133
5	0,5510	0,3991	0,0332	0,0167
6	0,5415	0,4054	0,0331	0,0200
7	0,5357	0,4080	0,0330	0,0233
8	0,5319	0,4086	0,0329	0,0266
9	0,5291	0,4083	0,0327	0,0299
10	0,5267	0,4074	0,0326	0,0332
11	0,5247	0,4063	0,0325	0,0365
12	0,5227	0,4051	0,0324	0,0398

e, de forma similar, para o caso da aplicação do valganciclovir temos o gráfico da figura 12 que ilustra sua dinâmica:

Figura 12 – Pacientes em tratamento profilático com Valganciclovir

Simulação feita com pacientes transplantados utilizando profilaxia com Valganciclovir. Rogério Pereira, 2017

com seus respectivos resultados:

Tabela 14 – Profilaxia com valganciclovir

Valganciclovir				
ciclos	livre	infectado	hospitalizado	óbito
0	1	0	0	0
1	0,9367	0,0508	0,0092	0,0033
2	0,8953	0,0877	0,0104	0,0066
3	0,8665	0,1123	0,0113	0,0099
4	0,8462	0,1288	0,0118	0,0132
5	0,8317	0,1396	0,0122	0,0165
6	0,8210	0,1468	0,0125	0,0198
7	0,8129	0,1514	0,0126	0,0230
8	0,8067	0,1544	0,0127	0,0263
9	0,8015	0,1562	0,0127	0,0295
10	0,7972	0,1573	0,0127	0,0328
11	0,7935	0,1578	0,0127	0,0360
12	0,7901	0,1580	0,0127	0,0392

Ao estratificar os resultados em termos de estados de saúde observa-se um panorama mais claro para comparações feitas entre os diferentes métodos profiláticos e também com o caso em que nenhuma profilaxia é adotada. Ao estratificar-se por estados de saúde pode-se comparar as dinâmicas quando são adotados diferentes métodos, conforme Figura 13.

Figura 13 – Dinâmica por estados de saúde

Rogério Pereira, 2017

A partir da esquerda na Figura 13, na parte de cima, observa-se como cada opção de tratamento comportou-se. As proporções de pacientes infectados são maiores ao longo do tempo quando não é feita qualquer profilaxia e existe vantagem para o valganciclovir. Seguindo em sentido horário, a proporção de pacientes hospitalizados a cada mês tem o mesmo resultado e as dinâmicas são similares. Seguindo o mesmo raciocínio, a contagem de pacientes livres de infecção permanece menor para intervenção com valganciclovir durante todo o período. Aqui nota-se que todos os pacientes começam no estado livre, conforme descrito pela equação 21. Por fim, os pacientes que entram em óbito distribuem-se da mesma forma para qualquer tratamento, sob as condições impostas a este modelo.

3.2 Microsimulações

Exemplifica-se como a microsimulação funciona para uma coorte de 1000 pacientes para cada profilaxia. No primeiro caso o Ganciclovir forneceu o seguinte resultado (Figura 14).

Figura 14 – Microsimulação com Ganciclovir - 1000 pacientes

Nesta Figura são representadas as microsimulações para o caso em que o Ganciclovir é adotado como método profilático, seguindo o mesmo raciocínio das Figuras 6 e 7, agora com 1000 pacientes. Rogério Pereira, 2017.

Analogamente, na simulação com Valganciclovir foi obtido o resultado apresentado na Figura 15.

Figura 15 – Microsimulação com Valganciclovir - 1000 pacientes

Simulação para profilaxia com Valganciclovir. Novamente uma coorte de 1000 pacientes, utilizando o mesmo método adotado para a tecnologia padrão, Ganciclovir. Rogério Pereira, 2017.

Que estão de acordo com os resultados ilustrados nas figuras 11 e 12, os quais representam a manipulação algébrica das cadeias de Markov.

3.3 Análise de sobrevivência

A partir das microsimulações foi gerado um conjunto de dados que foram utilizados em diversas análises. A primeira etapa consistiu em avaliar se há diferenças significativas entre as duas profilaxias, utilizando os métodos de análise de sobrevivência, especialmente o estimador de Kaplan-Meier em associação com o teste de log-rank, são traçadas as seguintes curvas (Figura 16) considerando os pacientes que foram infectados no pós-transplante:

Figura 16 – Teste de Log-rank para o estado Infectado

Teste de Log-rank feito a partir do método de Kaplan-Meier. Rogério Pereira, 2017.

Comparam-se as duas profilaxias para o estado infectado e observa-se que há diferença estatisticamente significativa, pelos valores calculados na Tabela 15.

Como colocado na seção 2.7.1, não é possível ter um panorama global, mas somente observar as diferenças para cada desfecho com este método. De qualquer forma, com a modelagem é possível obter informações sobre todos os estados acessíveis, então procede-se com a análise para os casos de pacientes hospitalizados (Figura 17):

Figura 17 – Teste de Log-rank para o estado Hospitalizado

Rogério Pereira, 2017.

Como na Figura 16 é aplicado o teste de log-rank, agora para os casos de pacientes hospitalizados. Observa-se o mesmo resultado que anteriormente, o que indica diferença entre as profilaxias adotadas. Os resultados do teste são apresentados na Tabela 15.

Por fim, têm-se as informações necessárias para fazer o teste estatístico que determina se há ou não diferença entre as profilaxias adotadas. Para um grau de liberdade o teste χ^2_1 forneceu os seguintes resultados, de acordo com a Tabela 15 a seguir:

Tabela 15 – Teste χ^2_1

Estado	χ^2_1	$p - value$
Infectado	37,08642	$> 0,0001$
Hospitalizado	98,05153	$> 0,0001$

Tabela com os resultados do teste χ^2 usados na avaliação das diferenças entre as profilaxias.

O que indica uma diferença estatisticamente significativa entre as profilaxias adotadas para ambos os desfechos clínicos, justificando o prosseguimento para a análise de CE.

3.4 Cálculos de custo-efetividade

para o cálculo do ICER foram utilizados dados obtidos nas simulações, multiplicando-se a quantidade de células em que os pacientes se encontram nos estados 3 ou 4, associadas às despesas de cada um deles, para o cálculo dos custos.

Pacientes nos estados 1 ou 2 são tidos como tratamento-efetivos, uma vez que as desospitalizações promovidas pelas diferentes profilaxias têm impacto na determinação de uma eventual escolha por uma delas. Vale lembrar que as taxas de óbito são similares nos dois casos, portanto, embora o desfecho seja relevante, sua comparação não pertence ao escopo desta análise.

Esses argumentos podem ser sustentados pela modelagem: simula-se uma coorte com 1000 (um mil) pacientes para cada caso (figuras 11 e 12) e separa-se o número de cada ocorrência a cada ciclo por células. No presente estudo considera-se a média de internações de 21 dias como sugerido por Rufino et al. (2016), adotado para intercorrências independentemente da profilaxia. Os resultados são descritos na Tabela 16:

Tabela 16 – Resultados das simulações - 1000 pacientes

Variável	Ganciclovir	Valganciclovir
livres	9981	12055
infecções	2620	660
óbitos	188	214
internações	211	71
dias internados	4431	1491
custos de internação	R\$ 523.079,55	R\$ 176.012,55
efetividade	12601	12715
células totais	13000	13000

os valores referentes aos estados de saúde e efetividade são descritos por número de células

Naturalmente aos custos da tabela 16 deve-se acrescentar os valores dos métodos profiláticos. Tais acréscimos impactam consideravelmente as despesas totais, elevando os custos de tratamento para ambos os casos para a ordem de 20 milhões de Reais. Os números estão a seguir (Tabela 17):

Tabela 17 – Custos Totais

(profilaxia + internação)	
Ganciclovir	R\$ 21.523.035,55
Valganciclovir	R\$ 25.396.682,55

Embora sejam elevados, deve-se entender como esses valores se distribuem para um conjunto grande de pessoas. Até o momento foi considerada uma coorte de 1000 pacientes e o custo incremental é da ordem de 4 milhões de Reais quando compara-se a nova tecnologia à padrão, os valores são exibidos na tabela abaixo:

Tabela 18 – Custo incremental (IC) na comparação das tecnologias

IC coorte	IC per capta
R\$ 3.873.647,00	R\$ 3.873,65

A interpretação do resultado da tabela 18 é traduzida da seguinte maneira: para uma coorte de 1000 pacientes será dispendido R\$3.873,65 por paciente para o tratamento durante um ano. A próxima etapa é verificar a relação entre custo e efetividade, que será relevante para o agente interessado, seja o paciente, o gestor, ou qualquer outro envolvido no processo. Para o cálculo do ICER aplica-se a equação 20 aos dados obtidos nas tabelas 16 e 17:

$$ICER = \frac{(25396682,55 - 21523035,55)}{(12715 - 12601)} = 33979,26 \quad (29)$$

Que indica o custo em reais para manter o conjunto de pacientes livres dos estados 3 ou 4 pelo período de um anos após o transplante. Concluimos que o ICER *per capta* é de R\$33,98 por célula livre. Mais relevante é entendermos como o custo evolui à medida que a coorte aumenta. Lembrando, conforme descrito no capítulo 1 que a fila de espera é da ordem de 14 mil pacientes (ÓRGÃOS et al., 2016). Ao traçar uma curva de custos simulando dados para coortes de diferentes tamanhos, no intervalo de 1.000 a 10.000 pacientes, o seu comportamento é mostrado na Figura 18:

Figura 18 – Evolução do ICER em função do tamanho da coorte

A dinâmica do ICER mostra um decréscimo em função do aumento da coorte. Rogério Pereira, 2017.

A Figura 18 mostra que, nas condições descritas, o ICER diminui conforme o número de pacientes aumenta. Importante notar que a escala utilizada é compatível com a fila de espera de transplantes renais, uma informação relevante para o investigador que sem o auxílio de modelagem computacional seria muito difícil de se obter. Esse resultado pode ser ajustado a uma curva do tipo

$$y = ax^k, \quad (30)$$

onde a e k são constantes de proporcionalidade. O decaimento do ICER com o aumento de pacientes aproxima-se a uma lei de potências, no intervalo apresentado:

Figura 19 – Ajuste do ICER a uma lei de potência

Rogério Pereira, 2017

analogamente à equação 30, tem-se $a = 114203$ e $k = -1,181$, um ajuste que foi feito de maneira simples usando o Excel para ilustração.

4 Conclusões e perspectivas

Durante a elaboração do projeto, a modelagem computacional mostrou-se útil na estruturação do banco de dados e nas variações de cenários que de outra forma seriam impossíveis de se executar. Algumas limitações devem ser apontadas: A coleta de dados deve receber atenção especial, tanto na tentativa de obtê-los de uma forma mais completa quanto com maior padronização. Instrumentos como o utilizado (Anexo A) são susceptíveis a muitas falhas decorrentes das anotações, conforme discutido no capítulo 2. Implementar planilhas eletrônicas ou aplicativos ao capturar os dados eliminaria uma etapa desse processo, diminuindo essas falhas, e não se trata de algo complexo ou caro. Amostras grandes também são difíceis de se obter e têm custo elevado, desde o acompanhamento dos pacientes até a obtenção de recursos para exames, pessoal e insumos médicos. Com isso em conta, a microsimulação é uma alternativa bem mais simples e barata que oferece resultados satisfatórios para estudos tanto de coortes de diversos tamanhos como de horizontes temporais maiores.

Dos objetivos descritos na seção 1.7, a revisão de literatura é mandatória tanto como base teórica como para fundamentar os métodos na construção das matrizes de transição, parte central do modelo. A partir de observações diretas como as aqui efetuadas é possível obter uma boa estimativa, mas não uma visão ampla do problema tal como foi feito e suas possíveis variações. Neste modelo específico, foi possível avaliar como as populações se comportariam frente a exposição dos diferentes medicamentos abordados, e isso só foi possível com a revisão de literatura de estudos anteriores que ofereceram resultados das diferentes profilaxias adotadas para comparação.

O estudo conduzido por Franco, Garvi et al. (2006) serviu como ponto de partida para a caracterização do processo não homogêneo. Essa abordagem, como citada por eles, não é a mais comum, no entanto foi possível estabelecer sua viabilidade, o que é um diferencial já que normalmente na literatura encontram-se processos homogêneos. Algumas limitações existem neste item: a proposta apresentada por eles não se adequa totalmente a este caso, em parte pelos poucos ciclos à disposição para se trabalhar com médias móveis em séries temporais quando se trata do acompanhamento pós-transplante, no entanto, a busca por elementos para entendimento de como lidar com esses problemas é essencial

numa dissertação de mestrado. Particularmente, a adaptação do método de médias móveis a esta realidade.

Os estados de saúde foram simplificados e, embora tenham oferecido resultados suficientes acerca de eventuais tratamentos, eles poderiam ser definidos de maneira diferente, de acordo com diferentes objetivos e perspectivas. Subconjuntos desses estados também poderiam ser avaliados, mas o desenho do estudo deve levar isso em consideração a priori. As análises de custo-efetividade não foram feitas sob uma perspectiva específica, pois pretendia-se explorar um conjunto de métodos que englobasse tanto a simulação quanto as possíveis vantagens econômicas dado um certo conjunto de benefícios e não emitir opiniões ou pareceres técnicos acerca dessas benesses. Aplicações futuras devem levar isso em conta, uma vez que executadas por um agente (gestor) serão feitas com esse determinado fim. Outro motivo para não se estabelecer um limite específico na análise de CE é que o ponto de corte a partir do qual uma tecnologia deve ser ou não considerada custo efetiva é motivo de debate na literatura e entre gestores da área da saúde. O uso da avaliação econômica na tomada de decisões demanda maior transparência e consistência no processo de tomada de decisão e na definição de um limite aceitável de custo-efetividade abaixo do qual estará disponível a tecnologia e acima do qual haverá racionamento de acesso. O valor de 50.000 dólares americanos/QALY tem sido bastante citado como ponto de corte para identificar estratégias de aceitável razão de custo-efetividade, mas ainda é controverso e varia de acordo com o potencial econômico de cada país (SAÚDE, 2009).

Por outro lado há alguns pontos que são considerados positivos. A grande maioria dos estudos que deram suporte a este, ou utilizam cadeias de Markov para simular processos, ou realizam análises de sobrevida, ou então CE, mas não unem esses três procedimentos. Por exemplo, McKeen et al. (2015) abordam o mesmo tema que o aqui desenvolvido, mas não há simulações e os dados vêm de um único centro. Como visto nas revisões sistemáticas contidas no Anexo C, muitos dos estudos não contemplam a infecção de rim por CMV, mas o tratam de maneira geral para o transplante de órgãos sólidos. Conforme alertado por Paya et al. (2004), existe diferença entre os diversos tipos de transplante, mas seu estudo não levantou questões de custo-efetividade nem de simulações computacionais. Análises de sobrevida como feitas por D'Angeles (2009), que utilizaram o método de Kaplan-Meier, bem como o utilizado por Sousa et al. (2010) sobre incidência de mortalidade e Júnior, Silveira e Ostermann (2012) que ilustram o processo de maneira bem clara, não envolveram simulações, ao contrário do que foi aqui construído.

Em trabalhos futuros pretende-se abordar a semelhança observada entre a evolução do ICER e leis de potência. Ainda trata-se de uma observação empírica, no qual Com as simulações é possível projetar tal evolução e observar características que auxiliem em projeções de ganhos de escala, e eventualmente estudar se é aplicável em outros sistemas sob condições diferentes.

Referências¹

- ALVARES, J. Avaliação da qualidade de vida e análise de custo-utilidades das terapias renais substitutivas no Brasil. UFMG, 2011. Citado na página 15.
- ANDERSON, T. W.; GOODMAN, L. A. Statistical inference about markov chains. *The Annals of Mathematical Statistics*, JSTOR, p. 89–110, 1957. Citado 3 vezes nas páginas 45, 83 e 86.
- ANVISA. Câmara de regulação (cmcd). secretaria executiva. preços máximos de medicamentos - emmonodrogas - por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (pf) e preço máximo de venda ao governo (pmvg). Brasília: CMED, 2014, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 40.
- ASSUNÇÃO, F. Estratégias para tratamento de variáveis com dados faltantes durante o desenvolvimento de modelos preditivos. 2012. Citado 2 vezes nas páginas 32 e 33.
- AVERY, R. Valganciclovir versus iv ganciclovir for therapy of cytomegalovirus viremia: has victory been achieved? *American Journal of Transplantation*, Wiley Online Library, v. 7, n. 9, p. 2062–2063, 2007. Citado na página 16.
- AZEVEDO, L. S. et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics*, SciELO Brasil, v. 70, n. 7, p. 515–523, 2015. Citado na página 15.
- BECK, J. R.; KASSIRER, J. P.; PAUKER, S. G. A convenient approximation of life expectancy (the “deale”): I. validation of the method. *The American journal of medicine*, Elsevier, v. 73, n. 6, p. 883–888, 1982. Citado na página 19.
- BRIGGS, A. H.; WONDERLING, D. E.; MOONEY, C. Z. Pulling cost-effectiveness analysis up by its bootstraps: A non-parametric approach to confidence interval estimation. *Health economics*, Wiley Online Library, v. 6, n. 4, p. 327–340, 1997. Citado na página 57.
- BRIGGS, M. A.; SCULPHER, M. An introduction to markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*, Springer, v. 13, n. 4, p. 397–409, 1998. Citado na página 19.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman-12*. [S.l.]: AMGH Editora, 2012. Citado 3 vezes nas páginas 23, 24 e 25.
- CAMARGO, L. F. A. et al. Comparison between antigenemia and a quantitative-competitive polymerase chain reaction for the diagnosis of cytomegalovirus infection after heart transplantation¹. *Transplantation*, LWW, v. 71, n. 3, p. 412–417, 2001. Citado na página 43.
- CCATES, C. C. D. S. A. A. D. T. E. E. S. *Eficácia e segurança de valganciclovir para prevenção da doença pelo citomegalovirus em pacientes transplantados*. [S.l.], 2014. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 95.
- CHANCELLOR, J. V. et al. Modelling the cost effectiveness of lamivudine/zidovudine combination therapy in hiv infection. *Pharmacoeconomics*, Springer, v. 12, n. 1, p. 54–66, 1997. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 19.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

CHOW, S.-C.; WANG, H.; SHAO, J. *Sample size calculations in clinical research*. [S.l.]: CRC press, 2007. Citado na página 30.

COHEN, D. J.; REYNOLDS, M. R. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *Journal of the American College of Cardiology*, Journal of the American College of Cardiology, v. 52, n. 25, p. 2119–2126, 2008. Citado 3 vezes nas páginas 22, 26 e 50.

CRAMÉR, H. *Mathematical Methods of Statistics (PMS-9)*. [S.l.]: Princeton university press, 2016. v. 9. Citado na página 84.

D'ANGELES, A. C. R. *Análise de sobrevida em indivíduos submetidos ao transplante renal em Hospital Universitário no Rio de Janeiro*. Tese (Doutorado), 2009. Citado na página 73.

DEBONI, L. et al. Incidência e impacto da infecção e doença citomegálica diagnosticada pela antigenemia na sobrevida em longo prazo de transplantados renais. *J. bras. nefrol*, v. 24, n. 3, p. 115, 2002. Citado na página 46.

FISHMAN, J. A.; RUBIN, R. H. Infection in organ-transplant recipients. *New England Journal of Medicine*, Mass Medical Soc, v. 338, n. 24, p. 1741–1751, 1998. Citado na página 15.

FOOD; (FDA), D. A. Foscavir® (foscarnet sodium) injection label. Citado na página 26.

FRANCO, M. H.; GARVI, M. G. et al. Un estudio mediante cadenas de markov de la dinámica de los movimientos migratorios interterritoriales en españa (1990-2003) desde un planteamiento de estimación dinámico. *Asociación Asturiana de Estudios Económicos*, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 46 e 72.

GANE, E. et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. *The Lancet*, Elsevier, v. 350, n. 9093, p. 1729–1733, 1997. Citado na página 25.

GARCIA, V.; PESTANA, J.; IANHEZ, L. História dos transplantes no brasil. *Transplante de órgãos e tecidos. São Paulo: Segmento Pharma*, v. 2, p. 27–42, 2006. Citado na página 14.

GONÇALVES, L. et al. Aspectos clínicos, rotinas e complicações. *Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Peres LAB, Ann HK, Camargo MTA Nefrologia: rotina, diagnóstico e tratamento. 2a ed. Porto Alegre: Artmed*, p. 475–97, 1999. Citado na página 14.

HEDEKER, D.; MERMELSTEIN, R. J.; DEMIRTAS, H. Analysis of binary outcomes with missing data: missing= smoking, last observation carried forward, and a little multiple imputation. *Addiction*, Wiley Online Library, v. 102, n. 10, p. 1564–1573, 2007. Citado na página 34.

HIGGINS, J. P.; GREEN, S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2011. v. 4. Citado na página 32.

HODSON, E. M. et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, Wiley Online Library, v. 2, 2013. Citado 3 vezes nas páginas 15, 16 e 25.

- JAGER, K. J. et al. The analysis of survival data: the kaplan–meier method. *Kidney international*, Elsevier, v. 74, n. 5, p. 560–565, 2008. Citado na página 48.
- JÚNIOR, P. L.; SILVEIRA, F. L. d.; OSTERMANN, F. Análise de sobrevivência aplicada ao estudo do fluxo escolar nos cursos de graduação em física: um exemplo de uma universidade brasileira. *Revista brasileira de ensino de física. São Paulo. Vol. 34, n. 1 (jan./mar. 2012), 1403, 10 p.*, 2012. Citado na página 73.
- KALIL, A. C. et al. Valganciclovir for cytomegalovirus prevention in solid organ transplant patients: an evidence-based reassessment of safety and efficacy. *PLoS One*, Public Library of Science, v. 4, n. 5, p. e5512, 2009. Citado na página 17.
- KOTTON, C. N.; FISHMAN, J. A. Viral infection in the renal transplant recipient. *Journal of the American Society of Nephrology*, Am Soc Nephrol, v. 16, n. 6, p. 1758–1774, 2005. Citado na página 16.
- LOWANCE, D. et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *New England Journal of Medicine*, Mass Medical Soc, v. 340, n. 19, p. 1462–1470, 1999. Citado na página 24.
- MARK, D. B. et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *New England journal of medicine*, Mass Medical Soc, v. 332, n. 21, p. 1418–1424, 1995. Citado na página 41.
- MCKEEN, J. T. et al. Acyclovir versus valganciclovir for preventing cytomegalovirus infection in intermediate-risk liver transplant recipients. *Progress in Transplantation*, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 25, n. 1, p. 39–44, 2015. Citado 3 vezes nas páginas 15, 17 e 73.
- MENNEMEYER, S. T.; CYR, L. P. A bootstrap approach to medical decision analysis. *Journal of Health Economics*, Elsevier, v. 16, n. 6, p. 741–747, 1997. Citado na página 57.
- NEYMAN, J. Contribution to the theory of the χ^2 test. In: UNIVERSITY OF CALIFORNIA PRESS. *Proceedings of the Berkeley symposium on mathematical statistics and probability*. [S.l.], 1949. v. 1, p. 239–273. Citado na página 84.
- ÓRGÃOS, A. B. de Transplante de et al. *Registro Brasileiro de Transplantes 2014. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2007-2014) São Paulo: ABTO; 2015.* Citado na página 24.
- ÓRGÃOS, A. B. de Transplante de et al. *Registro brasileiro de transplantes. São Paulo (SP)*, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 69.
- O'BRIEN, B.; BRIGGS, A. Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: an introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*, SAGE Publications, v. 11, n. 6, p. 455–468, 2002. Citado na página 43.
- PAYA, C. et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, Wiley Online Library, v. 4, n. 4, p. 611–620, 2004. Citado 4 vezes nas páginas 17, 39, 52 e 73.

REQUIÃO-MOURA, L. R.; MATOS, A. C. C. de; PACHECO-SILVA, A. Infecção pelo citomegalovírus no transplante de rim: aspectos clínicos, manejo e perspectivas. *Einstein (16794508)*, v. 13, n. 1, 2015. Citado na página 16.

RHEE, J.-Y. et al. Clinical usefulness of plasma quantitative polymerase chain reaction assay: diagnosis of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. In: ELSEVIER. *Transplantation proceedings*. [S.l.], 2011. v. 43, n. 7, p. 2624–2629. Citado na página 43.

RUFINO, C. et al. Como promover a desospitalização devido ao transplante de órgãos sólidos? panorama atual no brasil e profilaxia da infecção pelo citomegalovírus com valganciclovir. *JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, v. 8, n. 1, 2016. Citado na página 68.

RUTTER, C. M.; ZASLAVSKY, A. M.; FEUER, E. J. Dynamic microsimulation models for health outcomes: a review. *Medical Decision Making*, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, v. 31, n. 1, p. 10–18, 2011. Citado na página 53.

RYAN, M. et al. The cost-effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis in hiv-infected children in zambia. *Aids, LWW*, v. 22, n. 6, p. 749–757, 2008. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 19.

SAÚDE, M. da. *Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS*. [S.l.]: Ministério da Saúde Brasília, 2009. Citado na página 73.

SILVA, S. B. et al. Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no brasil cost comparison of kidney transplant versus dialysis in brazil una comparación de los costes del trasplante renal. *Cad. Saúde Pública*, v. 32, n. 6, p. e00013515, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 30.

SMALL, L. N.; LAU, J.; SNYDMAN, D. R. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clinical Infectious Diseases*, The University of Chicago Press, v. 43, n. 7, p. 869–880, 2006. Citado na página 17.

SONNENBERG, F. A.; BECK, J. R. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical decision making*, Sage Publications Sage CA: Thousand Oaks, CA, v. 13, n. 4, p. 322–338, 1993. Citado na página 19.

SOUSA, S. R. d. et al. Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, SciELO Brasil, v. 32, n. 1, p. 77–84, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 46 e 73.

SUS-CONITEC, I. d. T. no. Ministério da saúde secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos departamento de gestão e incorporação de tecnologias em saúde. 2013. Citado na página 18.

TAMINATO, M. et al. Prevalência de infecção em transplante renal de doador vivo versus falecido: revisão sistemática e metanálise. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 49, n. 3, p. 502–507, 2015. Citado na página 16.

TORRANCE, G. W. Measurement of health state utilities for economic appraisal: a review. *Journal of health economics*, Elsevier, v. 5, n. 1, p. 1–30, 1986. Citado na página 41.

VAZIRI, S. et al. Efficacy of valganciclovir and ganciclovir for cytomegalovirus disease in solid organ transplants: a meta-analysis. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, Medknow Publications, v. 19, n. 12, p. 1185, 2014. Citado na página 17.

VIANNA, C.; CAETANO, R.; UGÁ, M. Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. *Brasília: Ministério da Saúde*, 2009. Citado na página 17.

WARE, J. H.; ANTMAN, E. M. *Equivalence trials*. [S.l.]: Mass Medical Soc, 1997. Citado na página 21.

YUCEL, R. M.; HE, Y.; ZASLAVSKY, A. M. Using calibration to improve rounding in imputation. *The American Statistician*, Taylor & Francis, v. 62, n. 2, p. 125–129, 2008. Citado na página 34.

Apêndice A – Estimativa de parâmetros em uma cadeia Markoviana de primeira ordem

Sejam os estados $i = 1, 2, \dots, m$ onde usualmente lidamos com i sendo um inteiro de 1 a m que representam as categorias apresentadas. Em nosso objeto de estudo, tais categorias são representadas pelos estados de saúde. Sejam as observações em diferentes períodos $t = 0, 1, \dots, T$ e $p_{ij}(t)$ ($i, j = 1, \dots, m; t = 1, \dots, T$) as probabilidades de estado j em t dado o estado i em $t - 1$. Temos que lidar com transições de probabilidade estacionárias, ou seja, $p_{ij}(t) = p_{ij}$ para $t = 1, \dots, T$ a também com possíveis condições em que as transições sofram variações no tempo, chamadas não estacionárias. Consideremos que existam $n_i(0)$ indivíduos no estado i em $t = 0$. Uma observação de um dado indivíduo consiste em avaliar a sequência de estados em que o indivíduo se encontra em $t = 0, 1, \dots, T$ que chamaremos $i(0), i(1), i(2), \dots, i(T)$. Dado um estado inicial $i(0)$, existem m^T possíveis sequências que representam eventos mutuamente excludentes com probabilidades

$$P_{i(0)i(1)}P_{i(1)i(2)} \cdots P_{i(T-1)i(T)} \quad (31)$$

quando as transições de probabilidade forem estacionárias. Seja agora $n_{ij}(t)$ o termo que denota o número de indivíduos no estado i em $t - 1$ e no estado j em t . Devemos mostrar que o conjunto de $n_{ij}(t)$ ($i, j = 1, \dots, m; t = 1, \dots, T$), que é um conjunto de m^2T números, formam um conjunto de estatísticas suficientes para as sequências observadas. Seja $n_{i(0)i(1)\dots i(T)}$ o número de indivíduos cuja sequência de estados é $i(0), i(1), \dots, i(T)$, então

$$n_{gj}(t) = \sum n_{i(0)i(1)\dots i(T)}, \quad (32)$$

onde a soma é feita sobre todos os valores dos i 's com $i(t - 1) = g$ e $i(t) = j$. A probabilidade nesse espaço dimensional nmT que descreve todas as sequências para todos os n indivíduos de uma dada sequência de conjuntos ordenada para os n indivíduos é

$$\begin{aligned}
& \prod [p_{i(0)i(1)}(1)p_{i(1)i(2)}(2) \dots p_{i(T-1)i(T)}(T)]^{n_{i(0)i(1) \dots i(T)}} \\
&= \left(\prod [p_{i(0)i(1)}(1)]^{n_{i(0)i(1) \dots i(T)}} \right) \dots \left(\prod [p_{i(T-1)i(T)}(T)]^{n_{i(0)i(1) \dots i(T)}} \right) \\
&= \left(\prod_{i(0), i(1)} p_{i(0)i(1)}(1)^{n_{i(0)i(1)}(1)} \right) \dots \left(\prod_{i(T-1), i(T)} p_{i(T-1)i(T)}(T)^{n_{i(T-1)i(T)}(T)} \right) \\
&= \prod_{t=1}^T \prod_{g,j} (t)^{n_{gj}(t)} \quad (33)
\end{aligned}$$

onde os produtos das duas primeiras linhas da equação são feitos sobre todos os valores dos índices de $T + 1$, formando assim um conjunto de estatística suficiente. A distribuição real dos $n_{ij}(t)$ é representada pela equação 33 multiplicada por uma função de fatoriais apropriada. Seja $n_i(t - 1) = \sum_{j=1}^m n_{ij}(t)$, a distribuição condicional de $n_{ij}(t), j = 1, \dots, m$, dado $n_i(t - 1)$ é

$$\frac{n_i(t - 1)!}{\prod_{j=1}^m n_{ij}(t)!} \prod_{j=1}^m p_{ij}(t)^{n_{ij}(t)}. \quad (34)$$

Que é exatamente a distribuição que obteríamos se tivéssemos $n_i(t - 1)$ observações em uma distribuição multinomial com probabilidades $p_{ij}(t)$ e com números resultantes $n_{ij}(t)$. A distribuição dos $n_{ij}(t)$ (condicional ao termo $n_i(0)$) é

$$\prod_{t=1}^T \left\{ \prod_{i=1}^m \left[\frac{n_i(t - 1)!}{\prod_{j=1}^m n_{ij}(t)!} \prod_{j=1}^m p_{ij}(t)^{n_{ij}(t)} \right] \right\}. \quad (35)$$

Para uma cadeia de Markov com transições de probabilidades estacionárias, o conjunto $n_{ij} = \sum_{t=1}^T n_{ij}(t)$ forma um conjunto de estatística suficiente. Isso deriva do fato que, quando as transições são estacionárias, a probabilidade 33 pode ser escrita na forma

$$\prod_{t=1}^T \prod_{g,j} p_{gj}^{n_{gj}(t)} = \prod_{i,j} p_{ij}^{n_{ij}}. \quad (36)$$

Para transições não necessariamente estacionárias $p_{ij}(t)$, os $n_{ij}(t)$ são um conjunto de estatística suficiente.

Apêndice B – Estimativa por máxima verossimilhança

A transição de probabilidades estacionária p_{ij} pode ser estimada maximizando a probabilidade da equação 36 com respeito a p_{ij} , sujeito às restrições $p_{ij} \geq 0$ e

$$\sum_{j=1}^m p_{ij} = 1, \quad i = 1, 2, \dots, m, \quad (37)$$

quando os n_{ij} forem as observações diretas. Esta probabilidade tem a mesma forma que a obtida para m amostras independentes, onde a i -ésima amostra ($i = 1, 1 \dots, m$) consiste de $n_i^* = \sum_j n_{ij}$ tentativas multinomiais com probabilidades $p_{ij}(i, j = 1, 2, \dots, m)$. Para tais amostras podemos verificar que a máxima verossimilhança para p_{ij} é

$$\begin{aligned} \hat{p} = n_{ij}/n_i^* &= \sum_{t=1}^T (t) / \sum_{k=1}^m \sum_{t=1}^T n_{ik}(t) \\ &= \sum_{t=1}^T n_{ij}(t) / \sum_{t=0}^{T-1} n_i(t), \end{aligned} \quad (38)$$

o que torna isto verdade para qualquer outra distribuição cuja probabilidade seja da mesma forma exceto por parâmetros livres, e as restrições em p_{ij} são as mesmas. Em particular, isso se aplica ao estimarmos os parâmetros p_{ij} na equação 36. Quando as transições não são necessariamente estacionárias, a mesma abordagem pode ser utilizada, e a máxima verossimilhança para $p_{ij}(t)$ se torna

$$\hat{p}_{ij}(t) = n_{ij}(t)/n_i(t-1) = n_{ij}(t) / \sum_{k=1}^m n_{ik}(t). \quad (39)$$

A mesma estimativa por máxima verossimilhança é encontrada para $p_{ij}(t)$ considerando-se a distribuição condicional de $n_{ij}(t)$ dado $n_i(t-1)$ como quando a distribuição conjunta dos $n_{ij}(1), n_{ij}(2), \dots, n_{ij}(T)$ é usada. Tais estimativas são as mesmas que seriam obtidas se para cada termo i e t houvesse $n_i(t-1)$ observações em uma distribuição multinomial com probabilidades $p_{ij}(t)$ com resultantes $n_{ij}(t)$.

As estimativas podem ser descritas da seguinte maneira: sejam as entradas $n_{ij}(t)$ para dado t colocadas em uma tabela $m \times m$. O valor $p_{ij}(t)$ é a i, j -ésima entrada na tabela dividido pela soma das entradas da i -ésima linha. Para estimarmos p_{ij} em uma cadeia estacionária adicionamos as entradas correspondentes nas tabelas para $t = 1, \dots, T$, obtendo uma nova com entradas $n_{ij} = \sum_i n_{ij}(t)$. A estimativa de p_{ij} será a i, j -ésima

entrada da tabela de n_{ij} 's dividido pela soma das entradas na i -ésima linha (ANDERSON; GOODMAN, 1957).

Apêndice C – Teste de hipóteses para a constância das transições de probabilidade

Na cadeia de Markov estacionária, p_{ij} é a probabilidade de um indivíduo no estado i em $t - 1$ mover-se para um estado j em t . Uma alternativa a esta afirmação é assumir que a transição de probabilidade depende de t , escrita $p_{ij}(t)$. Pode-se testar a hipótese nula, H_0 , $H_0 : p_{ij}(t) = p_{ij}(t = 1, \dots, T)$. Sob a hipótese alternativa, H_1 , as transições de probabilidade para o tempo t são

$$\hat{p}_{ij}(t) = \frac{n_{ij}(t)}{n_i(t-1)}. \quad (40)$$

A função de verossimilhança maximizada sob H_0 é

$$\prod_{t=1}^T \prod_{i,j} \hat{p}_{ij}^{n_{ij}(t)}. \quad (41)$$

Por outro lado, a função de verossimilhança maximizada sob H_1 é

$$\prod_i \prod_{i,j} \hat{p}_{ij}(t)^{n_{ij}(t)}. \quad (42)$$

A razão da verossimilhança assume a forma

$$\lambda = \prod_t \prod_{i,j} \left[\frac{\hat{p}_{ij}}{\hat{p}_{ij}(t)} \right]^{n_{ij}(t)} \quad (43)$$

Quando a H_0 é verdadeira, $-2 \log \lambda$ tem distribuição χ^2 com $(T - 1)[m(m - 1)]$ graus de liberdade, conforme uma pequena extensão de um teorema de Cramér (CRAMÉR, 2016) ou de Neyman (NEYMAN, 1949).

Para um dado i , o conjunto $\hat{p}_{ij}(t)$ tem a mesma distribuição assintótica que as estimativas de probabilidades multinomiais p_{ij} para T amostras independentes. Uma tabela $m \times T$ pode ser usada para representar as estimativas conjuntas $p_{ij}(t)$ para um dado i e para $j = 1, 2, \dots, m$ com $t = 1, 2, \dots, T$.

O interesse é saber se as variáveis aleatórias representadas pelas linhas T têm a mesma distribuição, se for o caso, os dados são homogêneos e a matriz será estacionária. Isso equivale a dizer que existem m constantes $p_{i1}, p_{i2}, \dots, p_{im}$, com $\sum_j p_{ij} = 1$, tal que a probabilidade associada com a j -ésima coluna seja igual a p_{ij} em todas as T linhas, ou seja, $p_{ij}(t) = p_{ij}$ para $t = 1, 2, \dots, T$. O teste χ^2 de homogeneidade é apropriado aqui. Para o teste desta hipótese é feito o cálculo de

$$\chi_i^2 = \sum_{i,j} n_i(t-1) [\hat{p}_{ij}(t) - \hat{p}_{ij}]^2 / \hat{p}_{ij}, \quad (44)$$

se H_0 for verdadeira, χ^2 tem a distribuição limitante com $(m-1)(T-1)$ graus de liberdade.

Outro teste de hipóteses para T amostras independentes a partir de tentativas multinomiais por ser obtida usando o critério de razão da verossimilhança, ou seja, para testar esta hipótese para os dados obtidos na tabela $m \times T$, calcula-se

$$\lambda_i = \prod_{i,j} [\hat{p}_{ij}/\hat{p}_{ij}(t)]^{n_{ij}(t)} \quad (45)$$

que é formalmente similar ao critério da razão da verossimilhança. A distribuição assintótica de $-2 \log \lambda_i$ é χ^2 com $(m-1)(T-1)$ graus de liberdade.

Esta discussão tratou sobre os dados para um determinado valor de i , dessa forma, a hipótese pode ser testada separadamente para cada i .

Considera-se agora a hipótese conjunta que $p_{ij}(t) = p_{ij}$ para todo i, j e t . Um teste para isso surge diretamente do fato que as variáveis aleatórias $\hat{p}_{ij}(t)$ e $\hat{p}_{ij}$ para dois valores de i são assintoticamente independentes. Assim, sob H_0 , o conjunto de χ_i^2 calculado para cada i é assintoticamente independente, e a soma

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^m \chi_i^2 = \sum_i \sum_{i,j} n_i(t-1) [\hat{p}_{ij}(t) - \hat{p}_{ij}]^2 / \hat{p}_{ij} \quad (46)$$

tem a distribuição limitante usual com $m(m-1)(T-1)$ graus de liberdade. Similarmente, o teste baseado na equação 43 pode ser escrito como

$$\sum_{i=1}^m -2 \log \lambda_i = -2 \log \lambda \quad (47)$$

Apêndice D – Aplicação do teste de hipóteses para homogeneidade

Na seção 2.6.2 são construídas as matrizes observáveis. Como sugerem Anderson e Goodman (1957), o teste χ^2 é apropriado pois pretende-se avaliar se as transições são equivalentes àsquelas esperadas, e também sugerem a avaliação a partir de tabelas de contingência. Tomando como estimador a matriz M_1 :

Tabela 19 – Teste de homogeneidade para o estado 1

transições observadas				transições esperadas			
0,5410	0,3279	0,1148	0,0164	0,5410	0,3279	0,1148	0,0164
0,6571	0,2286	0,1143	-	0,5410	0,3279	0,1148	0,0164
0,5588	0,3824	0,0588	-	0,5410	0,3279	0,1148	0,0164
0,6667	0,3333	-	-	0,5410	0,3279	0,1148	0,0164
0,6800	0,3200	-	-	0,5410	0,3279	0,1148	0,0164
-	1,0000	-	-	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000
0,2241	0,6207	0,1552	-	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000
0,1731	0,8077	0,0192	-	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000
0,2045	0,7955	-	-	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000
0,6667	0,3333	-	-	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000
				chi quadrado			
				-	-	-	-
				0,0249	0,0301	0,0000	0,0164
				0,0006	0,0091	0,0273	0,0164
				0,0292	0,0001	0,1148	0,0164
				0,0357	0,0002	0,1148	0,0164
				0,0000	-	0,0000	0,0000
				5.021,6328	0,1439	24.086,7296	0,0000
				2.996,0148	0,0370	368,6016	0,0000
				4.181,6160	0,0418	0,0000	0,0000
				44.447,5556	0,4445	0,0000	0,0000

O cálculo pode ser interrompido pois há números suficientemente grandes para rejeitar a hipótese nula, H_0 : o processo é homogêneo. A seguir, é feito o teste usando M_2 como estimador:

Que também exhibe números suficientemente grandes para χ^2 mesmo com m colunas e T linhas, sendo $(m-1)(T-1)$ graus de liberdade. Principalmente por conta da contagem zero nos órbitos a partir do estado livre, número que se repete para todas as outras M_i matrizes, que entregam os mesmos resultados para a rejeição de H_0 .

Tabela 20 – Teste de homogeneidade para o estado 2

transições observadas				transições esperadas			
0,5410	0,3279	0,1148	0,0164	0,6571	0,2286	0,1143	0,0000
0,6571	0,2286	0,1143	-	0,6571	0,2286	0,1143	0,0000
0,5588	0,3824	0,0588	-	0,6571	0,2286	0,1143	0,0000
0,6667	0,3333	-	-	0,6571	0,2286	0,1143	0,0000
0,6800	0,3200	-	-	0,6571	0,2286	0,1143	0,0000
-	1,0000	-	-	0,2241	0,6207	0,1552	0,0000
0,2241	0,6207	0,1552	-	0,2241	0,6207	0,1552	0,0000
0,1731	0,8077	0,0192	-	0,2241	0,6207	0,1552	0,0000
0,2045	0,7955	-	-	0,2241	0,6207	0,1552	0,0000
0,6667	0,3333	-	-	0,2241	0,6207	0,1552	0,0000
				chi quadrado			
				0,0205	0,0431	0,0000	26,8632
				-	-	-	0,0000
				0,0147	0,1035	0,0269	0,0000
				0,0001	0,0480	0,1143	0,0000
				0,0008	0,0365	0,1143	0,0000
				0,2241	0,2318	0,1552	0,0000
				-	-	-	0,0000
				0,0116	0,0563	0,1192	0,0000
				0,0017	0,0492	0,1552	0,0000
				0,8741	0,1331	0,1552	0,0000

Apêndice E – Funções de sobrevivência

Seja T uma variável aleatória contínua e positiva e a considere como o tempo até que um determinado evento ocorra, e seja $f(t)$ sua função de densidade de probabilidade, tal função pode ser interpretada como a probabilidade de um indivíduo sofrer um evento em um instante no tempo:

$$f(t) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T \leq t + \epsilon)}{\epsilon}. \quad (48)$$

Integrando toda a área sob essa curva tem-se a função de risco acumulada:

$$F(t) = \int_0^t f(t)dt. \quad (49)$$

A função de sobrevivência, $S(t)$, é a probabilidade de um indivíduo sobreviver por mais do que um determinado tempo t .

$$S(t) = P(T > t). \quad (50)$$

Com

$$S(t) = 1 - F(t) \quad (51)$$

A função de risco, denominada $h(t)$, é a probabilidade instantânea de um indivíduo sofrer o evento em um intervalo entre t e $t + \epsilon$ dado que ele tenha sobrevivido até t . Seja ϵ infinitamente pequeno, teremos

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (52)$$

Função de risco, $h(t)$, é também conhecida por:

- função ou taxa de incidência;
- força de infecção
- taxa de falha;
- força de mortalidade;
- força de mortalidade condicional.

e indica uma taxa, não uma probabilidade, podendo assumir qualquer valor maior ou igual a zero. Uma vez que $S(t) = 1 - F(t)$, sua derivada é dada por $S'(t) = -F'(t) = -f(t)$.

Então:

$$\frac{d}{dt} \ln(S(t)) = \frac{-f(t)}{S(t)} = -h(t) \quad (53)$$

que, ao ser integrada fornece

$$\ln S(t) = - \int_0^t h(x) dx = -H(t) \quad (54)$$

de onde obtêm-se as relações

$$H(t) = -\ln S(t) \quad S(t) = \exp^{-H(t)} . \quad (55)$$

Anexo A – Instrumento para coleta de dados

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Pasta	Data		Idade Receptor		SEXO:	Mas	Fem
Etiologia da DRC	HAS	Diabetes	Glomerulopatas	HD	CAPD	DPA	Indeterminada
T em Diálise	O	A	B	AB	AB	Outro	Conservador
Gestações	G	P	A				N de Transfusões
Raça	Branca	Negra	Parda	Amarela	Indígena		
Peso seco:	Altura:	Diurese Residual	Acesso Diálise				
Antecedentes	HAS	DM	Etilismo	Ex-etilista	Tabagismo	ex Tabagista	
Sorologias	HbSag	Pos	Neg	CMV	Pos	Neg	
Receptor / Exame	HIV	Pos	Neg	PTH			
	HCV	Pos	Neg	EBV	Pos	Neg	N Rea

DOADOR	Idade	Peso	Altura	Raça	ABO	() O	() A	() B	() AB
	Causa Mortis	HAS	DM	Uso de DVA	Não	NORA	DOPA	Outra	
	PCR	Infecção	FOCO	Cultura	ATB:				
	Sorologias	CMV	Pos	Neg	Anti HbC	Pos	Neg	HbsAg	
		HCV	Pos	Neg	Anti HbS	Pos	Neg	HIV	
BX	RD:	Esc:	RE:	Esc:	NTA:	Arquitetura			
SPOT	Sol Preservação								

TX	Rim	Pânc-Rim	Pâncreas	PRA	Classe I	Classe II	DSA
HLA Receptor	A	B	DR	MM	Priorização	Sim	Não
HLA Doador	A	B	DR		TIF	TAV	TIQ
Anast Ureteral	Gregoir	Politano	Uretero-pielo	Outro	T SVD	T Duplo J	
Dados Cirúrgicos Importante	Hb	Ht	Leuco	Pla	Total TRS	Indicação TRS	
IPTX	Sim	Não	Acesso	ITU	ISC	PNM	Peritonite

Imunossup	FK	Pred	AZA	MPS	Thymo	Simulect
	EVO	SIROL				Alta/dias
Troca Imunos.	FK	Pred	AZA	MPS	EVO	SIROL
Motivo da Troca	Suspensão Imunos. Motivo					
Óbito Receptor	Sim	Não	T de PTX dias		Causa	
Perda de enxerto	Sim	Não	T de PTX dias		Causa	

INFEÇÃO	Celularid. / Cultura	MÊS	INTERNAÇÃO	DIAS	TTO	DIAS	Celularid. / Cultura	MÊS	INTERNAÇÃO	DIAS	TTO	DIAS
CMV		() S () N						() S () N				
CMV		() S () N						() S () N				
PNM		() S () N						() S () N				
ITU		() S () N						() S () N				
ICS		() S () N						() S () N				
ISC		() S () N						() S () N				
		() S () N						() S () N				

BACTRIN ☐ Sim ☐ Não ☐ 3 m ☐ 6 m ☐ 8 m ☐ 12 m +

Segmento 0 a 12 Meses

Segmento 13 a 24 Meses

Anexo B – Parecer do comitê de ética

Figura 20 – Paarticipação no projeto

Figura 21 – Parecer do comitê de ética

Anexo C – Revisões sistemáticas

Tabela 21 – revisões sistemáticas

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Hodson et al. (2005)	Revisão Sistemática com metanálise		RR <1 favorece VGC
	32 ECR	Doença pelo CMV	RR= 0,93 (0,59 – 1,48)
	Apenas 1 ECR comparou Valganciclovir versus Ganciclovir 3g/dia em pacientes transplantados de rim, rim-pâncreas, fígado e coração.	Infecção pelo CMV	RR= 0,99 (0,80 – 1,24)
	Valganciclovir 900mg/dia versus Ganciclovir 3g/dia		
Kalil et al. (2009)	Revisão Sistemática com metanálise		OR <1 favorece VGC
	3 ECR	Prevenção da doença pelo CMV	Risco global
	3 Coortes		OR= 0,98 (0,67 – 1,43)
	3 Casos-controle		Apenas ECR
	N = 1831 pacientes		OR= 1,31 (0,50 – 3,40)
	Comparações: Valganciclovir 900mg/dia x ganciclovir Valganciclovir 450mg/dia x ganciclovir Valganciclovir x outras terapias		Valganciclovir 900mg OR= 1,11 (0,69 – 1,77) Valganciclovir 450mg OR= 0,76 (0,40 – 1,44) Subgrupo D+/R- OR= 0,87 (0,52 – 1,45)
	Transplantes: rim, rim-pâncreas, fígado, coração e pulmão.		
Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Kalil et al. (2009)	Revisão Sistemática com metanálise		OR <1 favorece VGC
	3 ECR	Neutropenia < 1500/mm³	Versus todas as terapias
	3 Coortes		OR= 3,63 (1,75 – 7,53)
	3 Casos-controle		Versus ganciclovir
	N = 1831 pacientes	Neutropenia < 1000/mm³	OR= 2,88 (1,27 – 6,53)
	Comparações: Valganciclovir 900mg/dia x ganciclovir Valganciclovir 450mg/dia x ganciclovir Valganciclovir x outras terapias		Apenas ECR
	Transplantes: rim, rim-pâncreas, fígado, coração e pulmão.		OR= 2,82 (1,05 – 7,60)
		Sobrevida	OR= 1,29 (0,70 – 2,38)
		Risco de doença tardia pelo CMV	Versus ganciclovir
			OR= 1,05 (0,67 – 1,64)
			Versus outras terapias
			OR= 8,95 (1,07 – 74,83)

		Valganciclovir 900mg/dia, n = 1543	OR <1 favorece VGC
Kalil et al. (2011)		Doença pelo CMV	Risco global OR= 1,06 (0,64 – 1,76) <i>Versus</i> ganciclovir OR= 1,14 (0,63 – 2,06) <i>Versus</i> terapia preemptiva OR= 0,87 (0,27 – 2,78) Enxerto: Rim OR= 1,80 (0,80 – 4,02) Enxerto: Coração OR= 0,34 (0,05 – 2,44) Enxerto: Fígado OR= 5,29 (0,98 – 28,57) Enxerto: Pulmão OR= 0,70 (0,27 – 1,81) Múltiplos enxertos OR= 0,92 (0,52 – 1,61)
	Revisão Sistemática com metanálise		
	3 ECR		
	8 Caso-controle		
	9 Coortes		
	N = 3017		
	Comparações: Valganciclovir 900mg/dia ou 450mg/dia <i>Versus</i> : Ganciclovir 3g/dia; Terapia preemptiva.		
		Leucopenia	OR= 5,24 (2,09 – 13,15)
	Transplantes: rim, rim-pâncreas, fígado, coração e pulmão.	Neutropenia	OR= 3,72 (1,61 – 8,60)
		Rejeição aguda	OR= 1,71 (0,45 – 6,50)
		Perda do enxerto	OR= 1,23 (0,45 – 3,36)
		Morte	OR= 1,17 (0,56 – 2,43)
Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
		Valganciclovir 450mg/dia, n=1531	OR <1 favorece VGC
Kalil et al. (2011)		Doença pelo CMV	Risco global OR= 0,77 (0,49 – 1,18) <i>Versus</i> ganciclovir OR= 0,92 (0,57 – 1,48) <i>Versus</i> terapia preventiva OR= 0,53 (0,18 – 1,53) Enxerto: Rim OR= 0,77 (0,29 – 2,05) Enxerto: Rins-pâncreas OR= 0,73 (0,41 – 1,28) Enxerto: Fígado OR= 1,22 (0,27 – 5,44)
	Revisão Sistemática com metanálise		
	3 ECR		
	8 Caso-controle		
	9 Coortes		
	N = 3017		
	Comparações: Valganciclovir 900mg/dia ou 450mg/dia <i>Versus</i> : Ganciclovir 3g/dia; Terapia preemptiva.		
		Leucopenia	OR= 1,58 (0,96 – 2,61)
	Transplantes: rim, rim-pâncreas, fígado, coração e pulmão.	Neutropenia	OR= 2,92 (0,32 – 27,03)
		Rejeição aguda	OR= 0,80 (0,50 – 1,28)
		Perda do enxerto	OR= 0,67 (0,27 – 1,64)
		Morte	OR= 1,12 (0,47 – 2,71)

	Revisão Sistemática com metanálise	Metanálise dos estudos controlados	OR <1 favorece VGC
Kalil et al. (2012)	5 estudos controlados	Doença pelo CMV	Risco global
	1 ECR		OR= 1,81 (1,00 – 3,29)
	1 Caso-controle		Subgrupo D+/R-
	3 Coortes		OR= 1,96 (1,05 – 3,67)
	N = 483	Leucopenia	OR= 1,87 (1,03 – 3,37)
	Comparações:		
	Valganciclovir 900mg/dia x ganciclovir	Rejeição aguda	OR= 0,82 (0,55 – 1,22)
	Valganciclovir 450mg/dia x ganciclovir		
		Morte	OR= 1,29 (0,58 – 2,85)
		Metanálise dos estudos braço-único	
	5 estudos braço-único	Doença pelo CMV	Risco global
	1 Caso-controle		12% (9% – 16%)
	4 Coortes	Leucopenia	Subgrupo D+/R-
	N = 380		20% (10% – 38%)
	Valganciclovir 900mg/dia	Rejeição aguda	15% (9% – 23%)
	Valganciclovir 450mg/dia		6% (3% – 12%)
	Pacientes receptores de transplante de fígado com alto risco para doença pelo CMV		

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Hodson et al. (2013)	Revisão sistemática com metanálise 37 ECR 4 ECR avaliaram Valganciclovir 1 ECR comparou valganciclovir vs. Ganciclovir de maneira direta. 1 ECR comparou valganciclovir vs. Valaciclovir de maneira indireta.	Valganciclovir versus Ganciclovir (1 ECR)	RR<1 favorece VGC
		Doença pelo CMV	Em 6 meses RR= 0,80 (0,47 – 1,37) Em 12 meses RR= 0,93 (0,59 – 1,48) Em receptores de fígado RR= 1,57 (0,71 – 3,47) Em receptores de rim RR= 0,27 (0,10 – 0,74) Em receptores de coração RR= 0,60 (0,09 – 3,95) Em receptores de rim-pâncreas RR= 0,39 (0,02 – 7,88)
		Infecção pelo CMV	Em 6 meses RR= 0,92 (0,71 – 1,19) Em 12 meses RR= 0,99 (0,71 – 1,19)
		Todas as causas de morte	RR= 0,98 (0,43 – 2,25)
		Morte pela doença do CMV	RR= 0,52 (0,03 – 8,29)
		Valganciclovir versus Valaciclovir (1 ECR)	RR<1 favorece VGC
		Doença pelo CMV	RR= 0,74 (0,15 – 3,75)
		Infecção pelo CMV	RR= 1,37 (0,78 – 2,39)
		Morte	RR= 1,03 (0,15 – 6,90)
		Leucopenia	RR= 1,03 (0,40 – 2,62)

fonte:(CCATES, 2014)

Anexo D – Custos hospitalares

Ministério da Saúde
www.DATASUS.gov.br
SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS

Usuário: publico

Procedimento

Procedimento: 05.06.02.005-3 - TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIA PÓS-TRANSPLANTE DE RIM - PÓS TRANSPLANTE CRÍTICO

Grupo: 05 - Transplantes de órgãos, tecidos e células
Sub-Grupo: 06 - Acompanhamento e intercorrências no pré e pós-transplante
Forma de Organização: 02 - Intercorrência pós transplante

Competência: 08/2017 [Histórico de alterações](#)

Modalidade de Atendimento: Hospitalar
Complexidade: Alta Complexidade
Financiamento: Fundo de Ações Estratégicas e Compensações (FAEC)
Sub-Tipo de Financiamento: Transplantes de órgãos, tecidos e células
Instrumento de Registro: AIH (Proc. Principal)
Sexo: Ambos
Média de Permanência:
Tempo de Permanência:
Quantidade Máxima: 30
Idade Mínima: 0 meses
Idade Máxima: 130 anos
Pontos: 200
Atributos Complementares: Permanência por dia

Valores

Serviço Ambulatorial: R\$ 0,00	Serviço Hospitalar: R\$ 82,62
Total Ambulatorial: R\$ 0,00	Serviço Profissional: R\$ 35,43
	Total Hospitalar: R\$ 118,05

Descrição	CID	CBO	Leto	Serviço Classificação	Habilitação	Redes	Origem	Regra Condicionada	Renases	TUSS
<p>Descrição</p> <p>TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE INTERNADO POR COMPLICAÇÃO RELACIONADA AO TRANSPLANTE DE RIM DE DOADOR VIVO OU FALECIDO QUE DEMANDE TEMPO PROLONGADO DE INTERNAÇÃO NA VIGÊNCIA DE COMPLICAÇÕES. O VALOR DESTA PROCEDIMENTO NÃO INCLUI DIÁRIA DE UTI, MEDICAÇÃO ANTIFÚNGICA E ANTIVIRAL.</p>										