

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

VITOR PEREIRA WEISHEIMER

**UTILIZAÇÃO DE MODELO MARKOVIANO PARA ESTIMAR IMPACTO DA
VACINAÇÃO DE COVID-19 ATRAVÉS DO INDICADOR QALY**

LONDRINA

2021

VITOR PEREIRA WEISHEIMER

**UTILIZAÇÃO DE MODELO MARKOVIANO PARA ESTIMAR IMPACTO DA
VACINAÇÃO DE COVID-19 ATRAVÉS DO INDICADOR QALY**

**Estimating impact of Covid-19 vaccination through QALY indicator using a
Markovian Model**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito para obtenção do título de
Bacharel em Engenharia de Produção da
Universidade Tecnológica Federal do Paraná
(UTFPR)

Orientador(a): Rogério Tondato.

LONDRINA

2021

VITOR PEREIRA WEISHEIMER

**UTILIZAÇÃO DE MODELO MARKOVIANO PARA ESTIMAR IMPACTO DA
VACINAÇÃO DE COVID-19 ATRAVÉS DO INDICADOR QALY**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para obtenção
do título de Bacharel em Engenharia de
Produção da Universidade Tecnológica
Federal do Paraná (UTFPR).

Data da aprovação: 29 de novembro de 2021

Eduardo José Pitelli

Doutor

Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Silvana Rodrigues Quintilhano

Doutora

Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Rogério Tondato

Doutor

Universidade Tecnológica Federal do Paraná

LONDRINA

2021

RESUMO

A pandemia do vírus SARS-CoV-2 ou COVID-19 trouxe premência em intervenções que contivessem a disseminação da doença na população mundial. Pesquisas a respeito do assunto acontecem em profusão para promover melhor entendimento e prover aparatos para o combate do vírus. A vacinação em massa da população mundial promoveu considerável restabelecimento na qualidade de vida das pessoas. Nesta perspectiva, modelos Markovianos são úteis na modelagem de problemas relacionados a enfermidades como a COVID-19, trabalhando com estados discretos e probabilidades de transição entre eles. Este trabalho propõe um modelo de Markov que avalia o ganho na qualidade de vida de pacientes, usando a dinâmica de internações anteriores e posteriores à vacinação em massa. O modelo apresentado utiliza o conceito de anos de vida ajustados por qualidade (QALY) para quantificar o incremento. Probabilidades de transição de estado foram encontradas a partir de pesquisas sobre o assunto e reunidas em um modelo Markoviano utilizado para estimar o impacto da vacinação nas internações por COVID-19. Os resultados evidenciam redução na taxa de mortalidade de pacientes vacinados internados por COVID-19, além do aumento significativo nos anos de vida ajustados por qualidade ganhos nessa intervenção.

Palavras-chave: COVID-19; modelo de Markov; QALY; análise econômica; vacina.

ABSTRACT

The pandemic of the SARS-CoV-2 virus, or COVID-19, has brought the need of urgent interventions to contain the spread of the disease globally. Research on the subject has been conducted in profusion to promote better understanding and provide tools to fight the virus. Mass vaccination of the world's population has promoted a considerable improvement in people's quality of life. From that perspective, Markovian models are useful in modeling problems related to diseases such as COVID-19, working with discrete states and their correlated transition probabilities. This paper proposes a Markov model that evaluates the gain in quality of life of patients, using the dynamics of hospitalizations before and after mass vaccination. The model presented uses the concept of quality-adjusted life years (QALY) to quantify the increment. State transition probabilities were retrieved from research on the subject and assembled into a Markovian model used to estimate the impact of vaccination on COVID-19 hospitalizations. The results show a reduction in the mortality rate of vaccinated patients hospitalized for COVID-19, and a significant increase in the quality-adjusted life years gained from this intervention.

Keywords: COVID-19; Markov model; QALY; economic analysis; vaccine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama de transição.....	13
Figura 2. Gráfico da evolução da cobertura de vacinação de idosos no Brasil, entre Janeiro e Abril de 2021.....	19
Figura 3. Gráfico da mortalidade proporcional de indivíduos com idades de 80 anos ou mais e 90 anos ou mais, entre janeiro e abril de 2021	20
Figura 4. Gráfico da evolução dos resultados de admissão hospitalar de pacientes com COVID-19 com diagnóstico confirmado	21
Figura 5. Diagrama do destino de pacientes acometidos por COVID-19 em hospitais.....	22
Figura 6. Gráficos da evolução de pacientes em UTIs de COVID entre Fevereiro e Outubro de 2020	23
Figura 7. Representação gráfica do modelo de Markov em cinco estados básicos.....	25
Figura 8. Probabilidades de transição de estado para pacientes já internados com necessidade de atendimento em leito hospitalar.	25
Figura 9. Tabela das probabilidades de transição de estado cumulativas para pacientes vacinados em tratamento hospitalar	27
Figura 10. Tabela do QALY por estados de transição	28
Figura 11. Tabela da evolução dos estados dos pacientes a partir do estado inicial antes da vacinação em massa.....	29
Figura 12. Tabela da evolução dos estados dos pacientes a partir do estado inicial após vacinação em massa, considerando uma redução de 87,5% de internação.....	30

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
1.1 Objetivos.....	8
1.2 Justificativa	9
2. REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1 Teoria dos grandes números e aleatoriedade	11
2.2 Particularidades da cadeia de Markov	12
2.3 Definição de cadeia de Markov	13
2.4 Aplicações de cadeia de Markov	14
2.5 Aplicações na área da saúde	15
2.5.1 Análise econômica na área da saúde.....	16
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
4. DESENVOLVIMENTO DO TRABALHO	19
4.1 Modelagem do problema estocástico	24
4.2 Probabilidades de transição para pacientes vacinados	25
4.3 Definição do QALY.....	28
4.4 Simulação do modelo Markoviano	28
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	32
6. CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS.....	35

1. INTRODUÇÃO

A saúde pública tem como grande desafio atender à população de forma isonômica, com o menor tempo de espera para atendimento. A falta de leitos hospitalares para tratamento de diversas doenças pode gerar consequências drásticas no controle da disseminação de doenças contagiosas. Para isso, diversas são as propostas de melhoria na alocação de pacientes em leitos hospitalares. A vacinação em massa como intervenção adotada mundialmente acarreta proventos que são objeto de estudo.

Gerir leitos hospitalares envolve o desenvolvimento de sistemas de monitoramento e planejamento da ocupação hospitalar (FARIA et al., 2010). Para gerir efetivamente a entrada de pacientes, é necessário monitoramento de todo o sistema de saúde. A identificação da necessidade de melhorias em processos de gestão hospitalar advém de indicadores, muitos deles mantidos pelo Sistema Único de Saúde/SUS entre outros indicadores vinculados às instituições privadas. A vacinação em massa da população trouxe alívio nos leitos hospitalares do SUS, na medida em que reduziu consideravelmente a necessidade de internação de pacientes. (Tenforde *et al*, 2021)

As cadeias de Markov de tempo discreto e modelos Markovianos em geral (DTMC) podem ser aplicadas em modelos de larga escala na predição de eventos futuros baseados em fatores-chaves passados. O custo de simulação utilizando cadeias de Markov são muito menores que o custo de simulações convencionais, visto que as aquelas utilizam capacidade computacional proporcional aos caminhos modelados. As aplicações são inúmeras, como a utilização em manufatura, degradação de componentes, qualidade de produtos, análise de falhas, entre outras. (DABROWSKI; HUNT, 2009)

A utilização de processos estocásticos que simulam situações do cotidiano de forma simplificada enseja avaliar os impactos positivos da vacinação de COVID-19 no Brasil e no mundo por desses processos.

1.1 Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é aplicar uma Cadeia de Markov para simular o impacto da vacinação de COVID-19 na redução de internações e aumento nos anos

de vida ajustados pela qualidade de pacientes utilizando dados de pesquisas recentes.

Como objetivos específicos, tem-se:

- Realizar um referencial teórico sobre o tema;
- Levantar dados referentes aos internamentos em leitos de UTI e Enfermaria, bem como outros dados necessários, a respeito do COVID-19.
- Modelar e aplicar uma Cadeia de Markov para o problema proposto;
- Avaliar os resultados a partir desta modelagem.

1.2 Justificativa

Durante a pandemia do COVID-19, além dos desdobramentos econômicos e sociais, dificuldades no enfrentamento dos casos graves da doença foram evidenciados com a falta de leitos hospitalares para a população em geral. A necessidade de acompanhar o ganho em qualidade de vida em massa da população de forma eficaz após a vacinação traz à tona modelagens possíveis por meio de métodos probabilísticos como os processos estocásticos no estado e no tempo.

Segundo a OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde, A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) e tem como principais sintomas febre, cansaço e tosse seca. A maioria das pessoas (cerca de 80%) se recupera da doença sem precisar de tratamento hospitalar. Uma em cada seis pessoas infectadas por COVID-19 fica gravemente doente e desenvolve dificuldade de respirar. As pessoas idosas e as que têm outras condições de saúde como pressão alta, problemas cardíacos e do pulmão, diabetes ou câncer, têm maior risco de ficarem gravemente doentes. Nesse sentido, é de suma importância encontrar melhorias para a redução de internações de pacientes, para que o Sistema Único de Saúde (SUS) consiga comportar os casos mais graves e assim obter o menor impacto da doença na população.

As projeções da pandemia de COVID-19 no Brasil e no mundo, geralmente, estiveram subestimadas, haja vista a aplicação dos testes, longe de ser universal, especialmente entre as mortes não hospitalares. Neste aspecto, o Brasil se destaca pela baixa cobertura de testes realizados. (Stein *et al*, 2020) Em muitas ocasiões durante a pandemia de COVID-19, leitos hospitalares eram escassos e uma vaga poderia significar uma vida salva. Segundo o boletim epidemiológico BE 88 publicado pelo Ministério da Saúde, a vacinação é responsável por redução considerável nos

números de ocupação de leitos hospitalares. O presente trabalho propõe uma estimativa do aumento na qualidade de vida e anos de vida ganhos com a utilização das vacinas no combate ao COVID-19.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Processos estocásticos são modelos matemáticos de variáveis aleatórias que procuram analisar a evolução de um evento com o tempo. Geralmente relacionando a função objetivo procurada com a variável tempo, esses processos procuram obter a probabilidade de um evento futuro baseado em um ou mais eventos passados. Neste capítulo serão abordadas as definições dos conceitos utilizados no desenvolvimento do trabalho assim como aplicações paralelas dos métodos estocásticos para solução de problemas.

Um processo estocástico ou randômico é aquele em que uma família de variáveis aleatórias depende do tempo t e da ocorrência de um resultado ζ do espaço amostral Ω , sendo que, para cada variação de tempo, tem-se uma variável aleatória $X(t)$. O conjunto dessas variáveis aleatórias formam o processo estocástico (GARCIA, 2008).

Na maioria das situações, lidamos com mais do que um processo aleatório de cada vez. Por exemplo, podemos estar interessados nas temperaturas da cidade a , $X(t)$, e da cidade b , $Y(t)$. O comportamento conjunto de dois ou mais processos aleatórios é especificado pelas distribuições conjuntas para todas as escolhas possíveis de amostras de tempo dos processos. (GARCIA, 2008)

O Processo de Markov é um processo estocástico que consiste em um conjunto de objetos e estados, que satisfaz as seguintes premissas (BRONSON, 1985):

- A qualquer tempo t cada objeto deve estar em um estado;
- A probabilidade de que um objeto passe de um estado para o outro em um dado período depende somente desses dois estados envolvidos.

Neste sentido, as distribuições de probabilidade para o estado futuro dependem do estado avaliado, sem considerar como ocorreu a sucessão de eventos da cadeia. As probabilidades de outros estados e fatores externos não influenciam na transição de estados do processo Markoviano.

2.1 Teoria dos grandes números e aleatoriedade

Pela teoria dos grandes números, os resultados de experimentos aleatórios probabilísticos se aproximam da esperança do resultado, quanto mais experimentos forem feitos. (DEKKING, 2005)

Definindo aleatoriedade em grandes números, uma amostra seria aleatória se coletada a partir de um pressuposto ou método que, sendo aplicado muitas e muitas vezes indefinidamente, faça com que, a longo prazo, o sorteio de qualquer conjunto de números ocorra com frequência igual à de qualquer outro conjunto do mesmo tamanho." (PEIRCE apud MLODNOW, 2011)

Lages conceitua a variável aleatória como um número $x(\zeta)$ atribuído a cada resultado ζ de um experimento. Assim, uma variável aleatória é uma função cujo domínio é o conjunto S de resultados do experimento. (Lages, 2004, pg. 7)

2.2 Particularidades da cadeia de Markov

Andrei Andreyevich Markov em 1907, calculando a probabilidade de vogais a serem seguidas de outras vogais ou consoantes em um estudo do poema Eugene Onegin de Alexander Pushkin, percebeu que, feitas certas condições, a convergência de valores não precisava de independência dos eventos. (GAGNIUC, 2017)

A propriedade de Markov refere-se a essa falta de memória do sistema avaliado, isto é, o evento futuro não depende do tempo transcorrido e de eventos passados. Nesse sentido, pode-se definir a assumpção de Markov como a descrição de um modelo matemático que possui as propriedades de Markov em funcionamento.

O termo Hidden Markov Model (HMM) ou modelo oculto de Markov pode ser descrito como uma modelagem matemática onde a propriedade de Markov está atuando, mesmo com parâmetros desconhecidos. (RABINER, 1989) Tal modelo foi amplamente usado para obter padrões de eventos não conhecidos baseados em eventos conhecidos, como o reconhecimento de movimentos de mão por vídeo inspeção baseados no modelo oculto de Markov. (STARNER & PENTLAND, 1995).

Os estados da cadeia de Markov podem ser classificados da seguinte maneira: (NETO, 2014)

- Estados comunicantes: um estado é atingível a partir do estado i se e só se houver pelo menos um caminho de i para j .
- Estado transiente: um estado j é chamado transiente se existir um estado k que seja atingível a partir de j , mas não sendo j atingível a partir de k .
- Estado recorrente: um estado j é recorrente se não for transiente, ou seja, se for sempre possível regressar a j ;
- Estado absorvente: um estado j é absorvente se o processo lá entrar não mais voltar a sair, ou seja, se $p_{ij} = 1$.

Segundo Papoulis (1989), tanto Cadeias de Markov quanto processos de Markov podem ser discretos ou contínuos em relação ao tempo, dependendo de como o tempo será avaliado. Cadeias de Markov em tempo contínuo:

$$t \in R+ = [0, \infty) \quad (1)$$

sendo t o tempo podendo ser em frações. Já as cadeias de Markov em tempo discreto possuem a seguinte forma:

$$n \in Z+ = \{ 0, 1, 2, \dots \} \quad (2)$$

onde n é um número inteiro.

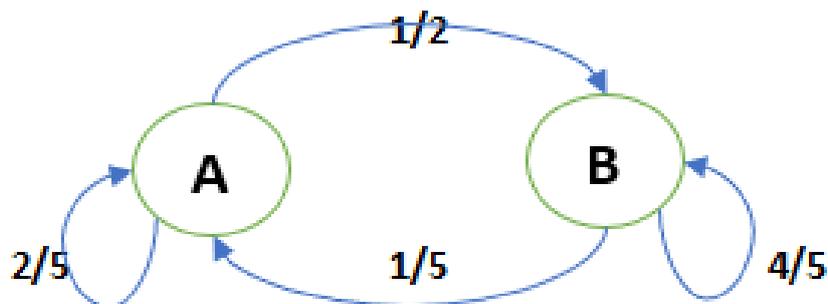
2.3 Definição de cadeia de Markov

Tomemos uma matriz $P = (P_{ij} : i, j \in I)$. Para que seja uma matriz estocástica, toda linha j da matriz deve ser uma distribuição. Cada termo da matriz será a probabilidade da associação entre posições da matriz. Para exemplificar e facilitar o entendimento, imagine uma situação em que há duas opções de localização A e B, sendo as linhas a localização atual e as colunas o destino. A probabilidade de manter-se em A é 40%, a probabilidade de deslocar-se de A para B é 60%. Manter-se em B é 20% e deslocar-se de B para A é 80%. Nessa situação, teríamos a matriz:

$$P = \begin{pmatrix} 2/5 & 1/2 \\ 1/5 & 4/5 \end{pmatrix}$$

Nota-se que a soma das probabilidades das linhas é dada $\sum P_{ij} = 1$, mantendo a condição de situação estocástica. Outra forma de representar tal situação pode ser feita por meio de um diagrama, chamado de diagrama de transição, facilitando a compreensão e visualização dos eventos, como evidenciado na figura:

Figura 1 - Diagrama de transição



A matriz de transição criada representa a probabilidade de cada evento da cadeia. O evento em questão é aleatório, isto é, não há como prever quando acontecerá. Com base nisso, seguindo os teoremas formalizados das cadeias de Markov, pode-se inferir baseado no evento passado qual será a probabilidade de evento futuro.

Diz-se que $(A_n)_{n \geq 0}$ é uma cadeia de Markov com distribuição inicial λ e a matriz de transição P se:

- i) $(A_n)_{n \geq 0}$ tem distribuição λ
- ii) Para todo $n \geq 0$ condicional em $(A_n) = i$, A_{n+1} tem distribuição e é independente de A_n, \dots, A_{n-1} .

Satisfeitas tais condições, teremos uma cadeia de Markov definida. (Norris, 1998).

As probabilidades de transição de cadeias markovianas são ditas estacionárias, pois não mudam ao longo do tempo. Destarte, uma transição pode ocorrer em n etapas e ainda ser possível calcular a sua probabilidade (HILLIER; LIEBERMAN 2006).

Em literatura a respeito do assunto, Hillier e Lieberman (2006) mostram que as probabilidades estacionárias podem ser resumidas em:

$$p_{ij} = P\{X_{t+1} = j | X_t = i\} \quad (4)$$

Para uma transição de i para j , onde há apenas uma etapa. Então para n etapas, teremos:

$$p_{ij}^n = P\{X_{t+n} = j | X_t = i\} \quad (5)$$

Ou seja, a probabilidade em n etapas continua estacionária. Tais probabilidades são satisfeitas se

$$p_{ij} \geq 0, \quad (6)$$

$$\sum_{j=0}^m p_{ij}^n = 1 \quad (7)$$

2.4 Aplicações de cadeia de Markov

As cadeias de Markov podem ser aplicadas às situações pandêmicas como a que vivemos durante a Covid-19. Em uma população infectada por um vírus, a quantidade de infectados pode influir diretamente na taxa de transmissão, assim como o declínio da população infectada pode ser feito por meio de vacinas. É possível

transformar tais condições em um modelo matemático para exemplificar a aplicação das cadeias de Markov em situações do cotidiano.

Assumindo um número X_t de infectados e Z_t de não infectados, teremos uma população total dada:

$$H_t = S_t + I_t \quad (8)$$

Tem-se então uma cadeia de markov com taxas de transição conhecidas, dadas a seguir:

$$Tx(s, i)(s - i, i + 1) = \lambda si \quad (9)$$

$$Tx(s, i)(s, i - 1) = \mu i \quad (10)$$

Onde a taxa de transição depende do estado anterior analisado, dado como (s, i) , gerando os parâmetros de distribuição da transição.

2.5 Aplicações na área da saúde

Um hospital pode ser visto como uma empresa, que necessita de sistemas de gerenciamento (OLIVEIRA, 2013), para isso é de extrema importância o desenvolvimento de processos que buscam otimizar o fluxo de atendimento de pacientes, visto que o bem tutelado é a saúde pública.

Para NETO (2014), A avaliação das intervenções em saúde pode ser descrita em seis etapas. Inicialmente demonstra-se em estudos experimentais e em humanos, a segurança de determinado produto. A segunda etapa é a demonstração da eficácia da intervenção, que é a avaliação do efeito global em termos de saúde que pode ser alcançado quando aplicado em condições ideais. Na terceira etapa avalia-se a efetividade que é a demonstração do real efeito da intervenção quando é aplicada em condições reais práticas do dia a dia. Na quarta etapa avalia-se a eficiência que considera não apenas a efetividade de cada intervenção, mas também os recursos necessários para que a mesma seja implementada. A quinta etapa considera a disponibilidade das intervenções para as pessoas que delas necessitam. Na sexta e última etapa considera-se quem ganha e quem perde na escolha de uma intervenção ao invés de outra.

A gestão de pacientes por meio de um sistema eficiente não só reduz o tempo de espera, como também aumenta o número de leitos disponíveis e conseqüentemente reduz o tempo de internação (LAUREANO *et al.*, 2014). A gestão de leitos pode conter desde análises simples, até modelos matemáticos complexos que tentam sintetizar o processo e auxiliar na tomada de decisão.

Em pesquisa na área da saúde, Faissol *et al* (2006) utilizaram os conceitos de cadeia de Markov para obter um momento ótimo na realização de testes e tratamentos para doenças. Com um modelo de processo de decisão Markoviano, buscou-se uma relação de custo e ação baseada nos estados atuais e probabilidades de transição de doenças como a Hepatite C. Os autores levantaram a probabilidade de infecção de HCV (hepatites C vírus) por diferentes meios como uma probabilidade de transição para o modelo Markoviano.

Com base nos dados apresentados e probabilidades de transição, os autores concluem o trabalho encontrando resultados próximos da recomendação do centro de controle e prevenção de doenças CDC (do termo em inglês: Centers for Disease Control and Prevention), mostrando que a abordagem do problema por cadeia de Markov pode encontrar resultados satisfatórios.

Os processos de decisão Markovianos são poderosas ferramentas para a modelagem de decisões na área da medicina, sendo especialmente úteis em problemas estocásticos e decisões dinâmicas como o tratamento médico. (Schaefer *et al*, 2005)

2.5.1 Análise econômica na área da saúde

A área de economia na saúde busca encontrar um balanço entre valor e custo, pela otimização não somente da efetividade clínica, mas também o custo-benefício de intervenções médicas. (Komorowski; Raffa, 2016)

Para as análises econômicas, dois conceitos são de grande importância para a medição do resultado final da intervenção médica:

- Relação custo-efetividade, do termo em inglês *Cost-Effectiveness Ratio*, *CER*: é uma medida representando o valor econômico de uma intervenção, comparada à uma intervenção alternativa ou não intervenção [1]
- Qualidade de anos-vida ajustado, do termo em inglês *Quality-adjusted Life-Years*, *QALY*: uma medida da qualidade de vida ajustada à expectativa de vida do paciente. Utilizada em um score de 0 a 1, sendo 1 a qualidade de vida completa e 0 a morte do paciente. [2]

Existem quatro tipos de análises econômicas em saúde: custo-benefício, custo-minimização, custo-efetividade e custo-utilidade. A análise custo-efetividade (ACE) é

uma forma de avaliação econômica na qual se examinam tanto os custos como as consequências de programas ou tratamentos de saúde. (DRUMMOND *et al*, 1997).

Para realizar as análises de custo e comparação de métodos, é comum a utilização da análise de custo-efetividade (ACE), pois coloca em pauta a escolha de métodos a serem empregados na intervenção e suas consequências.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa em questão é quantitativa, pois assume um procedimento estruturado para coleta de dados e procura de forma objetiva atingir um resultado numérico. (POLIT et al., 2004)

O objetivo do trabalho é descritivo, envolvendo o estudo de fatos já ocorridos para aplicação de uma cadeia de Markov. Essa abordagem de pesquisa pretende descrever os fatos e fenômenos de determinada realidade (TRIVIÑOS, 1987)

Como a pesquisa envolve um problema local e propõe um método de previsão, é uma pesquisa aplicada à um problema real. Gerhardt e Silveira (2009) definem a pesquisa aplicada como aquela que busca gerar conhecimentos para aplicação prática, dirigidos à solução de problemas específicos. utilizando modelagem e simulação como método de descoberta.

Ao tratar um paciente em uma cadeia hospitalar, destinos variados estão atrelados à admissão do paciente: a alta hospitalar, o óbito, tratamentos alternativos, entre outros. Contextualizando o cenário de pandemia e vacinação do COVID-19, o presente trabalho reúne informações de pesquisas recentes relacionadas ao vírus, interessando-se principalmente nas probabilidades de internação e cura da doença.

Ao realizar um levantamento das probabilidades, uma matriz de transição é criada para modelar uma cadeia de Markov simplificada, que representa possíveis desfechos de um paciente internado por COVID-19. Atrelada às informações geradas na modelagem, uma estimativa de QALY total é usada para contrapor dados de pacientes internados antes da vacinação com períodos pós vacinação em massa.

As probabilidades de transição são obtidas a partir de pesquisas em diferentes localidades e hospitais do mundo para um caráter generalizante dos dados. As probabilidades são divididas em dois períodos: pré vacinação que corresponde aos dados de pesquisas do início da pandemia do COVID-19 no mundo e pós vacinação em massa para dados de pesquisa a partir de dezembro de 2020 que tratam de pacientes já vacinados. A probabilidade de transição de estado obtida é usada em um modelo Markoviano ao qual associa-se um score de qualidade de vida para cada estado desse modelo.

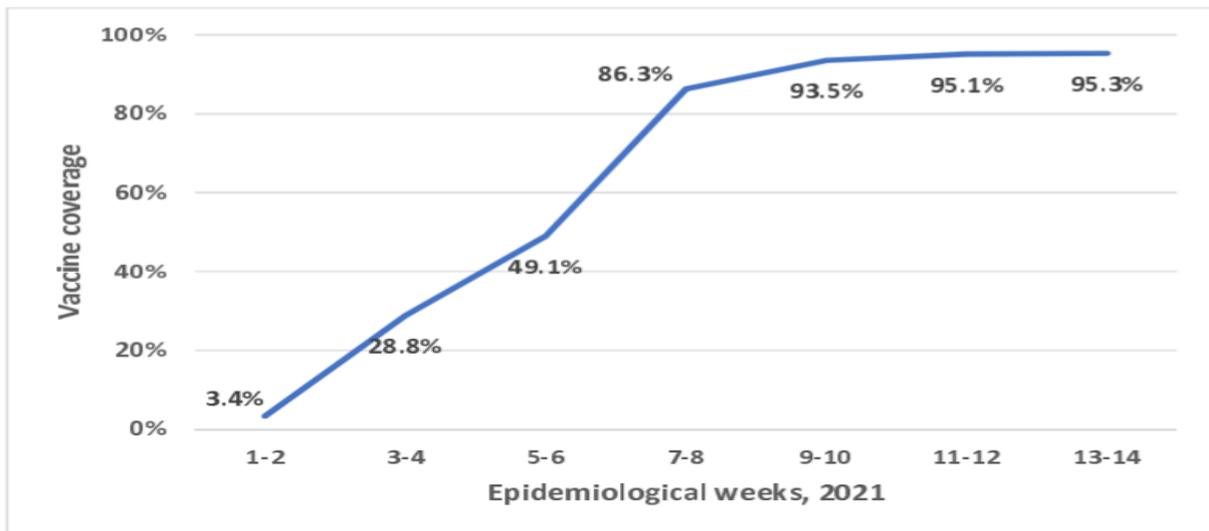
4. DESENVOLVIMENTO DO TRABALHO

Este trabalho busca simular um modelo estocástico que auxilie na previsão do aumento na qualidade de vida para infectados por Covid-19, comparando as condições de pacientes vacinados com não vacinados. Associa-se processos de decisão Markovianos com transições de estado para pacientes que necessitam de atendimento em leito hospitalar, tanto antes quanto depois da vacinação.

A imunização contra o COVID-19 no Brasil começou no final de janeiro de 2021, a vacinação teve como alvo primeiramente quatro grupos prioritários: trabalhadores da área da saúde, idosos, pessoas indígenas e servidores públicos. Desses grupos citados, a rápida evolução da vacinação em idosos no Brasil foi associada com um declínio significativo da mortalidade desses idosos. (Victora *et al*, 2021)

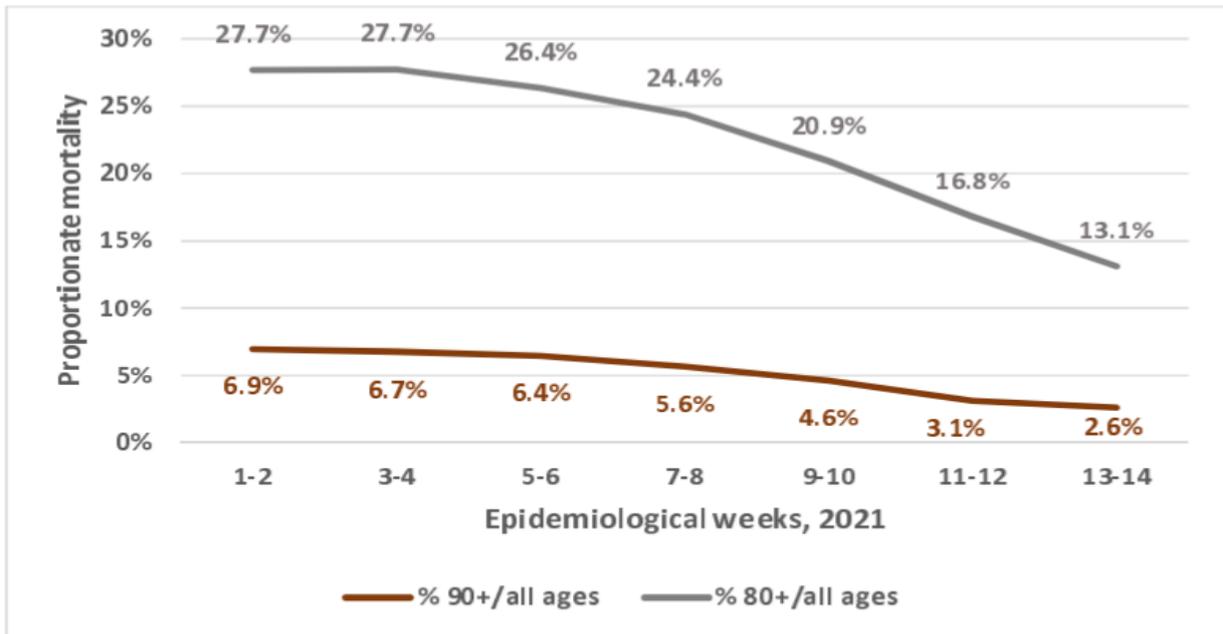
Os gráficos da figura 2 e 3 mostram a evolução da cobertura de vacinação em idosos e a respectiva taxa de mortalidade desse grupo populacional. Sendo a semana epidemiológica 1 correspondente à primeira semana de janeiro de 2021, já a semana epidemiológica 14 equivale à última semana do mês de abril de 2021 (Victora *et al*, 2021).

Figura 2. Gráfico da evolução da cobertura de vacinação de idosos no Brasil, entre janeiro e abril de 2021.



Fonte: Victora *et al*, 2021.

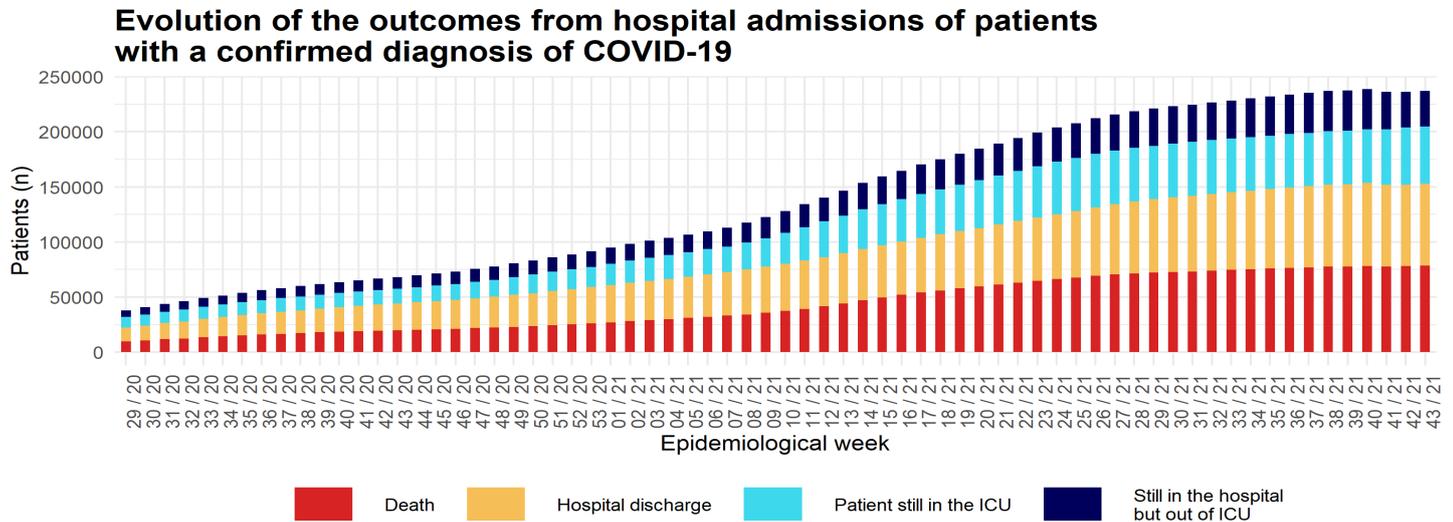
Figura 3. Gráfico da mortalidade proporcional de indivíduos com idades de 80 anos ou mais e 90 anos ou mais, entre janeiro e abril de 2021



Fonte: Victora *et al*, 2021.

Nesse sentido, é evidente o benefício da vacinação na redução de mortes por COVID-19. Modelos Markovianos podem ser aplicados para pesquisas médicas relacionadas à economia na medicina, obtendo resultados em uma simulação controlada (Komorowski; Raffa, 2016). O atendimento de um paciente com diagnóstico confirmado de COVID-19 passa por três opções: a internação em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), atendimento em leito hospitalar ou liberação para tratamento em casa. O gráfico da figura 4, retirado do banco de dados das UTI brasileiras, mostra a proporção dos pacientes admitidos em hospital com diagnóstico positivo de COVID-19:

Figura 4. Gráfico da evolução dos resultados de admissão hospitalar de pacientes com COVID-19 com diagnóstico confirmado



*Using the DATE OF ADMISSION at the ICU as a reference.

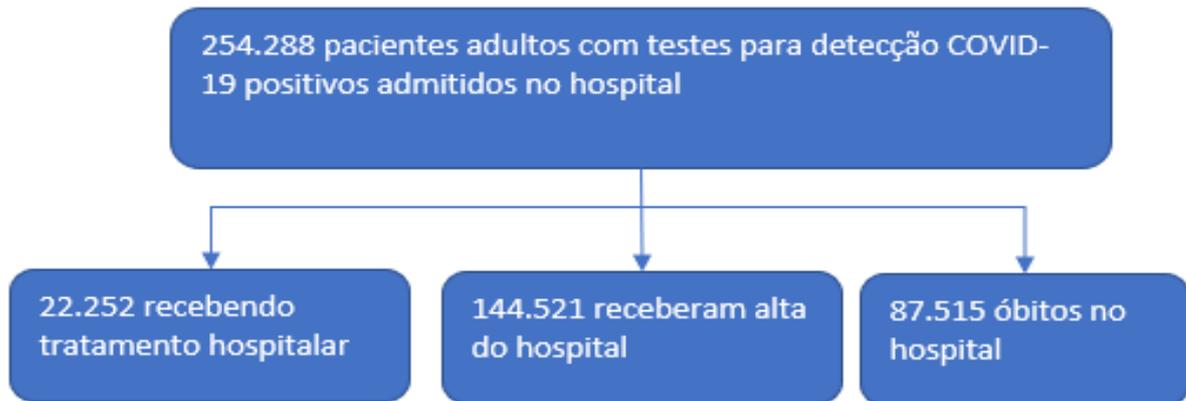
Source: Epimed Monitor - data updated until 11/02/2021

Fonte: UTIS BRASILEIRAS, 2021.

Na proposta de simulação, os pacientes são atendidos e alocados à leitos hospitalares, sendo esse portanto o estado de entrada da cadeia de Markov a ser simulada. Tendo em vista a grande quantidade de desfechos que um paciente de COVID-19 pode ter, a simulação simplificada prima pelo caminho mais comum de um paciente: a cura, sequelas ou o óbito. A admissão de pacientes não é tópico elaborado no presente trabalho, tratando-se neste apenas das probabilidades cumulativas de transição de estado para pacientes de COVID-19.

Pesquisas levantaram dados referentes à admissão de pacientes com a COVID-19 em hospitais, durante a semana 8 (começando em 16 de fevereiro de 2020) e a semana 33 (até 15 de agosto, 2020) houve 254 288 pacientes admitidos. Desses pacientes, 22 252 ainda recebiam tratamento hospitalar, 144 521 foram liberados do hospital e 87 515 morreram em leitos de hospital. (RANZANI *et al*, 2021) (figura5).

Figura 5. Diagrama do destino de pacientes acometidos por COVID-19 em hospitais

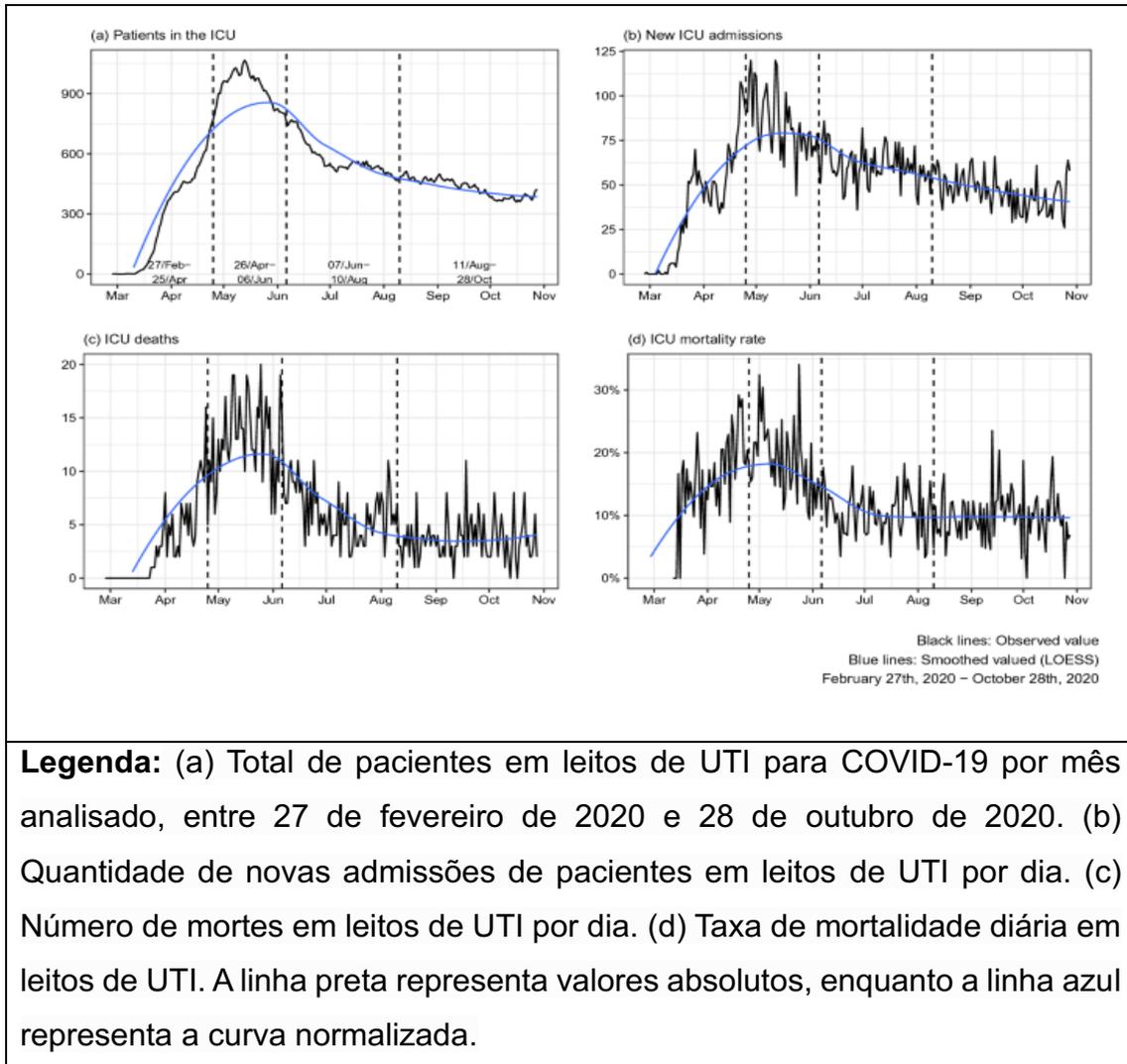


Fonte: traduzido e adaptado de Ranzani et al (2021).

Os dados da figura 5 evidenciam uma taxa de mortalidade de 38% (87.515 de 232.036) dos pacientes admitidos em tratamentos hospitalares intensivos. Conseqüentemente, 62% dos pacientes sobreviveram ao tratamento hospitalar no período analisado (RANZANI *et al*, 2021). A taxa de mortalidade encontrada é elevada, devendo ser levado em consideração o estado de saúde e as condições de internação dos pacientes do estudo. Em pesquisa semelhante, é avaliada a mortalidade de pacientes com COVID-19 em um período de 8 meses. Entre 27 de Fevereiro de 2020 até 28 de outubro do mesmo ano, um total de 61.471 pacientes adultos foram admitidos em leitos de unidades de tratamento intensivo (UTI) em 42 hospitais. Dentre esses pacientes, 13.301 obtiveram diagnóstico confirmado de COVID-19 e entre eles, os dados publicados na pesquisa indicam uma taxa de mortalidade de 13% (1.785/13.301) para os pacientes que necessitaram de qualquer tratamento hospitalar.

Os resultados das internações ao longo dos meses são apresentados na figura 6.

Figura 6. Gráficos da evolução de pacientes em UTIs de COVID entre Fevereiro e Outubro de 2020



Fonte: Kurtz et al, 2021

Assim sendo, há variação na taxa de mortalidade quando se analisa hospitais diferentes em períodos diferentes da pandemia global. Em pesquisa semelhante, a taxa de mortalidade alcançou um pico de 34% em 24 de maio de 2020 (Kurtz *et al*, 2021). Para a simulação da presente pesquisa, usa-se a taxa de mortalidade de 38% para pacientes internados, visto que é a que leva em consideração apenas pacientes internados, não diferindo os leitos de UTI dos leitos normais de tratamento.

Há a necessidade de encontrar dados a respeito da mortalidade do paciente após a liberação hospitalar, visto que o paciente, mesmo liberado, está sujeito à uma redução na qualidade de vida, sequelas e até a morte. Os efeitos de sequelas que persistem por semanas ou meses após a infecção viral estão sendo reunidos em um

fenômeno chamado de *Long Covid* (Covid duradouro), uma vez que mesmo aqueles com brandos sintomas quando contraíram COVID-19 podem apresentar sintomas duradouros como insônia, fadiga, dificuldade de respiração (Huang *et al* 2021). Nesse sentido, é de suma importância levar em consideração a diferenciação entre a recuperação do paciente. A partir da alta hospitalar, usa-se dois estados futuros na presente simulação: recuperados com sequelas e recuperados em vida normal. Essa diferenciação leva em conta principalmente os efeitos do *Long Covid* e seu impacto na qualidade de vida do paciente ao longo do tempo.

Em pesquisa a respeito da mortalidade e readmissão de pacientes idosos com a COVID 19 liberados de hospitais, encontram-se os seguintes resultados: de um total de 2179 pacientes hospitalizados, 354 (19%) foram readmitidos no hospital dentro de 60 dias após a liberação, enquanto 162 (9.1%) morreram nesse período (DONELLY *et al*, 2020). Os dados apresentados são usados na matriz de transição.

Um grupo de pesquisadores documentou sintomas persistentes de COVID-19 mesmo após a recuperação do paciente. 27% dos pacientes analisados permaneceram com sintomas após 60 dias de alta médica (Huang *et al*, 2021). Há grande variação no que se refere à porcentagem de pacientes que apresentam sequelas persistentes. Para o presente trabalho, usa-se a proporção de 27% dos pacientes. Os dados apresentados podem ser usados na matriz de probabilidade do modelo Markoviano.

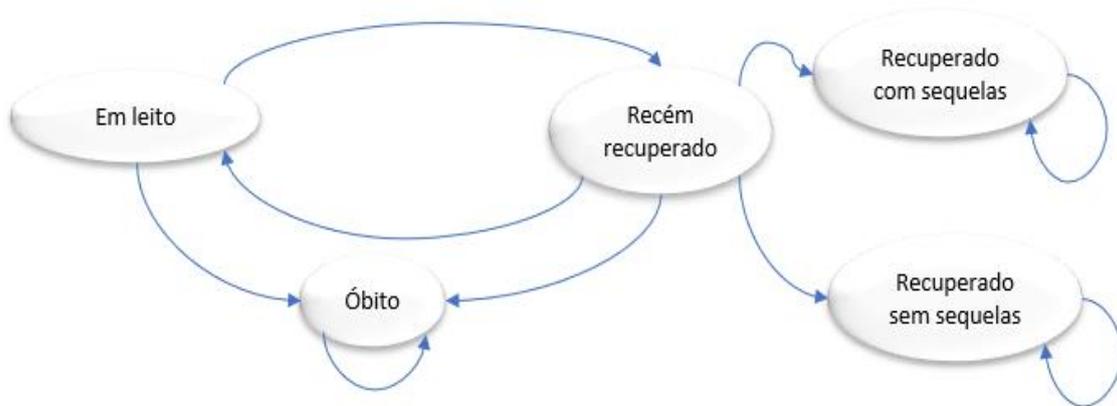
A partir dos dados obtidos, é possível ter uma estimativa das probabilidades cumulativas de um grupo de pacientes em tratamento hospitalar, permitindo a modelagem da matriz de transição no tópico a seguir.

4.1 Modelagem do problema estocástico

Reunindo os dados obtidos, é encontrado um estado final de probabilidade acumulada. A partir dos estados encontrados, torna-se possível encontrar as probabilidades diárias de transição de pacientes que entram em tratamento hospitalar. Para esse estudo, serão usadas as probabilidades acumuladas para modelar uma estimativa do ganho de qualidade de vida de pacientes vacinados perante pacientes não vacinados (figura 7).

Figura 7. Representação gráfica do modelo de Markov em cinco estados básicos.

Fonte: Autoria Própria (2021)



As probabilidades das transições foram apresentadas ao longo do desenvolvimento e são resumidas em uma matriz de transição, responsável pelo modelamento Markoviano, na figura 8.

Figura 8. Probabilidades de transição de estado para pacientes não vacinados já internados com necessidade de atendimento em leito hospitalar.

ESTADO	Tratamento hospitalar	Recém Recuperado	Óbito	Sequelas	vida normal
Tratamento hospitalar	0	0,62	0,38	0	0
Recém Recuperado	0,19	0	0,09	0,27	0,45
Óbito	0	0	1	0	0
Sequelas	0	0	0	1	0
vida normal	0	0	0	0	1

Fonte: Autoria própria (2021)

4.2 Probabilidades de transição para pacientes vacinados

Para avaliar o impacto da vacinação na população, confronta-se os dados obtidos na modelagem de pacientes pré vacinação com dados mais recentes. Para

este trabalho, o período de pós vacinação em massa é considerado partindo do início do ano de 2021.

Em estudo amplamente divulgado, com um amplo *cohort* (grupo de pacientes analisados) de 10,2 milhões de habitantes, pesquisadores encontraram no Chile uma efetividade de 65.9% da vacina CoronaVac para prevenir o COVID-19. Encontrou-se um total de 87,5% para a prevenção de hospitalização e 90,3% de internação em UTI. Além disso, houve uma redução em 86.3% nas mortes relacionadas à COVID-19, em outras pesquisas, esse número girou em torno de 90%. (Jara *et al*, 2021)

Em vista disso, é cabível estimar uma redução de 86% de mortes por COVID-19 para pacientes vacinados. Utilizando uma redução de 86% da probabilidade cumulativa de 38% das mortes de pacientes internados por COVID-19 anteriormente apresentadas, encontra-se aproximadamente 5,3% de taxa de mortalidade. Tal resultado entra em conformidade com publicações que encontram taxa de mortalidade de 6,3% para pacientes internados por COVID-19 que já haviam sido vacinados. (Tenforde *et al*, 2021)

Para comparar os resultados de pacientes recuperados antes da vacinação em massa da população mundial com períodos após a vacinação, há poucos estudos que abordam tal temática. Em estudo sobre o assunto, Arnold *et al* (2021) avalia a mudança na qualidade de vida, ao receberem a vacina, de pessoas que foram originalmente hospitalizadas com COVID-19 com sintomas característicos de *Long COVID*. Os resultados indicam que não há diferença significativa nos sintomas de *Long COVID* entre vacinados e não vacinados, indicando que há segurança na vacinação e ligeira melhoria na qualidade de vida na suavização dos sintomas duradouros.

Tenforde *et al* (2021) associou a completa vacinação (14 dias após a segunda dose) e hospitalização de pacientes de COVID-19, levando em consideração a severidade da doença. Encontrou-se forte associação inversa entre a progressão de mortes e a severidade do tratamento com a *priori* vacinação. De um total de 1197 pacientes hospitalizados por COVID-19, apenas 142 (11.9%) eram vacinados e 1055 (88.1%) não eram vacinados. Ainda nesse sentido, pacientes vacinados apresentaram menor necessidade de tratamento em UTI (24,6% contra 40.1% dos pacientes não vacinados). A alta hospitalar após 28 dias de tratamento foi significativamente maior para pacientes vacinados, com 125 de 142 (88%) de pacientes vacinados para 814 de 1055 (77.2%) de pacientes não vacinados. Os estudos apresentados indicam

significativa melhoria da vacinação em pacientes na condição de recém recuperados. Com a falta de estudos referentes à readmissão de pacientes já vacinados aos estados analisados na presente simulação, usa-se valores consideravelmente menores, visto que há redução significativa na necessidade de hospitalização de pacientes vacinados.

Em estudos recentes, o número de readmissões encontrado é abaixo de 10% dos pacientes. Segundo pesquisa de Atalla *et al* (2021) encontra-se uma taxa de readmissão após 30 dias de alta hospitalar de 6.7% para um grupo de 279 pacientes nos Estados Unidos. Em estudo semelhante no Hospital Universitário de Madri da Espanha, Parra *et al* (2020) encontra um total de 61 de 1368 (4.4%) de pacientes readmitidos. Usa-se para efeito da simulação a readmissão como 6%, a taxa de mortalidade cumulativa para pacientes readmitidos de 5,0%, próxima da apresentada anteriormente para casos não vacinados. Usa-se ainda 27% para recuperados da readmissão com sequelas, o mesmo valor usado para pacientes de pesquisas realizadas antes da vacinação em massa, visto que não foi observado grande diferenciação nas sequelas de pacientes entre vacinados e não vacinados (Arnold *et al*, 2021). As probabilidades cumulativas encontradas formam a matriz de transição de pacientes vacinados apresentada na figura 9.

Figura 9. Tabela das probabilidades de transição de estado cumulativas para pacientes vacinados em tratamento hospitalar

ESTADO	Tratamento hospitalar	Recém Recuperado	Óbito	Sequelas	vida normal
Tratamento Hospitalar	0	0,942	0,058	0	0
Recém Recuperado	0,06	0	0,05	0,27	0,62
Óbito	0	0	1	0	0
Sequelas	0	0	0	1	0
vida normal	0	0	0	0	1

Fonte: Autoria própria (2021)

4.3 Definição do QALY

Para definir o QALY da presente modelagem, é possível aplicar em uma escala de 0 a 1 a qualidade de vida do paciente nos estados apresentados, sendo 1 uma recuperação sem sequelas, 0,5 para pacientes recuperados com sequelas, e 0 para representar pacientes que vieram à óbito. Destarte a relação de QALY por estados é dada, conforme figura 10.

Figura 10. Tabela do QALY por estados de transição

	Tratamento hospitalar	Recém Recuperado	Óbito	Sequelas	Vida normal
QALY	0,2	0,8	0	0,5	1

Fonte: Autoria própria (2021)

O vetor obtido é multiplicado pela matriz de transição de estados para obter o total de anos de vida ajustados por qualidade de um grupo de pessoas simuladas no modelo. O QALY é comparado entre os dados obtidos de não vacinados e vacinados.

4.4 Simulação do modelo Markoviano

Para simular o comportamento da cadeia de Markov, usa-se um vetor V que corresponde à quantidade de pessoas em determinado estado da cadeia. Para essa simulação, usaremos 1000 pacientes que entrarão no estado inicial de tratamento hospitalar.

$$\text{Vetor } V = [1000, 0, 0, 0, 0] \quad (11)$$

Multiplicando o vetor V pela matriz de transição evidenciada na tabela 2 como mostrado a seguir:

$$\text{Vetor } V * \begin{pmatrix} 0 & 0,62 & 0,38 & 0 & 0 \\ 0,19 & 0 & 0,09 & 0,27 & 0,45 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

É obtido o destino de cada paciente de acordo com cada iteração. A primeira iteração representa o resultado do tratamento hospitalar padrão, seja o paciente dirigido à leitos comuns ou UTI's com valores referentes ao início da pandemia, ou seja, antes da vacinação em massa da população. Nessa primeira iteração, 62% de

pacientes apresentam probabilidade cumulada de transitarem para o estado de recém-recuperados e 38% irão à óbito, a partir desse primeiro estado, a cadeia tenderá às probabilidades finais dos estados absorventes. A tabela da figura 11, mostra a evolução de 1000 pacientes que entram na simulação em tratamento hospitalar.

Figura 11. Tabela da evolução dos estados dos pacientes a partir do estado inicial antes da vacinação em massa

Número de iterações	Tratamento hospitalar	Recém Recuperado	Morte	Sequelas	vida normal	QALY
0	1000	0	0	0	0	200,0
1	0	620	380	0	0	496,0
2	118	0	436	167	279	386,3
3	0	73	481	167	279	421,1
4	14	0	487	187	312	408,2
5	0	9	492	187	312	412,3
6	2	0	493	189	316	410,8
7	0	1	494	189	316	411,3

Fonte: Autoria própria (2021)

As iterações mostram a tendência do destino dos pacientes críticos simulados. Para a matriz de transição encontrada, a cada 1000 pacientes, os estados absorventes tendem aos valores mostrados na sétima iteração. Na simulação apresentada, a taxa de mortalidade final do ciclo chegou à 49,4% (494 de 1000) dos pacientes, pacientes curados que apresentam sequelas em 18,97% (189 de 1000 pacientes), enquanto apenas 31,62% (316 de 1000) pacientes voltaram à vida normal.

A tendência do QALY total por estado do paciente mostra que, apenas 411 dos possíveis 1000 anos -1 ano para cada paciente em condições de perfeita saúde- por qualidade de vida são aproveitados. A medida QALY busca incorporar os conceitos de qualidade de vida completa e o aumento nos anos de vida por intervenção médica. Nesse caso, a simulação mostra que 41,1% da qualidade de vida será mantida em um *cohort* de 1000 pacientes.

A não intervenção médica de tratamento hospitalar resultaria naturalmente em taxas de mortalidade cumulativas maiores, conseqüentemente menos pacientes teriam destino positivo, tornando o QALY total inferior ao encontrado.

Para encontrar a evolução dos estados para pacientes com os dados obtidos após a vacinação em massa em diversas pesquisas, usa-se o mesmo método apresentado. Cabe salientar a indicação da grande redução na internação de

pacientes já vacinados por COVID-19 em estudos apresentados nesta monografia. Segundo Jara *et al* (2021), houve 87,5% de redução na internação de pacientes que já haviam completado a vacinação (14 dias após a segunda dose). Tendo isso em vista, a simulação anterior que apresentava 1000 pacientes em estado inicial de tratamento hospitalar pode ser reduzida para apenas 125 pacientes que entrariam em estado inicial. Desta maneira, notadamente os resultados referentes à óbito e sequelas seriam consideravelmente menores. Para exemplificar a situação tratada, usa-se um vetor C com 125 pacientes em estado inicial de tratamento hospitalar com as novas probabilidades de transição pós vacinação:

$$\text{Vetor } C * \begin{pmatrix} 0 & 0,942 & 0,058 & 0 & 0 \\ 0,06 & 0 & 0,05 & 0,27 & 0,62 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Para comparar o impacto da vacinação em massa no QALY total, multiplica-se o vetor do QALY apresentado na seção anterior com a matriz de transição da tabela na figura 12.

Figura 12. Tabela da evolução dos estados dos pacientes a partir do estado inicial após vacinação em massa, considerando uma redução de 87,5% de internação

Número de iterações	Tratamento hospitalar	Recém Recuperado	Morte	Sequelas	vida normal	QALY
0	125	0	0	0	0	25,0
1	0	118	7	0	0	94,2
2	7	0	13	32	73	90,3
3	0	7	14	32	73	94,2
4	0	0	14	34	77	94,0
5	0	0	14	34	77	94,2
6	0	0	14	34	77	94,2
7	0	0	14	34	77	94,2

Fonte: Aatoria própria (2021)

O resultado das iterações mostra a tendência dos estados absorventes. 11,2% (14 de 125 pacientes) foram à óbito na simulação, tal taxa de óbito é superior àquela de 6,3% obtida por Tenforde *et al*, (2021). No entanto, ressalta-se que o modelo Markoviano usado leva em consideração a readmissão de pacientes, que no caso trabalhado faz grande diferença na probabilidade acumulada. Dos 125 pacientes, 34

apresentaram recuperação com sequelas, perfazendo 27,2% da simulação. Obteve-se 61,6% para o estado de vida normal, que representa o QALY de valor máximo igual a 1.

O QALY encontrado é 94,2 de 125 anos-vida com máxima qualidade de vida, totalizando 75,2% do *score* possível. Tal resultado mostra o ganho considerável em qualidade de anos-vida ajustado comparado ao QALY de 41,1% encontrado para a modelagem com probabilidades obtidas previamente à vacinação em massa.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A tomada de decisão na área da saúde envolve não somente a necessidade do paciente, mas também a capacidade de atendimento e o custo-efetividade dos métodos utilizados. A decisão é idealmente baseada em uma comparação de benefícios à saúde, malefícios e os custos associados para cada alternativa. Determinar a melhor abordagem insta os responsáveis a cogitar alternativas, simulando e testando possíveis interferências para atingir o melhor resultado. (Sanders *et al*, 2019)

No presente trabalho, usa-se a abordagem de QALY, padrão em avaliações econômicas na área da saúde, usada em estudos que comparam os custos e benefícios de intervenções médicas. (Sanders *et al*, 2019)

A vacinação trouxe, além da esperança de uma normalização na situação pandêmica global, melhora significativa nos casos de internação. Os resultados obtidos indicam ganho de 34,1% em QALYs para pacientes que receberam a vacina.

A simulação trabalhada utilizou 7 iterações para mostrar a convergência do resultado. Nesse sentido, cada iteração representa a probabilidade de estado de transição e um número maior de iterações apresentaria resultados mais próximos do limite (convergência) do experimento. O trabalho promove fácil visualização do impacto do alto índice de pacientes com *Long COVID* e alta taxa de mortalidade para aqueles que são internados com necessidade de tratamento intensivo.

Cabe destacar a diferenciação entre o número total de pacientes no período anterior à vacinação e o número reduzido na simulação após os dados da vacinação em massa. Para a primeira, usou-se 1000 pacientes com um QALY possível total de 1000 para o período de pré-vacinação. Os 1000 QALYS seriam atingíveis se, ao final da simulação, todos os pacientes apresentassem vida normal. No caso simulado, 494 pessoas vieram a óbito e os QALYS relativos a esse estado são nulos. Os 505 de 1000 pessoas dos pacientes que sobrevivem na simulação somam apenas 411 dos 505 QALYS possíveis totais, visto que 186 desses pacientes apresentaram sequelas após a recuperação. O baixo índice obtido sinaliza o impacto assolador das consequências graves do COVID-19 que levam o paciente a leito hospitalar.

O alto índice de mortalidade de 49,4% e o baixo QALY total encontrado para o período pré-vacinação deve ser interpretado com a ressalva da utilização de um estado de reinserção do paciente ao tratamento hospitalar. Em vista disso, as

probabilidades de readmissão impactaram os índices para um resultado de óbitos elevados. Em sua pesquisa, DONELLY *et al* (2020) trabalham com dados que contabilizam, em sua maioria, pessoas com idade avançada. A readmissão de pessoas abaixo dos 45 anos foi de apenas 3,2% (46 de 1421 pacientes readmitidos), enquanto a readmissão com idade entre 65 e 79 anos foi de 63,2% (898 de 1421). Entre outras idades, a média ponderada encontrada de admissão foi de 27%, esta usada na presente simulação. Probabilidades inferiores trariam o número de óbitos à níveis menores.

Os índices encontrados para o período de pós-vacinação devem ser ponderados com igual atenção. A taxa de mortalidade de 11,2% é obtida na cadeia de Markov usando uma probabilidade de readmissão hospitalar de 6%, número condizente com pesquisas de países e realidades socioeconômicas diferentes. Quando se avalia a taxa de mortalidade isoladamente, é comum não associar que pacientes recuperados incluídos nas estatísticas de curados, podem ser readmitidos em hospital por complicações quaisquer e virem à óbito.

O QALY encontrado para o período com dados obtidos após a vacinação em massa apresenta um total de 88,8% (111 de 125) pacientes que sobrevivem na simulação, mesmo que com sequelas. Explicitamente, há melhoria nos índices dos estados absorventes de sequelas ou vida normal, tornando incontestável a majoração da qualidade de vida que a vacinação trouxe à população mundial.

6. CONCLUSÃO

O presente trabalho obteve dados de pesquisas com diversas aplicações e objetivos distintos. A utilização de dados referentes às pesquisas em países com disparidades socioeconômicas traz à simulação cunho generalizante.

. A pandemia do COVID-19 trouxe à tona a necessidade de desenvolver ciência sobre o tema, munindo o combate ao vírus de informações importantes para a tomada de decisão. As práticas de simulação como a apresentada sobre impactos da vacinação de COVID-19 são de grande auxílio no planejamento de intervenções na área da saúde.

O estudo apresenta muitas limitantes: a falta de dados de um mesmo local torna as probabilidades encontradas referências para uma simulação simplificada. Uma modelagem mais robusta pode trazer à proposta de simulação maior adequação dos resultados em relação à realidade. Para incrementar o modelo proposto, é possível a relacionar variáveis como comorbidades de pacientes com mais estados na modelagem Markoviana e comparar com dados obtidos pelos sistemas de coletas de dados dos hospitais, tornando a modelagem uma ferramenta de estimativa mais eficiente.

A simulação, ainda que simplificada, proporciona uma visualização do impacto da vacinação na redução de utilização de leitos hospitalares e aumento na qualidade de vida (QALY) dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Atalla, E.; Kalligeros, M.; Giampaolo, G.; Mylona, E.K.; Shehadeh, F.; Mylonakis, E. **Readmissions among patients with COVID-19**. *Int J Clin Pract*. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijcp.13700>. Acesso em: 01 novembro de 2021.
- Bronson, R. **Pesquisa Operacional**. São Paulo: McGraw-Hill do Brasil, 1985.
- DABROWSKI, Christopher; HUNT, Fern. **Markov Chain Analysis for Large-Scale Grid Systems**. *National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg*, 2009.
- Daniel M. Faissol; Paul M. Griffin; H. Eser Kirkizlar, and Julie L. Swann. **Timing of Testing and Treatment of Hepatitis C and other Diseases**. *Mathematical Biosciences* v.226, c.1, p.28-37, 2006.
- Dekking, Michel. **A Modern Introduction to Probability and Statistics**. *Springer*, 2005.
- Donnelly, J.P.; Wang, X.Q.; Iwashyna, T.J.; Prescott, H.C. **Readmission and Death After Initial Hospital Discharge Among Patients With COVID-19 in a Large Multihospital System**. *JAMA*, 2021; v. 325(3), p. 304–306, 2021.
- Drummond M et al. **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. 2^a ed. *Oxford University Press*. 1997.
- DT Arnold, A Milne, E Samms, L Staddon, NA Maskell, FW Hamilton. **Are vaccines safe in patients with Long COVID? A prospective observational study**. *medRxiv*, 2021. Disponível em <https://doi.org/10.1101/2021.03.11.21253225>. Acesso em: 6 novembro de 2021.
- FARIA, E.; COSTA K. R. A.; SANTOS M. A.; FUMIO, M. K. **Nova abordagem de gerenciamento de leitos associada à agenda cirúrgica**. *Revista: RAS*. v.12, n.47, 2010.

FERREIRA, A. A. **Simulação de Sistemas de Fila M/M/c**. 2017. 77 f. Monografia (Bacharelado em Engenharia da Computação) – Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, 2017.

GARCIA, A. L. **Probability, Statistics and Random Process for Electrical Engineering**. Pearson, 2008.

Gagniuc, Paul A. **Markov Chains: From Theory to Implementation and Experimentation**. 1ª ed. John Wiley & Sons. 2017.

GERHARDT, T. E.; SILVEIRA, D. T. **Métodos de Pesquisa**. 1ª ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2009.

Haeussler, K.; Den Hout, A.v.; Baio, G. **A dynamic Bayesian Markov model for health economic evaluations of interventions in infectious disease**. *BMC Med Res Methodol* v.18, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0541-7>. Acesso em: 08 outubro de 2021.

HILLIER, Frederick S.; LIEBERMAN, G. J. **Introdução à Pesquisa Operacional**. 8ªed. McGraw-Hill Inc. 2006.

Huang, Y.; Pinto, M. D.; Borelli, J. L.; Mehrabadi, M. A.; Abrihim, H.; Dutt, N.; et al. **COVID symptoms, symptom clusters, and predictors for becoming a long-hauler: looking for clarity in the haze of the pandemic**. *MedRxiv*, 2021.

Huang, C.; Huang, L.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Gu, X.; et al. **6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study**. *Lancet*, 2021.

Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). York: *York Health Economics Consortium*. 2016.

Jara, A; E.A. Undurraga.; C. González.; F. Paredes.; T. Fontecilla.; G. Jara.; A. Pizarro.; J. Acevedo.; K. Leo.; F. Leon. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *Engl. J. Med.* 2021

Komorowski, M.; Raffa, J. **Markov Models and Cost Effectiveness Analysis: Applications in Medical Research.** In: *Secondary Analysis of Electronic Health Records. Springer International Publishing* c.24, p.351-367, 2016.

Kurtz, P.; Bastos, L.S.L.; Dantas, L.F. et al. **Evolving changes in mortality of 13,301 critically ill adult patients with COVID-19 over 8 months.** *Intensive Care Med* v.47, p.538–548, 2021.

LAGES, Walter Fetter. **Probabilidade e Variáveis Aleatórias**, Apostila de Aula, 2004. Disponível em: <http://www.ece.ufrgs.br/~fetter/ele00071/dec/prob.pdf>. Acesso em: 15 outubro de 2021.

Lapidus, N.; Zhou, X.; Carrat, F. et al. **Biased and unbiased estimation of the average length of stay in intensive care units in the Covid-19 pandemic.** *Annals of Intensive Care* v.10, p.135, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00749-6>. Acesso em: 03 novembro de 2021.

LAUREANO, Raul.; CAETANO, Nuno.; CORTEZ, Paulo. **Previsão de tempos de internamento num hospital português: aplicação da metodologia CRISP-DM.** RISTI-Revista Ibérica de Sistemas e Tecnologias de Informação, 2014.

RABINER, Lawrence R. **A tutorial on Hidden Markov Models and selected applications in speech recognition.** *Proceedings of the IEEE.* 1989.

MLODINOW, Leonard. **O Andar do Bêbado.** 1ª ed. Zahar. 2011.

Norris, J. R. **Markov Chains.** *Cambridge University Press*, 1998.

De Souza Neto, Manoel Francisco. **Modelos de decisão: Uma introdução à aplicação em saúde**. Monografia (Bacharelado em Estatística) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2014.

OLIVEIRA, A. **Farmácia hospitalar**, 2013.

PAHO. Conteúdo retirado do site: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 15 novembro de 2021.

Papoulis, A.; Saunders, H. **Probability, Random Variables and Stochastic Processes**. 2º ed. McGraw-Hill Inc. 1989.

Parra, L.M.; Cantero, M. Morrás, I.; Vallejo, A.; Diego, I.; Jiménez-Tejero, E.; Múñez, E.; Asensio.; Fernández-Cruz, A.; Ramos-Martinez, A. **Hospital Readmissions of Discharged Patients with COVID-19**. *Int J Gen Med*, v.13, p.1359-1366, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S275775>. Acesso em: 01 novembro de 2021.

POLIT, D. F.; BECK, C. T.; HUNGLER, B. P. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem: métodos, avaliação e utilização**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2004.

Sanders, G.D.; Maciejewski, M.L.; Basu, A. **Overview of Cost-effectiveness Analysis**. *JAMA*, v.321, n.14, p.1400-1401, 2019.

Schaefer, A.J.; Bailey, M.D.; Shechter, S.M.; Roberts, M.S. **Modeling medical treatment using Markov decision processes**. *Springer International Publishing* p.593–612, 2005.

Stein, C.; Cousin, E.; Machado, I.E.; Felisbino-Mendes, M.S.; Passos, V.M.A.; Sousa, T.M, et al. **A pandemia da COVID-19 no Brasil: a série de projeções do Institute for Health Metrics and Evaluation e a evolução observada, maio – agosto de 2020**. Revista: *Epidemiol Serv Saúde*, p.25, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1679-49742021000100017>. Acesso em 26 outubro de 2021.

Tenforde, M.W.; Self, W.H.; Adams, K.; et al. **Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity.** *JAMA*, 2021.

TRIVIÑOS, A. N. S. **Introdução à pesquisa em ciências sociais: a pesquisa qualitativa em educação.** São Paulo: Atlas, 1987.

UTIS BRASILEIRAS. Conteúdo retirado do site:

<http://www.utisbrasileiras.com.br/en/covid-19/graphics-covid-19/>. Acesso em: 11 novembro de 2021.

Victora, P.C.; Castro, P.M.C.; Gurzenda, S.; Medeiros, A.C.; França, G.V.A.; Barros, P.A.J.D. **Estimating the early impact of vaccination against COVID-19 on deaths among elderly people in Brazil: Analyses of routinely-collected data on vaccine coverage and mortality.** *EClinicalMedicine*, 2021.