

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
IMPLEMENTAÇÃO DE ANÁLISE DE CUSTO EFETIVIDADE  
NO R**

Isaías Valente Prestes

Orientadora: Profa. Dra. Suzi Alves Camey

Porto Alegre, Janeiro de 2013

### CIP - Catalogação na Publicação

Prestes, Isaiás Valente  
IMPLEMENTAÇÃO DE ANÁLISE DE CUSTO EFETIVIDADE NO  
R / Isaiás Valente Prestes. -- 2013.  
94 f.

Orientadora: Suzi Alves Camey.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-  
RS, 2013.

1. Análise de Custo-Efetividade. 2. Programa de  
computador. 3. Simulação. 4. R. 5. Avaliação econômica.  
I. Camey, Suzi Alves, orient. II. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
IMPLEMENTAÇÃO DE ANÁLISE DE CUSTO EFETIVIDADE  
NO R**

Isaías Valente Prestes

**Orientadora: Profa. Dra. Suzi Alves Camey**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.  
2012

## **BANCA EXAMINADORA**

**Profa. Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann**, Departamento de Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Profa. Dra. Carísi Anne Polanckzyk**, Programa de Pós Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Prof. Dr. Rodrigo Antonini Ribeiro**, Programa de Pós Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

### **Suplente**

Prof. Dr. Álvaro Vigo, Programa de Pós Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## **MENSAGEM**

"O homem se coloca problemas porque ele não tem simplesmente problemas, mas porque [ele] é problema e tem consciência disto".

- Gerd A. Bornheim

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), em especial ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, que me oportunizaram uma formação acadêmica de excelência.

À Profa. Suzi Comey pela orientação, confiança e atenção. Também pelo seu apoio e disponibilidade, que foram muito importantes para este trabalho.

À minha família pelo apoio e momentos de alegria proporcionados no decorrer dessa jornada.

À minha namorada Emilia Pons pelo apoio, auxílio na revisão do manuscrito e, fundamentalmente, paciência.

A todos aqueles que contribuíram, dedicando seu precioso tempo e intelecto, para o desenvolvimento do R.

## SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas	8
Resumo	10
Abstract	13
Lista de Quadros	16
Lista de Figuras	17
1. APRESENTAÇÃO	18
2. INTRODUÇÃO	19
3. REVISÃO DA LITERATURA	23
3.1 A Análise de Custo-Efetividade	23
3.1.1. Medidas de comparação para decisão	25
3.1.1.1. Medidas baseadas no custo	25
3.1.1.2. Medidas baseadas na efetividade	26
Efetividade baseada na probabilidade de sobrevivência	27
Efetividade baseada no tempo médio de sobrevivência	28
Efetividade baseada no tempo médio de sobrevivência ajustado para qualidade de vida	29
3.1.1.3. Medidas baseadas no custo-efetividade	30
Razão de Custo-Efetividade (RCE)	30
Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI)	31
Benefício Líquido Incremental (BLI)	34
Benefício de Saúde Líquido Incremental (BLSI)	36
3.1.2. Simulação	37

3.1.3. Análise de sensibilidade	43
3.1.4. Gráficos para apresentação de resultados em ACE	45
3.1.4.1. Plano de custo-efetividade	45
3.1.4.2. Plano RCEI	47
3.1.4.3. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade	47
3.1.4.4. Tornado	49
3.1.4.5. Matriz de custo-efetividade	50
3.2. Programas de computador para a ACE	52
4. OBJETIVOS	54
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
6. ARTIGO	60
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	92
8. ANEXOS	
a. Notas sobre o código fonte	94

## **ABREVIATURAS E SIGLAS**

ACB – Análise de Custo-Benefício

ACE – Análise de Custo-Efetividade

ACU – Análise de Custo-Utilidade

AMC – Análise de Minimização de Custo

BLI – Benefício Líquido Incremental

BLSI – Benefício da Saúde Líquido Incremental

CACE – Curva de Aceitabilidade de Custo-Efetividade

CEAC – Cost-Effectiveness Acceptability Curve

CER – Cost-effectiveness ratio

DALYs – Disability-Adjusted Life Years

DAP – Disposição a Pagar

DES – Discrete Event Simulation

GNU – GNU is Not Unix

GUI – Graphical User Interface (Interface Gráfica para o Usuário)

HALYs – Health-Adjusted Life Year

HYE – Healthy-Years Equivalent

ICER – Incremental cost-effectiveness ratio

INHB – Incremental Net Health Benefit

MET – Modelagem Estado-Transição

NHB – Net Health Benefit

QALYs – Quality Adjusted Life Years (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade)

QoL – Quality of Life

RAM – Random Access Memory (Memória de acesso aleatório)

RCE – Razão de Custo-Efetividade

RCEI – Razão Custo-Efetividade Incremental

SED – Simulação de Eventos Discretos

STM – State-Transition Modelling

Tcl – Tool Comand Language

Tk – Toolkit

WTP – Willingness-To-Pay

## RESUMO

### **Introdução**

A análise de custo-efetividade (ACE) é uma técnica de avaliação econômica muito utilizada na tomada de decisão para melhoria da Saúde. Por meio da constituição de um problema de ACE é possível identificar, entre dois ou mais procedimentos, aquele que consegue obter o melhor resultado por unidade monetária aplicada. Em resumo, ela permite a comparação entre procedimentos levando em conta a relação entre custo e efetividade. Essa técnica tem se mostrado de fundamental importância, principalmente porque existe uma carência de recursos financeiros disponíveis à saúde, porquanto possibilita que esses recursos sejam aplicados de forma mais adequada, ou seja, com a finalidade de promover a saúde.

### **Materiais e Métodos**

O pacote arvoRe é uma implementação de ACE para o R, orientada a computar problemas que envolvam modelos de decisão simples e modelos de decisão com cadeias de Markov – usando simulação de primeira e/ou segunda ordem. O seu uso se dá exclusivamente por meio de uma Interface Gráfica para o Usuário (GUI) desenvolvida em Tcl/Tk. Essa interface gráfica simplifica a tarefa de criação da árvore de decisão e a sua manipulação. O pacote foi inicialmente desenvolvido em 2008 e contemplava somente os modelos envolvendo árvore de decisão simples ou modelos de cadeias de Markov em simulação de primeira ordem. Nesta primeira versão os parâmetros do modelo podiam apenas ser declarados em formato numérico, o que limitava muito a avaliação da incerteza em torno de resultados de custo e efetividade. Este trabalho apresenta ao leitor a evolução do arvoRe por meio de exemplos – partindo dos modelos mais simples para ACE até os modelos que se valem de simulação de segunda ordem, bem como a análise de sensibilidade e outras

características que auxiliam o usuário na avaliação dos resultados.

### **Resultados**

O arvoRe é capaz de resolver problemas de custo-efetividade envolvendo árvores de decisão simples, árvores de decisão com cadeias de Markov – estando disponíveis simulação de primeira e segunda ordem. A construção de um modelo de decisão pode utilizar a declaração de variáveis e incorporar também expressões matemáticas na definição de seus parâmetros. Essa característica do programa possibilita que o usuário crie um modelo com estruturas mais complexas, e portanto mais realísticas para a avaliação econômica. Um exemplo é a análise de sensibilidade probabilística, que se torna possível com a associação de uma distribuição de probabilidade a um parâmetro do modelo. Ainda são oferecidas ao usuário as principais ferramentas de ACE, como razão de custo-efetividade, razão incremental de custo-efetividade, benefício líquido incremental e curva de aceitabilidade.

A modelagem do problema e a análise estatística dos dados, realizadas totalmente por GUI em Tcl/Tk, é facilitada por meio de tabelas e gráficos. Os resultados obtidos para o problema e a sua árvore de decisão podem ser exportados para arquivos que poderão ser utilizados para criar gráficos e tabelas sem o uso do R.

### **Conclusão**

As novas implementações realizadas no arvoRe tornam possíveis a construção de modelos mais complexos e a avaliação estocástica da incerteza associada à modelagem - os quais passaram, nos últimos anos, a serem promovidos pelos guias de boas praticas de ACE e mostram crescente aplicação em estudos de avaliação econômica em saúde. Esses recursos, como a simulação de segunda ordem e a abordagem de resultados em termos de benefício líquido, já se encontravam disponíveis em aplicativos comerciais para ACE. Reconhecemos que há aplicativos

comerciais que oferecem um leque de ferramentas, que proporcionam uma maior capacidade de personalização do modelo de decisão, não disponíveis no arvoRe. Entretanto, devido ao fato do arvoRe ter código fonte aberto e ter sido desenvolvido em R – ambiente livre e gratuito de grande popularidade no meio acadêmico – os usuários podem não apenas modificar as funcionalidades existentes, mas também criar novas funcionalidades, lançando mão de outros códigos ou pacotes já existentes para o R.

No que tange a relação velocidade dos algoritmos de simulação e consumo de recursos computacionais, optou-se por favorecer a velocidade dos algoritmos. Esta escolha implicou uma maior necessidade de memória do tipo RAM - uma vez que o processo de simulação é vetorial (abrindo mão de iterações) e todo desenrolar da coorte simulada é armazenado em memória para futura recuperação.

A melhoria dos algoritmos de simulação, objetivando maior velocidade e menor consumo de recursos computacionais, e o desenvolvimento do conjunto de funcionalidades facilitadoras ausentes supracitadas são os próximos pontos a serem explorados em futuras versões do programa.

## ABSTRACT

### Introduction

The cost-effectiveness analysis (CEA) is a decision making technique widely used for economic evaluation, to improve the Health. The purpose of a CEA problem is to identify, between two or more procedures, the best result for monetary unit applied. It provides, in a few words, a comparison of procedures taking into account the relationship between cost and effectiveness. This technique has been shown to be of fundamental importance, mainly because there is a lack of financial resources available to healthcare. CEA informs decision-makers who have to determine where to allocate limited healthcare resources.

### Materials and Methods

The package arvoRe is an implementation of CEA for the R. It is oriented to compute problems of simple decision models and decision models with Markov chains - using first and/or second order simulation. The software human interface is provided by Graphical User Interface (GUI) developed in Tcl/Tk. This graphical interface simplifies the decision tree assembly and its manipulation. The package was initially developed in 2008, providing to the user only simple decision tree models and Markov chain models in first order simulation. In this first version, model parameters could only be configured in numeric format. This limitation implies to be impossible an evaluation of uncertainty around outcomes and cost effectiveness. This paper introduces the reader to arvoRe package through examples - starting with the tree assembly up to a complex CEA model using second order simulation, as well sensitivity analysis and other features that help the user for results analysis.

## Results

The arvoRe package can solve cost-effectiveness problems using simple decision trees, decision trees with Markov chains - being available first and second order simulation. Variables declaration and mathematical expressions for parameters settings are available to decision model assembly. This feature allows the user to create a more complex structures model, and therefore a more realistic economic evaluation. For example, the probabilistic sensitivity analysis (possible with the association of a probability distribution to a model parameter), acceptability curve, the most popular CEA measures as cost-effectiveness ratio, incremental cost-effectiveness ratio, and incremental net benefit.

The problem concerning the modeling and statistical analysis, performed through the GUI in Tcl/Tk, is simplified for charts and graphs. The analysis results and the decision tree can be exported to files, and these files can be used to create graphs and tables without R use.

## Conclusion

The new implementations added to arvoRe makes possible the assembly of complex models and the evaluation of the uncertainty associated with the stochastic modeling – promoted by good practices guides and with increasing application in economic healthcare evaluation studies. These features, such as second-order simulation and net benefit approach, already available in commercial applications for CEA. We recognize that there are commercial softwares offering a range of tools that provide a greater customization ability of the decision model, not available in the arvoRe. However, due to the fact the arvoRe have open source and has been developed in R – a free environment and widespread in academia - users can not only

modify the existing features, but also create new features, making use of other codes or existing packages for R.

Regarding the relative simulation algorithms speed and computational resource consumption, we chose to improve the algorithms speed. This choice led to a greater RAM memory use – because the simulation process uses a vectorized computation (avoiding iterations) and any simulated cohort is stored in memory for future analysis.

The future software development is focused in faster simulation algorithms and lower resources consumption, as well all missing features cited above.

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1– Matriz de custo-efetividade

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Região de confiança para razão de custo-efetividade (RCE).

Figura 2 – Árvore de decisão de custo-efetividade entre *stents* farmacológicos (SF) e *stents* não-farmacológicos (SNF) de Ferreira e col. (2012).

Figura 3 – Modelo de Markov para avaliação da custo-efetividade do MRI comparado à mamografia para rastreamento de câncer de mama em uma população de alto risco - Moore e col. (2009) (tradução).

Figura 4 – Modelo SED para avaliação da custo-efetividade da substituição total de quadril e joelho para a população australiana com osteoartrite de Higashi e Barendregt (2011) (tradução).

Figura 5 – O plano de custo-efetividade.

Figura 6 – O plano de custo-efetividade para RCEI.

Figura 7 – Curva de Aceitabilidade de Custo-Efetividade.

Figura 8 – Diagrama Tornado para resultados da análise de sensibilidade do estudo de Hubben e colaboradores (2007) (tradução).

## **APRESENTAÇÃO**

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Implementação de Análise de Custo Efetividade no R”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 30 de Janeiro de 2013. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo (Implementação de um pacote para análise de custo-efetividade no R)
3. Conclusões e Considerações Finais.

Nota de apoio está apresentada nos anexos.

## INTRODUÇÃO

O aumento em gasto com saúde tem como principal agente, reconhecido já há alguns anos, os novos produtos e tecnologias médicas (Bodenheimer 2005)(Cutler et al. 2006). Um dos grandes problemas dos sistemas de saúde é saber como priorizar a alocação de recursos. Por exemplo, nos EUA a taxa de crescimento dos gastos com saúde ultrapassou o crescimento geral da economia norte-americana ao longo das últimas décadas (Mongan et al. 2008) – um cenário que naturalmente não encontra sustentabilidade pela simples limitação de recursos financeiros, e já enfrenta problemas também de ordem política no sentido da implementação de medidas para reduzir o crescimento desses gastos.

A busca pela alocação de recursos, com a finalidade de promover a efetividade do serviço fornecido pelos sistemas de saúde, constitui um sério problema de tomada de decisão, o qual é muito impactante sobre a qualidade de vida da sociedade. Essa problematização de recursos para saúde evidencia a necessidade da execução de uma metodologia científica para que se torne viável atingir esses objetivos. É nesse cenário de incertezas e necessidade de otimização que a análise de decisão encontra todos os elementos essenciais para ser aplicada.

“A análise de decisão é um procedimento lógico para o balanceamento de fatores que influenciam em uma decisão. O processo incorpora incerteza, valores e preferências em uma estrutura básica que modela a decisão” (Ronald A. Howard 1966). De forma mais simplificada, a análise de decisão, por meio de gráficos e tabelas, orienta a tomada de decisão ao facilitar a comparação de diferentes opções – sempre levando em conta as preferências, particularidades e a incerteza vinculada ao problema de decisão. Com isso, esse método de análise, usando uma estratégia

quantitativa, auxilia na tomada de decisão quando esta é complexa e há incerteza em relação a algumas das informações, permitindo a um gestor do sistema de saúde a escolha da melhor alternativa ou da mais custo-efetiva, por exemplo. A análise de decisão é uma ferramenta que tem sido utilizada há muitos anos em diversos campos do conhecimento. Por exemplo, na informática com a avaliação de risco agregado no desenvolvimento de programas de computador (Lee 1996), no setor financeiro com a avaliação do risco de crédito baseado de múltiplos critérios (Yu et al. 2009), na engenharia civil para dar suporte à estratégia de investimento objetivando a melhoria da performance energética em construções (Augenbroe et al. 2009).

As etapas básicas da análise de decisão são apresentadas a seguir (Rascati 2008):

- i. identificar a decisão específica;
- ii. especificar alternativas;
- iii. traçar a estrutura da análise de decisão;
- iv. especificar possíveis custos, desfechos e probabilidades;
- v. realizar os cálculos;
- vi. realizar a análise de sensibilidade.

Nos últimos anos, uma das estratégias quantitativas, que é uma análise de decisão em última instância, amplamente utilizadas na área da saúde para a tomada de decisão, é a avaliação econômica. Uma avaliação econômica é definida como a análise comparativa de cursos de ação alternativos em termos de seus custos e consequências (Drummond et al. 2005).

Os principais tipos de avaliações econômicas, e que costumam ser aplicadas à saúde, são a Análise de Minimização de Custo (AMC), a Análise de Custo-

Efetividade (ACE), a Análise de Custo-Utilidade (ACU) e a Análise de Custo-Benefício (ACB). Neste trabalho é apresentada apenas a revisão de literatura para a ACE e ferramentas a ela associadas que se encontram implementadas no arvoRe.

Considerando-se essa crescente utilização da avaliação econômica na área da saúde e a sua considerável importância para pesquisadores da área médica, pareceu-nos necessária a evolução do arvoRe, uma ferramenta livre, de código fonte aberto e amigável para o usuário, capaz de solucionar problemas de ACE – por se destacar entre os tipos de avaliação econômica.

O R (R Core Team 2012) apareceu como o ambiente ideal para o desenvolvimento do arvoRe por possibilitar a criação de uma interface gráfica para o usuário (GUI) via pacote tcltk (Peter Dalgaard 2001)(Peter Dalgaard 2002), dispensando assim o uso de linha de comando para a passagem de instruções para o computador. Além disso, a integração com a Tcl/Tk é de grande importância por esta linguagem estar disponível para várias plataformas (Windows, Linux, Mac e Unix), bem como o ambiente de desenvolvimento estatístico R. Naturalmente que também é de fundamental valia o R ser um programa livre, amparado pela GNU General Public License Version 2 (vide <http://www.R-project.org/licenses/>), e contar com diversos contribuidores em torno do globo - o que permite uma alta velocidade de atualização e correção de código. Até a conclusão da revisão de literatura não se encontrava disponível via internet um programa de computador que realize os cálculos necessários para a ACE e que apresente uma interface homem-máquina simples, livre, gratuito e de código fonte aberto.

A realização dos cálculos de uma ACE, isto é, a entrada de dados, em um programa de computador por meio de linha de comando se torna uma tarefa assaz

árdua na medida em que aumenta o tamanho da árvore de decisão. Essa dificuldade é reduzida de forma muito satisfatória com o uso de uma interface gráfica para o usuário, uma vez que reduz drasticamente o tempo gasto com a entrada e manipulação de dados do problema. Isso se reflete principalmente na criação dos nodos da árvore de decisão, determinação do nome de nodos e atribuição de valores de probabilidade. Além disso, o uso de uma GUI simplifica a visualização da árvore de decisão e impede uma série de erros comuns por parte do usuário.

## REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1. A Análise de Custo-Efetividade

A análise de custo-efetividade (ACE) é uma técnica de avaliação econômica que permite identificar, entre dois ou mais procedimentos, aquele que consegue obter o melhor resultado por unidade monetária aplicada. (Willan e Briggs 2006).

Assim a ACE tem papel de grande importância, quando não é possível dizer que os desfechos de saúde, ou doenças com múltiplos desfechos de interesse, são equivalentes ou comparáveis, para fornecer dados para tomada de decisão médica e também orientação das políticas de saúde. Por exemplo, não podem ser comparados um produto que combata a hipertensão (que poderá medir mudanças em mmHg para determinar o desfecho) com os de um produto para o tratamento da asma (que poderá medir o volume expiratório forçado [VEF] para a determinação do desfecho), são desfechos não equivalentes.

A ACE se destaca entre outras modalidades de avaliação econômica, na área da saúde, pelos desfechos serem apresentados em unidades de saúde – desfechos comuns medidos em ensaios clínicos randomizados e de conhecimento dos profissionais dessa área, como internações, infartos do miocárdio, eventos isquêmicos, por exemplo. Dessa forma, para um determinado tratamento em avaliação, não é necessário substituir o benefício proporcionado por um valor monetário (Rascati 2008).

Uma limitação da ACE consiste em não ser possível comparar tratamentos que apresentem desfechos clínicos distintos, ou seja, unidades clínicas diferentes. Assim, de forma a tornar possível a comparação entre tratamentos que implicam desfechos clínicos diferentes, a ACE costuma ser procedida tendo como unidade de

efetividade Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALYs; do inglês *Quality-Adjusted Life Years*)(Rascati 2008). Alguns pesquisadores denominam a ACE, quando tendo como unidade de efetividade os QALYs, de Análise de Custo-Utilidade (ACU), sendo portanto a ACU um subconjunto da ACE (Gold et al. 1996).

Os elementos fundamentais para a ACE (Muennig 2007) são os seguintes:

- i. Dois ou mais procedimentos a serem comparados – esses procedimentos podem ser **independentes** (onde o custo e os efeitos de um procedimento não afeta a implantação de outro procedimento comparado) ou **mutuamente exclusivos** (onde a implantação de um procedimento impossibilita a implementação de outro, pois se verificaria uma mudança nos custos e/ou efeitos do procedimento alternativo);
- ii. Medida de Custo – apresentado em unidades monetárias associadas a cada procedimento em comparação, o custo é segmentado em custos diretos (por exemplo, medicamentos, visitas do médico, profissionais envolvidos, hospitalização, equipamentos, transporte), intangíveis (que não envolvem bens e serviços, como a dor, sofrimentos, efeitos adversos) ou de produtividade (perda na produção, ligados ao tempo);
- iii. Medida de efetividade – geralmente QALYs, mas outras também são utilizadas como, por exemplo, *health-adjusted life year* (HALYs), *disability-adjusted life years* (DALYs), *healthy-years equivalent* (HYE);
- iv. Medida de custo-efetividade – que possibilita o ordenamento e classificação dos procedimentos em termos do custo e efetividade,

onde as mais comuns são razão de custo-efetividade (RCE) (apropriada para a comparação de procedimentos independentes), a razão custo-efetividade incremental (RCEI) e o benefício líquido incremental (BLI) (os dois últimos adequados para a comparação de procedimentos mutuamente exclusivos) (Ceri Phillips 2009).

### **3.1.1. Medidas de comparação para decisão**

As medidas que tornam possível a comparação de procedimentos em ACE são, no mínimo, funções do custo médio e da efetividade média (Willan e Briggs 2006). Essas são as fontes de incerteza na ACE e tomada de decisão subsequente. Uma vez computadas as medidas de custo e efetividade para uma ACE, torna-se necessário uma métrica que possibilite combinar estas duas medidas para apontar o melhor procedimento entre aqueles que são comparados. É prática comum nomear o procedimento de referência como padrão, por exemplo, uma técnica cirúrgica utilizada hoje para uma determinada doença e nomear os outros procedimentos comparados ao padrão de procedimentos alternativos (Willan e Briggs 2006). São apresentadas abaixo as medidas de custo e efetividade mais utilizadas em estudos de ACE.

#### **3.1.1.1. Medidas baseadas no custo**

O custo médio de um procedimento (Willan e Briggs 2006) é a média do custo total observado dos pacientes submetidos ao procedimento durante o tempo em que foi tratado. Seja  $A$  o procedimento alternativo e  $P$  o padrão, denota-se o custo médio de um procedimento por  $v_A$  e  $v_P$ , respectivamente.

Seja  $C_{ji}$  o custo total observado durante o tempo de interesse para o  $i$ -ésimo paciente do procedimento  $j$ ; e  $n_j$  o número total de pacientes submetidos ao procedimento  $j$ . O custo médio do  $j$ -ésimo procedimento é estimado por

$$\hat{v}_j = \frac{1}{n_j} \sum_{i=1}^{n_j} C_{ji}$$

A diferença entre o custo médio de dois procedimentos é denotada por

$$\Delta_c = v_A - v_P$$

e estimada por

$$\hat{\Delta}_c = \hat{v}_A - \hat{v}_P = \frac{1}{n_A} \sum_{i=1}^{n_A} C_{Ai} - \frac{1}{n_P} \sum_{i=1}^{n_P} C_{Pi}$$

A variância da diferença entre o custo médio de dois procedimentos é estimada por

$$\begin{aligned} \hat{V}(\hat{\Delta}_c) &= \hat{V}(\hat{v}_A) + \hat{V}(\hat{v}_P) = \\ &= \frac{1}{n_A(n_A-1)} \sum_{i=1}^{n_A} (C_{Ai} - \hat{v}_A)^2 + \frac{1}{n_P(n_P-1)} \sum_{i=1}^{n_P} (C_{Pi} - \hat{v}_P)^2 \end{aligned}$$

considerando os procedimentos probabilisticamente independentes.

### 3.1.1.2. Medidas baseadas na efetividade

A medida de efetividade em uma ACE está associada a um evento clínico vivido pelo paciente, o qual geralmente é a morte e que utilizaremos sem perda de generalidade. Costuma-se utilizar três tipos de medida de efetividade em uma ACE, a saber, 1) probabilidade de sobrevivência no intervalo de tempo observado, 2) tempo médio de sobrevivência neste intervalo e 3) o tempo médio de sobrevivência ajustado para qualidade de vida (média QALYs).

- **Efetividade baseada na probabilidade de sobrevivência**

Seja  $S_A(t) = \Pr(D_{Ai} \geq t), t < \tau$ , onde  $D_{Ai}$  é o tempo até a ocorrência do óbito no  $i$ -ésimo paciente submetido ao procedimento  $A$  e  $\tau$  é o período de tempo de avaliação da coorte. Logo,  $S_A(t)$  é a função de sobrevivência para os pacientes do procedimento  $A$  e é usada como medida de efetividade, podendo ser denotada por  $\pi_A$  (Willan e Briggs 2006). A diferença de efetividade entre dois procedimentos (Willan e Briggs 2006) é o parâmetro de interesse associado à efetividade, o qual é denotado por  $\Delta_e$  e definida por

$$\Delta_e = S_A - S_P = \pi_A - \pi_P$$

Essa diferença é estimada por

$$\hat{\Delta}_e = \hat{\pi}_A - \hat{\pi}_P = \frac{1}{n_A} \sum_{i=1}^{n_A} \iota_{Ai} - \frac{1}{n_P} \sum_{i=1}^{n_P} \iota_{Pi}$$

Onde  $\iota_{ji} = 1$  se o  $i$ -ésimo paciente do  $j$ -ésimo procedimento sobreviveu no intervalo de tempo de interesse e zero em caso contrário.

A variância de  $\hat{\Delta}_e$ , supondo independência entre os procedimentos, é estimada por

$$\begin{aligned} \hat{V}(\hat{\Delta}_e) &= \hat{V}(\hat{\pi}_A) + \hat{V}(\hat{\pi}_P) = \\ &= \frac{\hat{\pi}_A(1-\hat{\pi}_A)}{n_A} + \frac{\hat{\pi}_P(1-\hat{\pi}_P)}{n_P} \end{aligned}$$

e a covariância entre  $\hat{\Delta}_c$  e  $\hat{\Delta}_e$  é estimada por

$$\begin{aligned} \text{Cov}(\hat{\Delta}_e, \hat{\Delta}_c) &= \text{Cov}(\hat{\pi}_A, \hat{\nu}_A) + \text{Cov}(\hat{\pi}_P, \hat{\nu}_P) = \\ &= \left[ \frac{\left( \sum_{i=1}^{n_A} \bar{\delta}_{Ai} C_{Ai} \right) - n_A \hat{\pi}_A \hat{\nu}_A}{n_A (n_A - 1)} \right] + \left[ \frac{\left( \sum_{i=1}^{n_P} \bar{\delta}_{Pi} C_{Pi} \right) - n_P \hat{\pi}_P \hat{\nu}_P}{n_P (n_P - 1)} \right] \end{aligned}$$

- **Efetividade baseada no tempo médio de sobrevivência**

Quando os dados não apresentam observações faltantes, a média amostral pode ser usada para estimar o tempo médio de sobrevivência (Willan e Briggs 2006). Seja  $X_{ji}$  o mínimo entre o  $\tau$  e o tempo de sobrevida até a morte do  $i$ -ésimo paciente do  $j$ -ésimo procedimento. Ou seja,

$$X_{ji} = \min(D_{ji}, \tau)$$

O tempo médio de sobrevivência dos pacientes do  $j$ -ésimo procedimento é estimado por

$$\hat{\mu}_j = \frac{1}{n_j} \sum_{i=1}^{n_j} X_{ji}$$

Assim a diferença de efetividade entre dois tratamentos é estimada por

$$\hat{\Delta}_e = \hat{\mu}_A - \hat{\mu}_P = \frac{1}{n_A} \sum_{i=1}^{n_A} X_{Ai} - \frac{1}{n_P} \sum_{i=1}^{n_P} X_{Pi}$$

e o estimador para a variância de  $\hat{\Delta}_e$ , supondo independência entre os procedimentos, é

$$\begin{aligned} \hat{V}(\hat{\Delta}_e) &= \hat{V}(\hat{\mu}_A) + \hat{V}(\hat{\mu}_P) = \\ &= \frac{1}{n_A(n_A-1)} \sum_{i=1}^{n_A} (X_{Ai} - \hat{\mu}_A)^2 + \frac{1}{n_P(n_P-1)} \sum_{i=1}^{n_P} (X_{Pi} - \hat{\mu}_P)^2 \end{aligned}$$

O estimador da covariância entre  $\hat{\Delta}_e$  e  $\hat{\Delta}_c$  é dado por

$$\begin{aligned} \hat{C}\hat{o}\hat{v}(\hat{\Delta}_e, \hat{\Delta}_c) &= \hat{C}\hat{o}\hat{v}(\hat{\mu}_A, \hat{\nu}_A) + \hat{C}\hat{o}\hat{v}(\hat{\mu}_P, \hat{\nu}_P) = \\ &= \frac{\sum_{i=1}^{n_A} (X_{Ai} - \hat{\mu}_A)(C_{Ai} - \hat{\nu}_A)}{n_A(n_A-1)} + \frac{\sum_{i=1}^{n_P} (X_{Pi} - \hat{\mu}_P)(C_{Pi} - \hat{\nu}_P)}{n_P(n_P-1)} \end{aligned}$$

- **Efetividade baseada no tempo médio de sobrevivência ajustado para qualidade de vida**

A mensuração dos anos de vida ajustados para qualidade de vida – QALYs – de um paciente em um intervalo de tempo é feita com o auxílio de uma medida de qualidade de vida. Essa medida de qualidade de vida (*Quality of Life* - QoL) é uma escala contínua que varia entre zero, quando o paciente está morto, e 1, quando o paciente goza de saúde perfeita (Willan e Briggs 2006). Em alguns casos ela pode assumir valores negativos, para estados de saúde considerados pior que a morte.

A QoL é avaliada nos paciente em vários instantes do período de tempo de interesse. Considere  $m_{ji}$  medidas de QoL,  $Q_{ji1}, Q_{ji2}, \dots, Q_{jim_{ji}}$ , do  $i$ -ésimo paciente submetido ao  $j$ -ésimo tratamento nos tempos  $0 \leq t_{ji1} < t_{ji2} < \dots < t_{jim_{ji}} \leq \tau$ . O QALYs ( $q_{ji}$ ) do  $i$ -ésimo paciente submetido ao  $j$ -ésimo procedimento é dada por

$$q_{ji} = \int_0^{X_{ji}} Q_{ji}(t) dt$$

e a função  $Q_{ji}(t)$  é definida da seguinte forma:

$$Q_{ji}(t) = \begin{cases} Q_{ji1}, & 0 \leq t < t_{ji1} \\ Q_{jih}, & t_{jih} \leq t < t_{ji,h+1} \\ Q_{jim_{ji}}, & t_{jim_{ji}} \leq t < X_{ji} \\ 0, & t \geq X_{ji} \end{cases}$$

O QALYs médio do  $j$ -ésimo procedimento, representado por  $\varphi_j$ , é estimado pela média aritmética dos ( $q_{ji}$ ). A variação de efetividade entre dois procedimentos é estimada por

$$\hat{\Delta}_e = \hat{\varphi}_A - \hat{\varphi}_P = \frac{1}{n_A} \sum_{i=1}^{n_A} q_{Ai} - \frac{1}{n_P} \sum_{i=1}^{n_P} q_{Pi}$$

e a variância de  $\hat{\Delta}_e$ , supondo independência entre os procedimentos, é estimada por

$$\begin{aligned} \widehat{Var}(\hat{\Delta}_e) &= \widehat{V}(\hat{\phi}_A) + \widehat{V}(\hat{\phi}_P) = \\ &= \frac{1}{n_A(n_A-1)} \sum_{i=1}^{n_A} (q_{Ai} - \hat{\phi}_A)^2 + \frac{1}{n_P(n_P-1)} \sum_{i=1}^{n_P} (q_{Pi} - \hat{\phi}_P)^2 \end{aligned}$$

A covariância entre  $\hat{\Delta}_e$  e  $\hat{\Delta}_c$  é estimada por

$$\begin{aligned} \widehat{Cov}(\hat{\Delta}_e, \hat{\Delta}_c) &= \widehat{Cov}(\hat{\phi}_A, \hat{v}_A) + \widehat{Cov}(\hat{\phi}_P, \hat{v}_P) = \\ &= \frac{\sum_{i=1}^{n_A} (q_{Ai} - \hat{\phi}_A)(C_{Ai} - \hat{v}_A)}{n_A(n_A-1)} + \frac{\sum_{i=1}^{n_P} (q_{Pi} - \hat{\phi}_P)(C_{Pi} - \hat{v}_P)}{n_P(n_P-1)} \end{aligned}$$

### 3.1.1.3. Medidas baseadas no custo-efetividade

- **Razão de Custo-Efetividade (RCE)**

A Razão de Custo-Efetividade (RCE, do inglês *Cost Effectiveness Ratio*, CER) consiste na razão entre o custo médio e a efetividade média de um dos procedimentos avaliados. A RCE informa a relação custo-efetividade do procedimento avaliado em relação a “fazer nada” – é uma medida que não considera em sua concepção o caráter de comparação com um procedimento considerado padrão. Na prática, quando se procede uma ACE o pesquisador está interessado em comparar os procedimentos escolhidos entre si e não contra “fazer nada”. A RCE, portanto, é apropriada para as situações em que apenas procedimentos independentes são avaliados (Willan e Briggs 2006). Matematicamente a RCE, para o  $j$ -ésimo procedimento em comparação, é expressa por

$$RCE_j = \frac{V_j}{\zeta_j}$$

Onde  $\zeta$  é a efetividade média do  $j$ -ésimo procedimento conforme a métrica de efetividade utilizada na ACE e  $v_j$  o custo médio para o procedimento  $j$ . A RCE é estimada pelo estimador consistente da equação que segue:

$$\widehat{RCE}_j = \frac{\hat{v}_j}{\hat{\zeta}_j}$$

Onde  $\hat{\zeta}$  é o estimador da efetividade do  $j$ -ésimo procedimento conforme a métrica de efetividade utilizada na ACE e  $\hat{v}_j$  o estimador do custo do  $j$ -ésimo procedimento.

- **Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI)**

Em uma ACE, uma das medidas de custo-efetividade utilizadas para se comparar procedimentos, com o objetivo de se escolher o melhor, é a razão adicional de custo-efetividade (RCEI, do inglês *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER) (Willan e Briggs 2006). A interpretação da RCEI depende da medida de efetividade utilizada pelo pesquisador. Em linhas gerais, a RCEI é o custo médio adicional de uma unidade adicional de efetividade se adotado o procedimento alternativo ( $A$ ) e não o procedimento padrão ( $P$ ). Em particular, se a medida de efetividade usada é a probabilidade de sobrevivência num intervalo de tempo de interesse, a RCEI indica o custo adicional de se salvar uma vida. Se a medida de efetividade em uso é o tempo médio de sobrevivência num intervalo de tempo de interesse, a RCEI significa o custo adicional de um ano de sobrevida para o paciente sob o tratamento alternativo em relação ao padrão. Quando a ACE envolve a efetividade em termos de tempo médio de sobrevivência ajustado para qualidade de vida, a RCEI deve ser interpretada como o custo de ganho de um QALY (Willan e Briggs 2006).

O ato de decidir qual é o procedimento mais custo-efetivo está fundamentalmente ligado ao quanto se está disposto a pagar a mais para se intervir em um problema, ou seja, para utilizar um procedimento mais efetivo mas também mais custoso. Essa disposição a pagar para se obter uma unidade adicional de efetividade se adotado o procedimento alternativo é chamada de Disposição a Pagar (DAP, do inglês *willingness-to-pay*, WTP) e representada por  $\lambda$ . Na representação gráfica de Custo-Efetividade, o Plano de Custo-Efetividade, o DAP é representado por uma linha que determina o limite para quais procedimentos são ou não custo-efetivos (Rascati 2008).

A RCEI é estimada por  $\hat{R}$ , um estimador consistente e viesado, definido por:

$$\hat{R} = \frac{\hat{\Delta}_c}{\hat{\Delta}_e}$$

Um dos problemas da construção de intervalos de confiança para a RCEI é que a  $\hat{\Delta}_e$  pode assumir valor nulo. Isso implica que  $\hat{R}$  é indefinido para este caso. O intervalo de confiança para a RCEI considera a variância de  $\hat{R}$  estimada via expansão de séries de Taylor, a qual é dada por

$$\hat{V}(\hat{R}) = \hat{R}^2 \left( \frac{\hat{V}(\hat{\Delta}_e)}{\hat{\Delta}_e} + \frac{\hat{V}(\hat{\Delta}_c)}{\hat{\Delta}_c} - \frac{2Cov(\hat{\Delta}_e, \hat{\Delta}_c)}{\hat{\Delta}_e \hat{\Delta}_c} \right)$$

E o intervalo de  $(1 - 2\alpha)\%$  de confiança para a RCEI é dado por

$$\hat{R} \pm z_{1-\alpha} \sqrt{\hat{V}(\hat{R})}$$

onde  $z_{1-\alpha}$  é o  $100(1 - 2\alpha)$ -ésimo percentil de uma variável aleatória normal padrão.

A precisão dessa aproximação da variância, usando-se expansão de séries de Taylor, é comprometida em casos de amostras pequenas, ou quando  $\hat{\Delta}_e/\sqrt{\hat{V}(\hat{\Delta}_e)}$  ou  $\hat{\Delta}_c/\sqrt{\hat{V}(\hat{\Delta}_c)}$  são menores que 0,1. Uma alternativa é o uso do intervalo de confiança baseado no teorema de Fieller, entretanto é suposto neste caso que  $\hat{\Delta}_e$  e  $\hat{\Delta}_c$  são não viesados e normalmente distribuídos. Os limites para esse intervalo de  $(1-2\alpha)\%$  de confiança para a RCEI são dados por

$$\hat{R} \left[ \frac{\left(1 - cz_{1-\alpha}^2 \pm z_{1-\alpha} \sqrt{a + b - 2c - z_{1-\alpha}^2 (ab - c^2)}\right)}{(1 - az_{1-\alpha}^2)} \right]$$

onde  $a = \hat{V}(\hat{\Delta}_e)/\hat{\Delta}_e^2$ ,  $b = \hat{V}(\hat{\Delta}_c)/\hat{\Delta}_c^2$ ,  $c = \text{Cov}(\hat{\Delta}_e, \hat{\Delta}_c)/\hat{\Delta}_e\hat{\Delta}_c$  e  $z_{1-\alpha}$  é o  $100(1-2\alpha)$ -ésimo percentil de uma variável aleatória normal padrão (Willan e Briggs 2006).

A Figura 1 mostra a representação gráfica do intervalo de confiança para a RCEI e a amplitude dessa razão de custo-efetividade.

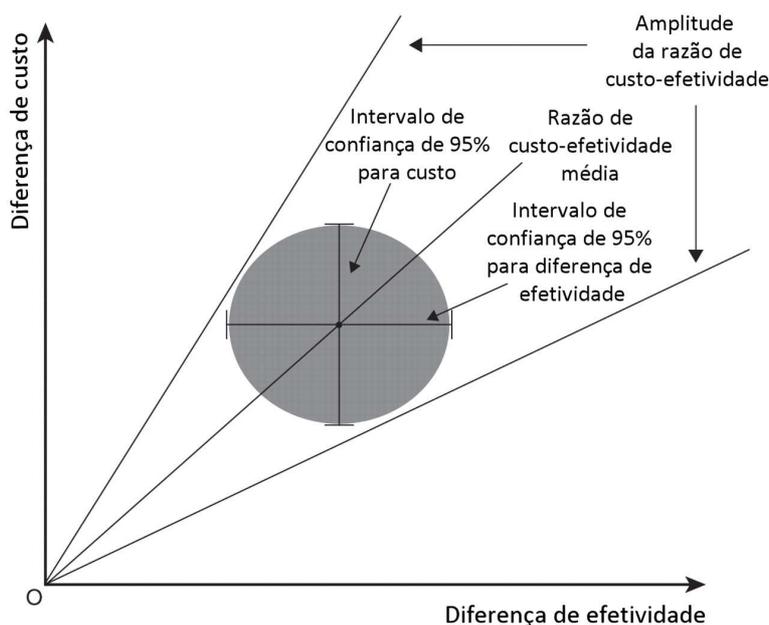


Figura 1 – Região de confiança para razão de custo-efetividade (RCE).

A RCEI, além das fortes suposições e deficiências matemáticas apresentadas acima, envolve problemas de interpretação e praticidade para determinar se um procedimento é custo-efetivo ou não. Essa medida de custo-efetividade, se utilizada para a tomada de decisão sem análises mais aprofundadas, conduz a algumas ambiguidades (Rascati 2008). A saber, um mesmo valor numérico de RCEI pode estar localizado em mais de um quadrante do plano de custo-efetividade. Se o custo incremental médio (numerador) é negativo e a efetividade incremental média (denominador) também é negativa, então a RCEI é positiva – o que pode acontecer também se o numerador e o denominador forem positivos e de mesmo valor. A ambiguidade também aparece nas situações em que o sinal do numerador é diferente do denominador (Johnson-Masotti et al. 2004), não permitindo saber apenas com o valor da RCEI se o procedimento é dominante ou dominado. Assim ao avaliar a RCEI isoladamente não se pode concluir que o procedimento é custo-efetivo. Além disso, pequenas mudanças no denominador da RCEI – dependente da mensuração do desfecho da saúde, por exemplo - pode ser impactante sobre a razão, fundamentalmente quando a diferença entre desfechos é próxima de zero (Rascati 2008).

- **Benefício Líquido Incremental (BLI)**

A abordagem com foco no benefício líquido incremental (BLI, do inglês *incremental net benefit - INB*), apresentada inicialmente por Stinnett e Mullahy (1998) e Tambour e colaboradores (1998), é uma reformulação da RCEI, que desvia dos problemas de inferência estatística e de interpretação citados para esta medida baseada em custo-efetividade (Zethraeus et al. 2003). O BLI, medida originalmente orientada para ser utilizada no estudo da incerteza em avaliação econômica na saúde

(Stinnett e Mullahy 1998), pode ser expresso em perspectiva de custo ou da efetividade, sempre levando em conta o quanto se está disposto a investir para o aumento da efetividade (Hoch et al. 2002). A perspectiva da efetividade, onde o resultado final é dado em unidades de efetividade, foi desenvolvida por Stinnett e Mullahy (1998) e a perspectiva monetária, onde o resultado é exibido em unidades monetárias, criada por Tambour e colaboradores (1998).

O BLI, ou benefício monetário líquido, apresentado em perspectiva monetária, é a diferença entre o valor médio adicional que se está disposto a gastar ( $\Delta_e \lambda$ ) e o custo médio adicional ( $\Delta_c$ ) (Willan e Briggs 2006). Noutras palavras, é a diferença entre o quanto se está disposto a pagar a mais pelo incremento proporcionado na efetividade e o incremento no custo se adotado o procedimento alternativo em substituição ao padrão. A linearidade do BLI elimina uma possível ambiguidade em sua interpretação, pois a regra de decisão se torna simples e objetiva: o procedimento alternativo é considerado custo-efetivo, ou deve ser implementado, se o BLI for maior que zero. Valores negativos do BLI apontam que o procedimento alternativo não é mais custo-efetivo que o procedimento de referência (Zethraeus et al. 2003).

Entre as vantagens estatísticas do BLI está o fato de que, suporta normalidade de  $\Delta_c$  e  $\Delta_e$ , conhecemos um estimador não viciado para ele se os estimadores para a variação da efetividade e para a variação do custo entre tratamentos também forem não viciados (Willan e Briggs 2006).

O estimador não viciado para o BLI é definido por

$$\hat{b}_\lambda = \hat{\Delta}_e \lambda - \hat{\Delta}_c$$

e a sua variância é dada por

$$\hat{V}(\hat{b}_\lambda) = \lambda^2 \hat{V}(\hat{\Delta}_e) + \hat{V}(\hat{\Delta}_c) - 2\lambda C\hat{ov}(\hat{\Delta}_e, \hat{\Delta}_c)$$

A testagem de hipóteses para o BLI envolve as seguintes hipóteses:

$$H_0 : \Delta_e \lambda - \Delta_c \leq 0$$

$$H_1 : \Delta_e \lambda - \Delta_c > 0.$$

Rejeita-se a hipótese nula se a estatística de teste  $\hat{b}_\lambda / \sqrt{\hat{V}(\hat{b}_\lambda)}$  exceder o ponto crítico de uma normal padrão  $z_{\alpha-1}$  ao nível de significância  $\alpha$ .

Os limites do intervalo de  $100(1-2\alpha)\%$  de confiança para o BLI são dados por

$$\hat{b}_\lambda \pm z_{(1-\alpha)} \sqrt{\hat{V}(\hat{b}_\lambda)}$$

- **Benefício de Saúde Líquido Incremental (BLSI)**

A perspectiva da saúde para o BLI, que chamaremos benefício da saúde líquido incremental (BLSI), é conhecida como *incremental net health benefit* (INHB) (Willan e Briggs 2006), ou simplesmente *net health benefit* (NHB) (Stinnett e Mullahy 1998), (Briggs e Tambour 2001), (Hoch et al. 2002). Essa variação do BLI é uma reorganização dos termos de custo, efetividade e DAP, de forma que os resultados sejam apresentados como benefício líquido em unidades de saúde (efetividade) (Zethraeus et al. 2003). Seu estimador não viciado é dado por

$$\widehat{nhb}_\lambda = \hat{\Delta}_e - \hat{\Delta}_c / \lambda$$

e a sua variância é dada por

$$\hat{V}(\widehat{nhb}_\lambda) = \hat{V}(\hat{\Delta}_e) + \frac{1}{\lambda^2} \hat{V}(\hat{\Delta}_c) - \frac{2}{\lambda^2} C\hat{ov}(\hat{\Delta}_e, \hat{\Delta}_c)$$

Os limites do intervalo de  $100(1-2\alpha)\%$  de confiança para o BLSI são dados por

$$\widehat{nhb}_\lambda \pm z_{(1-\alpha)} \sqrt{\widehat{V}(\widehat{nhb}_\lambda)}$$

A testagem de hipóteses para o BLSI envolve as seguintes hipóteses:

$$H_0 : \Delta_e - \Delta_c / \lambda \leq 0$$

$$H_1 : \Delta_e - \Delta_c / \lambda > 0.$$

Rejeita-se a hipótese nula se a estatística de teste  $\widehat{nhb}_\lambda / \sqrt{\widehat{V}(\widehat{nhb}_\lambda)}$  exceder o ponto crítico de uma normal padrão  $z_{\alpha-1}$  ao nível de significância  $\alpha$  (Hoch et al. 2002).

### 3.1.2. Simulação

Entre os estudos de avaliação econômica em saúde encontramos os estudos baseados em ensaios clínicos randomizados (o estudo é constituído de forma a se obter dados para ACE) e estudos baseados em modelos de simulação estocástica de uma doença. Esses modelos matemáticos para simulação são estruturas matemáticas que tem por objetivo representar a estrutura básica dos procedimentos em avaliação. Eles podem utilizar dados de várias fontes em sua estrutura – por exemplo, informações de outros estudos, resultados de revisões sistemáticas, meta-análise, dados administrativos. Os modelos de simulação são muito úteis, e é preferível a sua aplicação, quando um ensaio clínico randomizado não é factível para a estimação de desfechos de CE; ou o ensaio ainda não chegou ao fim, mas dados parciais já se encontram disponíveis. Os modelos de simulação por incorporarem informações de outras fontes podem reduzir a incerteza em relação aos resultados se comparado com o ensaio clínico randomizado. Outra vantagem é a capacidade desses modelos contemplarem várias estratégias competidoras – uma deficiência dos ensaios

clínicos. Naturalmente que os modelos de simulação podem apresentar problemas de simplificação (não refletindo adequadamente a realidade), incorporar informações de baixa qualidade das fontes de dados (reduzindo a qualidade dos achados) e sujeitos a vieses ou confundimentos (esses dois últimos minimizados pelos ensaios clínicos randomizados) (Cohen e Reynolds 2008).

Os modelos de decisão mais utilizados para simulação na avaliação econômica em saúde são as árvores de decisão, modelos de Markov (Tarride et al. 2009) e sistemas matemáticos (Caro et al. 2012), (Siebert et al. 2012), possibilitando a simples simulação de pacientes – conhecida como *trials* - e a simulação detalhada de coorte hipotética de pacientes.

Entre as técnicas de modelagem de simulação de coortes mais utilizadas são Simulação de Eventos Discretos (SED, do inglês *Discrete Event Simulation*, DES) e modelagem Estado-Transição (MET, *State-transition modelling*) (Caro et al. 2012), (Siebert et al. 2012), também conhecida como modelos de Markov.

Na modelagem para simulação simples de pacientes, a árvore de decisão representa o conjunto de diferentes caminhos clínicos que um paciente pode percorrer. Cada caminho clínico é associado então a um caminho possível das ramificações da árvore e seu desfecho ilustrado pelo ramo final desse caminho. O custo e a efetividade desse caminho clínico são incorporados às ramificações da árvore de decisão utilizadas por ele. O fluxo de um paciente inicia com uma escolha clínica ou decisão e segue então da esquerda para a direita – para cada procedimento avaliado. Cada ramificação da árvore é constituída por uma série de nodos de chance, aos quais são associadas as probabilidades de ocorrência dos eventos que eles representam. Um modelo de árvore de decisão é recomendado quando a realidade do

problema pode ser reduzida a um número limitado de estados de saúde e se tratar de enfermidade aguda ou doença – ou seja, um modelo de relativa curta duração (Tarride et al. 2009).

A Figura 2 ilustra um modelo de decisão simples utilizando apenas árvore de decisão para ACE por reestenose evitada entre *stents* farmacológicos (SF) e *stents* não-farmacológicos (SNFs) de Ferreira e colaboradores (2012).

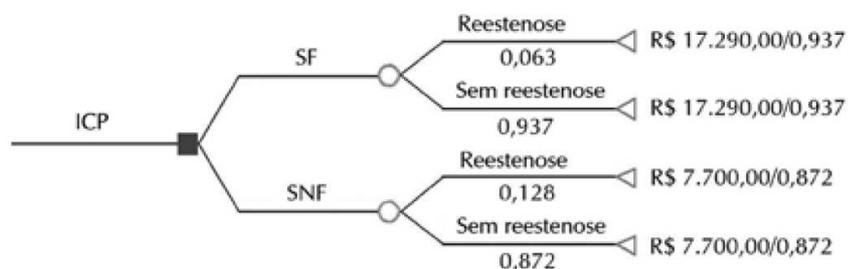


Figura 2 – Árvore de decisão de custo-efetividade entre *stents* farmacológicos (SF) e *stents* não-farmacológicos (SNF) de Ferreira e col. (2012).

Como exemplificam (Sonnenberg e Beck 1993), um problema médico envolvendo cirurgia apresenta eventos como complicações cirúrgicas, morte do paciente, e diversos desfechos próprios de um tratamento cirúrgico. Assim cabe ao pesquisador atribuir valores de probabilidades, custos e efetividades aos nodos da árvore de decisão que modela o problema.

Um modelo de árvore de decisão simples, como o citado acima, apresenta uma complicação para o pesquisador: não é prático para solucionar problemas de ACE em que o risco de um dado evento muda ao longo do tempo, posto que a árvore de decisão necessita, neste caso, de muitos ramos. A modelagem desse tipo de problema se torna possível com o uso de um modelo de Markov, que são a essência da modelagem Estado-Transição. Esse tipo de modelagem consiste na criação de um

modelo de Markov, sendo possível escolher ou combinar uma cadeia ou um processo de Markov. Os estados de Markov desse modelo, no caso de um problema médico, representam possíveis estados de saúde do paciente. Os eventos associados a cada um desses estados de saúde são representados por uma árvore simples associada a cada estado de Markov (Sonnenberg e Beck 1993).

A duas metodologias para modelagem possibilitam a simulação de uma coorte hipotética de pacientes. Enquanto em um modelo simples os pacientes são simulados percorrendo apenas a árvore de decisão, ou o sistema matemático discreto de estados, na modelagem Estado-Transição o paciente inicia a simulação em um dos estados de saúde e percorre a árvore associada até um desfecho desta. Cada desfecho da árvore associada conduz esse paciente a um dos estados de saúde e o processo recomeça. A transição do paciente de um estado de saúde para outro (ou ao mesmo) acontece apenas uma vez em uma unidade de tempo estabelecida - semana, mês, ano, etc. Chama-se ciclo ou estágio (*stage*) essa unidade de tempo. Dessa forma o horizonte de tempo da análise é medido em ciclos e, por razões práticas, finito (Sonnenberg e Beck 1993).

A Figura 3 apresenta o modelo desenvolvido e utilizado por Moore e colaboradores (2009) em uma ACE do MRI comparado à mamografia para rastreamento de câncer de mama entre mulheres com mais de 25 anos em alto risco. O modelo considerou o ciclo de um ano completo, e a cada tempo decorrido a paciente estava sujeita ao rastreamento. O estado de Markov para o paciente pode ser “ocorrência de câncer” ou “sem ocorrência de câncer”, e em uma subestrutura são avaliadas as duas mamas independentemente.

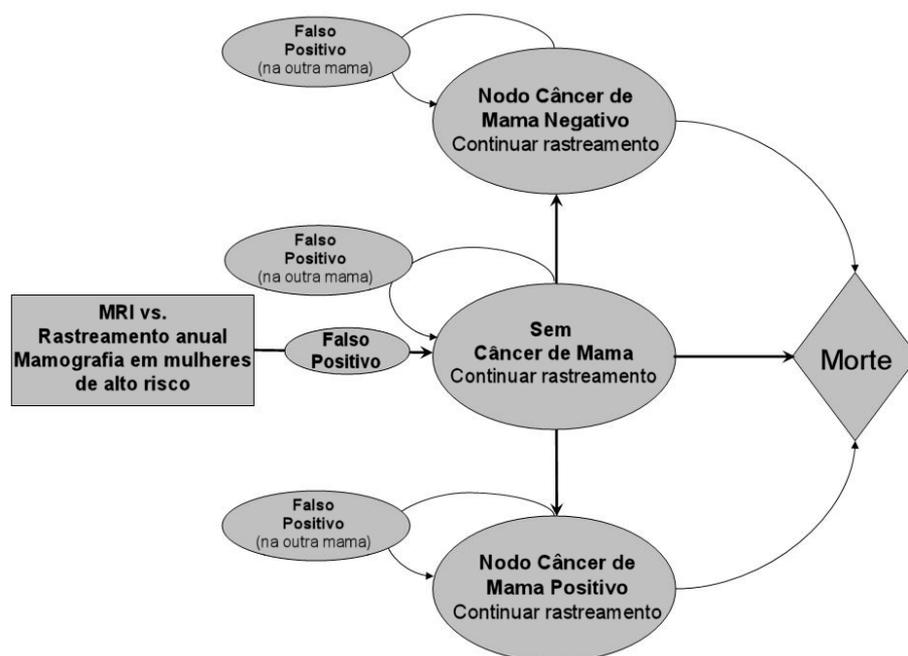


Figura 3 – Modelo de Markov para avaliação da custo-efetividade do MRI comparado à mamografia para rastreamento de câncer de mama em uma população de alto risco - Moore e col. (2009) (tradução).

Os modelos de simulação de grupos de pacientes, seja utilizando uma árvore de decisão, um sistema matemático ou um modelo de Markov, podem incorporar dois tipos de simulação: a simulação de primeira ordem e a de segunda ordem. A simulação de primeira ordem consiste em aleatorizar os desfechos de um paciente individual simulado da coorte. Nesse caso os parâmetros do modelo (probabilidades, custos e medidas de efetividade) são substituídos por valores constantes, portanto não alterados durante o processo de simulação. A implicação da simulação de primeira ordem é que os resultados, como prevalência da doença, taxas para casos fatais, eficácia do tratamento, média e variância dos recursos utilizados e estados de saúde, estão condicionados aos valores estabelecidos para os parâmetros do modelo. A simulação de segunda ordem, uma abordagem bayesiana para o problema,

incorpora a incerteza acerca dos valores estabelecidos para os parâmetros. Uma distribuição de probabilidade é associada ao parâmetro com a finalidade de incorporar esta incerteza no modelo utilizando uma informação extraída da literatura ou de especialistas. Dessa forma, em um primeiro estágio, são gerados valores para os parâmetros segundo a distribuição de probabilidade estabelecida e então, no segundo estágio, simulado o desfecho do paciente da coorte segundo o valor simulado do parâmetro. A execução de um modelo envolvendo simulação de primeira e segunda ordem resulta na derivação de uma distribuição conjunta para custo e efetividade através da combinação da distribuição dos parâmetros, conduzindo à distribuição condicional dos desfechos do paciente da coorte simulada (Halpern et al. 2000). O uso da simulação de segunda ordem permite a apresentação de custos e efetividades esperados como intervalos de credibilidade (O'Brien et al. 1994).

Os SED costumam ser resolvidos com a criação de um sistema matemático. Esse sistema matemático considera que o tempo não tem a suposição de ser dividido em intervalos constantes. Dessa forma, cada evento ocorre em um instante do tempo e define a mudança de estado no sistema. As mudanças de estado no sistema são discretas e em número finito – diferentemente do fluxo constante existente em sistemas de equações diferenciais (Leemis e Park 2006). Em resumo, os SED possibilitam incorporar interação entre pacientes e filas de espera. A Figura 4 ilustra o modelo SED usado por Higashi e Barendregt (2011) para avaliação da custo-efetividade da substituição total de quadril e joelho para a população australiana com osteoartrite.

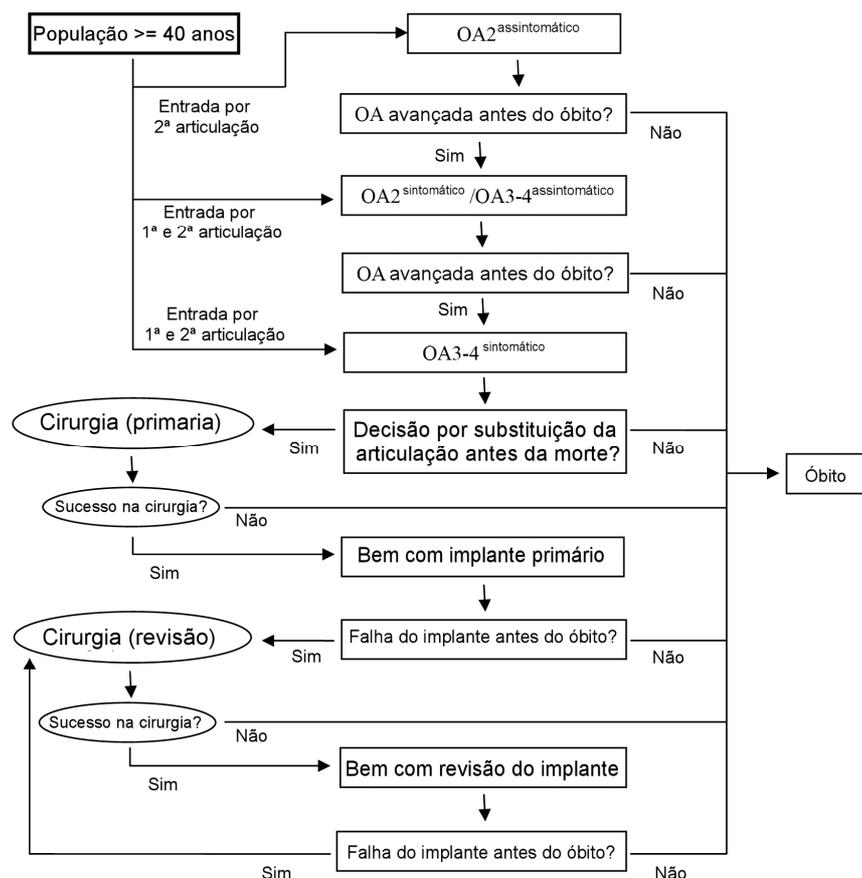


Figura 4 – Modelo SED para avaliação da custo-efetividade da substituição total de quadril e joelho para a população australiana com osteoartrite de Higashi e Barendregt (2011) (tradução).

### 3.1.3. Análise de sensibilidade

Devido ao fato de que a qualidade dos resultados da ACE são dependentes das diferentes suposições assumidas durante a modelagem - como a incerteza existente em torno das fontes de dados para definição dos parâmetros do modelo -, ou da incerteza decorrente de dados para custo e efetividade oriundos de ensaios clínicos randomizados (Briggs et al. 1994), é sugerida a avaliação da robustez dos achados da ACE (Drummond e Jefferson 1996), (Andronis et al. 2009), (Ramsey et al. 2005), (Siegel et al. 1996), (Caro et al. 2012). A análise de sensibilidade (em

inglês *Sensitivity Analysis*) consiste em utilizar um leque de valores para o parâmetro estudado (podendo ser testados um conjunto de parâmetros) e avaliar o impacto dessas mudanças nos resultados do estudo (Garber 1999). Esses valores são definidos pelo pesquisador - geralmente obtidos com base na literatura (intervalos de confiança extraídos de estudos, por exemplo), recomendações de especialistas da área, ou ainda valores extremos (extrapolando o esperado na realidade). A análise de sensibilidade, além de aumentar a confiança nos resultados do estudo, pode mostrar ao pesquisador o conjunto de parâmetros que mais influenciam no modelo – sendo possível identificar falhas ou detecção de fontes de dados de baixa qualidade.

Os tipos mais comuns de análise de sensibilidade são

- 1-fator (*1-way*) – consiste em avaliar o impacto da variação do valor de um parâmetro nos resultados do modelo (apresentados em tabela), mantendo constantes todos os outros parâmetros. Esse tipo de análise pode ser executada para os outros parâmetros do modelo, mas sempre apontará a influência isolada do parâmetro testado.
- Multi-fator (*multi-way*) – conjuntos de valores são aplicados para dois ou mais parâmetros do modelo e os resultados são computados (apresentados em tabela) – esse tipo de análise revela a influência desses parâmetros conjuntamente nos resultados do modelo.
- Probabilística (*probabilistic sensitivity analysis*) – uma distribuição de probabilidade é associada a um conjunto de parâmetros (um ou mais parâmetros), simulações para os parâmetros são realizadas e então os resultados podem ser apresentados como média, desvio padrão, distribuição de frequência, pontos no plano de custo-efetividade, ou como

probabilidade de se verificar a custo-efetividade de um procedimento em avaliação (CACE).

Recomendam os principais guias de boas práticas em avaliação econômica em saúde (Drummond e Jefferson 1996), (Andronis et al. 2009), (Ramsey et al. 2005), (Siegel et al. 1996), (Caro et al. 2012), (Philips et al. 2004), (WHO 2012) que os estudos de ACE realizem uma análise de sensibilidade dos resultados e os apresente detalhadamente em seus relatórios de divulgação.

### **3.1.4. Gráficos para apresentação de resultados em ACE**

#### **3.1.4.1. Plano de custo-efetividade**

O gráfico mais popular para apresentação dos resultados de custo-efetividade, que possibilita também a comparação dos procedimentos avaliados, é conhecido como Plano de Custo-Efetividade (Mark 2002). Esse gráfico bidimensional, introduzido por (Black 1990), mostra o procedimento considerado padrão ocupando a origem do gráfico, as unidades de efetividade (ou utilidade) no eixo das abscissas e unidades de custo (unidades monetárias) nas ordenadas. Dessa forma, todo afastamento em relação à origem revela a magnitude da diferença se fosse implementado o procedimento alternativo em substituição ao padrão. O procedimento alternativo é representado no gráfico por um ponto. Se esse ponto estiver à esquerda da origem significa que a adoção desse procedimento alternativo traz um aumento na efetividade (ganho de QALYs, por exemplo). Por outro lado, se ele se encontrar à direita revela uma perda de efetividade. Nas situações em que o ponto aparece acima ou abaixo da origem, o procedimento alternativo é, respectivamente, mais ou menos custoso que o procedimento padrão (Briggs et al. 2002). A Figura 5 apresenta o plano de custo-efetividade e apresenta resumidamente

a decisão a ser tomada para as regiões e quadrantes.

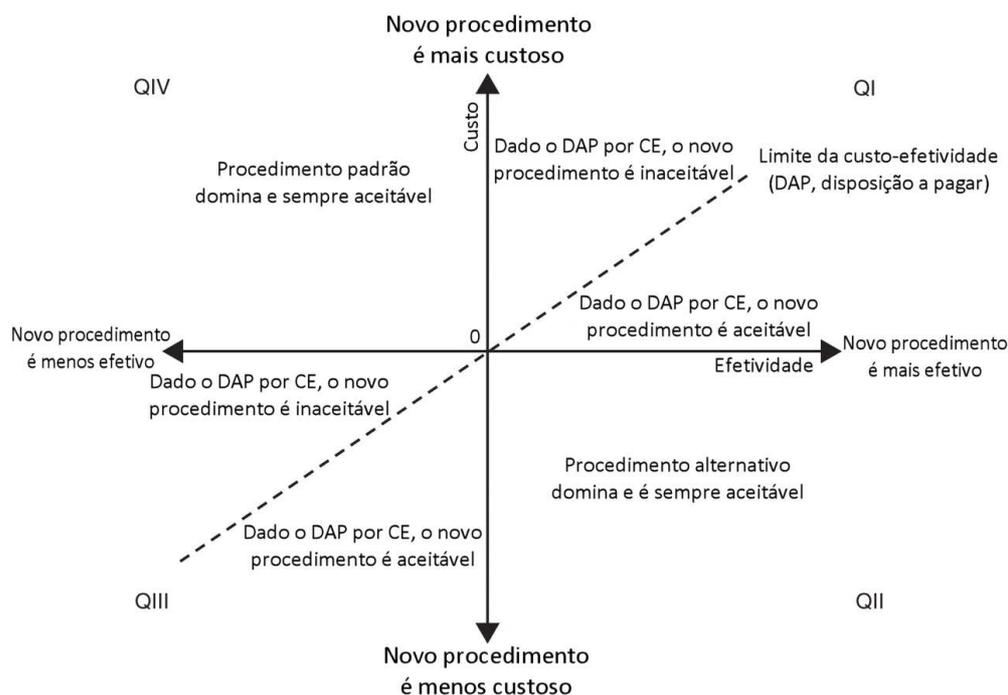


Figura 5 – O plano de custo-efetividade.

Cada quadrante tem uma implicação diferente na tomada de decisão. O quadrante QII, custo negativo e efetividade positiva, representa as situações em que o procedimento alternativo indicado no gráfico domina o procedimento padrão, ou seja, é sempre aceitável. Independentemente do valor definido para DAP, o procedimento apresentado nesse quadrante é sempre considerado custo-efetivo. O quadrante QIV, custo positivo e efetividade negativa, a seu turno, indica que o procedimento alternativo é dominado pelo procedimento padrão. Apesar do valor definido para o DAP, procedimentos que se encontram nesse quadrante não são custo-efetivos. Os quadrantes QI e QIII, apresentando custo e efetividade simultaneamente positivos ou negativos, constituem uma região de conflito de escolha, comumente chamada de região de *tradeoff*. No quadrante QI, é necessário um investimento financeiro adicional para o ganho de uma unidade de efetividade, ao passo que no quadrante QIII, economiza-se alguns recursos financeiros ao se abrir

mão de unidades de efetividade. Essa região de conflito de escolha é então balizada pelo DAP. Ou seja, um procedimento só será considerado custo-efetivo se estiver abaixo da linha do DAP (Briggs et al. 2002).

### 3.1.4.2. Plano RCEI

Uma variação do plano de custo-efetividade é utilizada quando se faz necessário apresentar dados da ACE usando como métrica a RCEI. Os eixos do gráfico exibem não o custo e efetividade, mas sim a variação do custo e a variação da efetividade tendo como base o procedimento padrão.

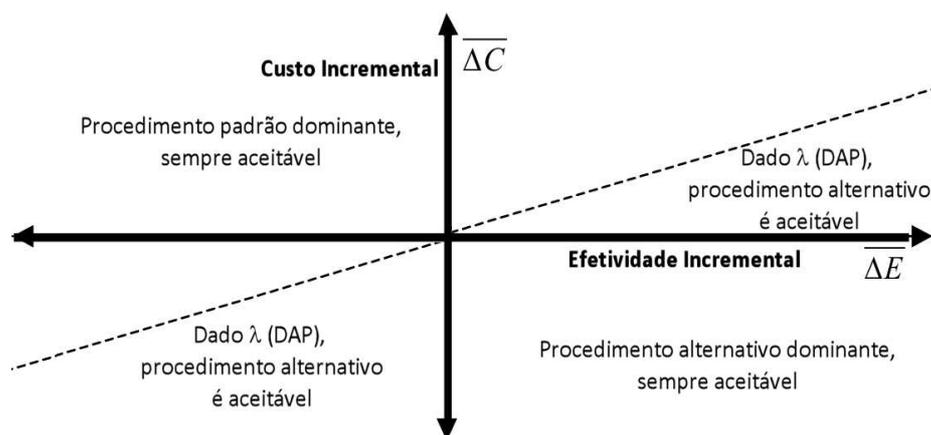


Figura 6 – O plano de custo-efetividade para RCEI.

A interpretação para as regiões do gráfico permanecem iguais ao Plano de Custo-Efetividade convencional, inclusive o DAP representado por uma reta pontilhada (Figura 6).

### 3.1.4.3. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade

A Curva de Aceitabilidade de Custo-Efetividade (CACE, do inglês *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*, CEAC), introduzida por Van Hout e colaboradores (1994) para RCEI e para o Benefício Líquido por Briggs e Fenn (1998) e Löthgren e Zethraeus (2000), encontra grande aplicação dentro dos estudos

de avaliação econômica em Saúde e é sugerida como boa prática de análise e divulgação dos dados (Briggs et al. 2002), (WHO 2012), (Ramsey et al. 2005). Essa ferramenta funciona como uma estratégia para revelar a incerteza em torno da custo-efetividade de um procedimento avaliado. Usando uma CACE, um gestor de saúde, por exemplo, pode avaliar a probabilidade do procedimento em questão ser custo-efetivo para a quantidade de recursos financeiros que ele está disposto a investir para o ganho de um QALY, ou ano de vida salvo. De uma outra perspectiva, ele pode também conhecer, pelo gráfico, a probabilidade de tomar uma decisão errada ao adotar ou não esse procedimento.

A CACE é a representação em gráfico da probabilidade de um procedimento  $T$  seja custo-efetivo (CEA) em função do DAP – matematicamente expressa para BLI como

$$CEA_T(\lambda) = \Pr\{b_\lambda > 0\} = \Pr\{\lambda\Delta_e - \Delta_c > 0\}$$

e representada em gráfico como função da DAP, para os valores aceitáveis de DAP -  $\lambda; (A(\lambda))$ .

A CACE é um conceito bayesiano, pois parte da suposição de que o estimador para a RCEI ou BLI é normalmente distribuído. É importante notar que a CACE não deve ser considerada uma distribuição de probabilidade, mas apenas a probabilidade de um procedimento vir a ser custo-efetivo com base no BLI ou RCEI.

A CACE é estimada por

$$\widehat{CEA}_T(\lambda) = \Pr\{\hat{b}_\lambda > 0\} = \Pr\{\lambda\hat{\Delta}_e - \hat{\Delta}_c > 0\}$$

Cabe ressaltar que a CACE, para ambos os casos das medidas de custo-efetividade, se vale dos estimadores mais populares para essas medidas (Stinnett e

Mullahy 1998). Ainda interessante notar que um menos a CACE ( $1 - CEA_T(\lambda)$ ) corresponde ao nível mínimo de significância para o qual a hipótese nula (o procedimento alternativo não é custo efetivo) pode ser rejeitada (Löthgren e Zethraeus 2000) – ou seja, um menos a CACE revela a curva de valores de P (*P-value*).

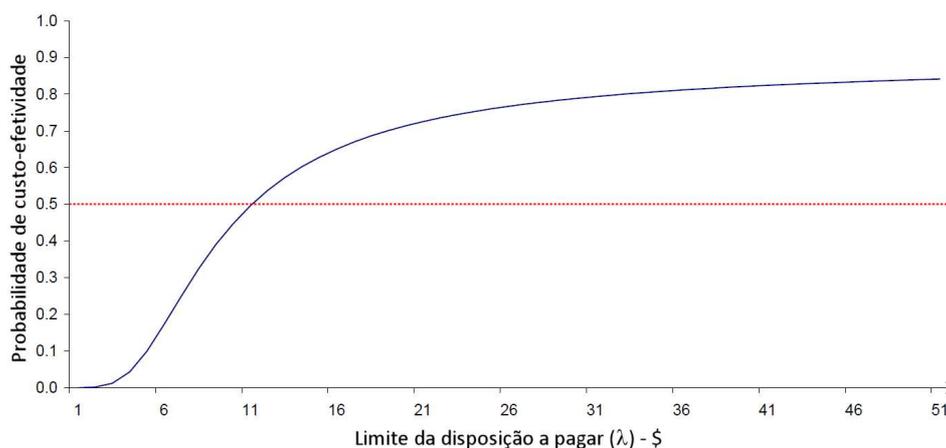


Figura 7 – Curva de Aceitabilidade de Custo-Efetividade.

#### 3.1.4.4. Tornado

Os diagramas Tornado, ou gráficos Tornado, são muito utilizados para apresentar resultados da análise de sensibilidade. Eles exibem a influência dos parâmetros sobre os resultados do modelo, e podem ser usados para avaliação de apenas um fator ou vários fatores. Assim é possível avaliar o quanto se modificam os resultados da ACE quando um conjunto de parâmetros do modelo sofre alterações em seus valores. Na análise de sensibilidade convencional, de um fator, são apresentadas as amplitudes dos resultados de custo-efetividade para cada um dos parâmetros modificados em barras horizontais. O parâmetro exibido na parte mais alta do gráfico - primeiro de cima para baixo, formando o “topo do tornado” – é aquele que apresenta maior impacto nos resultados da ACE; noutras palavras, a

maior amplitude. A segunda barra de cima para baixo representa o segundo procedimento mais influente e assim por diante (Haddix et al. 2002).

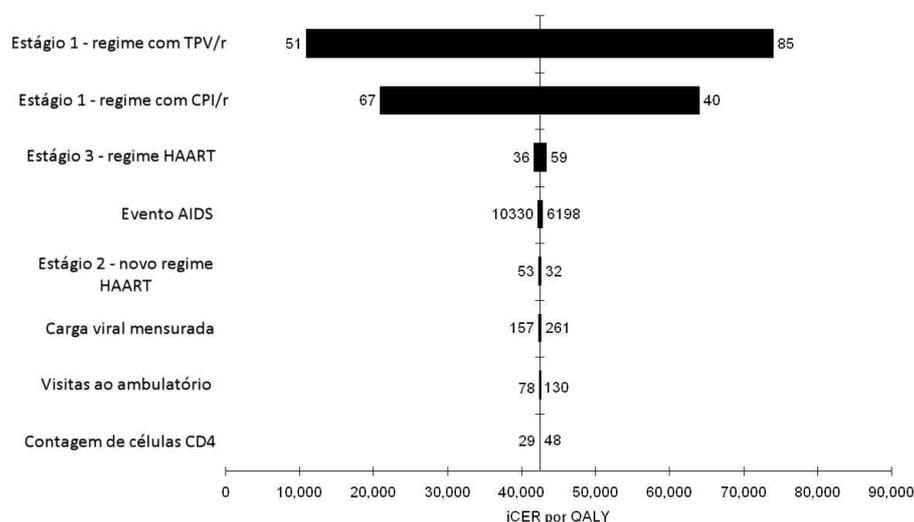


Figura 8 – Diagrama Tornado para resultados da análise de sensibilidade do estudo de Hubben e colaboradores (2007) (tradução).

Na Figura 8, temos os resultados da análise de sensibilidade 1-fator, utilizada por Hubben e colaboradores (2007), em um modelo de Markov para avaliar a custo-efetividade do tipranavir versus regimes inibidores da protease em pacientes infectados por HIV previamente expostos à terapêutica antirretroviral na Holanda. O impacto dos parâmetros nos resultados encontrados para RCEI por QALY de cada estratégia é apresentado num diagrama Tornado. Foram avaliados valores entre 75% e 125% dos parâmetros do caso base e custos expressos por Euro em nível de preços de 2006. Sendo comparados tipranavir com ritonavir (TPV/r); inibidores da protease com ritonavir (CPI/r) e terapêutica antiretroviral altamente eficaz (HAART).

### 3.1.4.5. Matriz de custo-efetividade

A matriz de custo-efetividade é uma ferramenta que ilustra a definição de custo-efetividade (Rascati 2008). Os procedimentos são posicionados nas células

dessa matriz em função do seu custo e efetividade comparados ao procedimento padrão. Três regiões compõem a matriz de custo-efetividade: região de procedimentos dominantes, região de procedimentos dominados e região de incerteza – escolha arbitrária ou em função da medida de custo-efetividade. Essas regiões são apresentadas no Quadro 1.

A região de procedimentos dominantes (verde no Quadro 1) – aqueles que se deve considerar mais custo-efetivo - é composta pelas seguintes células, onde esses procedimentos apresentam:

- célula G – apresenta maior efetividade e custo mais baixo;
- célula D – mesma efetividade e menor custo;
- célula H – efetividade maior e mesmo custo.

Quadro 1– Matriz de custo-efetividade

<b>CUSTO-EFETIVIDADE</b>	Custo menor	Mesmo custo	Custo maior
Efetividade menor	A (proceder RCEI)	B	C (dominado)
Mesma efetividade	D	E (arbitrário)	F
Efetividade maior	G dominante	H	I (proceder RCEI)

A região de procedimentos dominados pelo procedimento padrão (vermelho no Quadro 1) – onde se deve considerar este procedimento o mais custo-efetivo - se organiza da seguinte maneira:

- célula B – efetividade mais baixa e mesmo custo;
- célula F – mesma efetividade e custo mais alto;
- célula C – efetividade mais baixa e custo mais alto.

A região de incerteza (amarelo e branco no Quadro 1) é formada pelas

seguintes células:

- célula A – efetividade e custo menores, dependendo assim de uma avaliação da RCEI;
- célula E – efetividade e custos iguais, portanto uma configuração em que apenas fatores externos poderiam conduzir a tomada de decisão;
- célula I – efetividade e custo maior, sendo necessária a avaliação da RCEI e se o custo adicional está dentro dos recursos e interesse de quem toma a decisão.

Como ressalta Rascati (2008), cabe a quem avalia os resultados da matriz de custo-efetividade determinar se um procedimento é efetivo em termos do custo – baseado em um julgamento de valor.

### **3.2. Programas de computador para a ACE**

Os pesquisadores envolvidos em estudos de ACE utilizam programas de computador para implementação de modelos de ACE que podem ser classificados em três categorias conforme Karnon e colaboradores (2012) quis dizer:

- i. os programas desenvolvidos em linguagens de computador, por exemplo C, C++, R, SAS<sup>®</sup>, Fortran;
- ii. programas comerciais específicos para ACE, ou com suporte para outras avaliações econômicas / análise de decisão (por exemplo, TreeAge<sup>®</sup>, DecisionPro<sup>®</sup>, Crystal Ball<sup>®</sup>, Arena<sup>®</sup>, MATLAB<sup>®</sup>);
- iii. planilhas eletrônicas, criadas pelos próprios pesquisadores do estudo ou disponibilizadas por voluntários na Internet.

Os programas implementados em linguagens de programação geral oferecem a vantagem de serem mais flexíveis, de execução relativamente mais rápida (menor

tempo para uma simulação ou cálculo dos resultados) e uma menor dependência de programas de computador de código proprietário (Karnon et al. 2012). Naturalmente que possibilitam uma inspeção do método implementado uma vez disponibilizado o código fonte (apresentado como apêndice do trabalho) – tanto do ponto de vista matemático-estatístico como a codificação para implementação computacional.

O lado negativo da implementação desses programas em linguagens de programação geral são a necessidade de escrever funções básicas (por exemplo, geradores de números pseudo-aleatórios, funções para distribuições de probabilidade, amostradores para as distribuições de probabilidade, administração de filas e listas, gerenciamento de recursos), maior complexidade de código, longo processo para remoção de erros de programação e falta de transparência (Karnon et al. 2012).

Os programas comerciais específicos para ACE apresentam maior facilidade de uso, interface com o usuário mais amigável, fornecem acesso às funcionalidades mais comuns em uma ACE, chegando até mesmo a existir casos em que estão presentes animações – que tornam o modelo mais visual e compreensível.

Segundo Karnon e colaboradores (2012), em alguns casos as planilhas eletrônicas são uma boa ferramenta, pois são amplamente conhecidas e isso proporciona um ganho em transparência. Nessas planilhas é possível acompanhar todos os cálculos associados ao modelo. Além disso, é possível utilizar as ferramentas já desenvolvidas em linguagem *Visual Basic for Applications (VBA)* (Microsoft 2012) para criar, executar e exibir uma simulação de eventos discretos.

## **OBJETIVOS**

### **1. Objetivos**

#### **Objetivo Geral**

Implementar um software livre, multiplataforma, de código fonte aberto, gratuito, capaz de solucionar problemas de ACE e que ofereça uma interface amigável para o usuário.

#### **Objetivos Específicos**

Desenvolver um programa de computador que disponibilize para a o usuário acesso à:

- modelagem por árvore de decisão;
- simulação estocástica de 1ª e 2ª ordem (modelos de Markov);
- entrada de informações via tabelas (probabilidades, efetividade, custo) ou expressões matemáticas;
- capacidade de exportar dados via tabelas;
- exportação de gráficos em arquivos de imagens (jpg, png, bmp, pdf, ps);
- gerar sintaxe para reprodução de análise;
- análise de sensibilidade 1-fator e multi-fatores;
- apresentação de resultados do modelo como razão de custo-efetividade RCE, razão de custo-efetividade incremental, benefício líquido monetário incremental, benefício líquido de saúde incremental, disposição a pagar e curvas de aceitabilidade;
- uma interface gráfica amigável e de simples manipulação (Tcl/Tk).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andronis L, Barton P, Bryan S. Sensitivity analysis in economic evaluation: an audit of NICE current practice and a review of its use and value in decision-making. *Health Technol Assess*. 2009 jun;13(29):iii, ix-xi, 1-61.

Augenbroe G, Castro D, Ramkrishnan K. Decision model for energy performance improvements in existing buildings. *Journal of Engineering, Design and Technology*. 2009 mar 27;7(1):21-36.

Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making*. 1990 set;10(3):212-4.

Bodenheimer T. High and rising health care costs. Part 2: technologic innovation. *Ann. Intern. Med*. 2005 jun 7;142(11):932-7.

Briggs A, Sculpher M, Buxton M. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: The role of sensitivity analysis. *Health Economics*. 1994;3(2):95-104.

Briggs A, Tambour M. The Design and Analysis of Stochastic Cost-Effectiveness Studies for the Evaluation of Health Care Interventions. *Drug Information Journal*. 2001 out 1;35(4):1455-68.

Briggs AH, O'Brien BJ, Blackhouse G. Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health*. 2002;23:377-401.

Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling Good Research Practices--Overview: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Med Decis Making*. 2012 set;32(5):667-77.

Ceri Phillips. What is...?? series - What is cost-effectiveness? [Internet]. The What is ...? series. 2009 [citado 2013 abr 13]. Disponível de: <http://www.whatisseries.co.uk/whatis/>

Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *J*.

Am. Coll. Cardiol. 2008 dez 16;52(25):2119-26.

Cutler DM, Rosen AB, Vijan S. The value of medical spending in the United States, 1960-2000. N. Engl. J. Med. 2006 ago 31;355(9):920-7.

Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. BMJ. 1996 ago 3;313(7052):275-83.

Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance MFD, Mark J. Sculpher, George W. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs. Oxford University Press; 2005.

Garber AM. Advances in Cost-Effectiveness Analysis of Health Interventions [Internet]. National Bureau of Economic Research; 1999 jun. Report No.: 7198. Disponível de: <http://www.nber.org/papers/w7198>

Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. 1o ed. Oxford University Press, USA; 1996.

Haddix AC, Teutsch SM, Corso PS. Prevention Effectiveness: A Guide to Decision Analysis and Economic Evaluation: A Guide to Decision Analysis and Economic Evaluation. Oxford University Press; 2002.

Halpern EF, Weinstein MC, Hunink MG, Gazelle GS. Representing both first- and second-order uncertainties by Monte Carlo simulation for groups of patients. Med Decis Making. 2000 set;20(3):314-22.

Hoch JS, Briggs AH, Willan AR. Something old, something new, something borrowed, something blue: a framework for the marriage of health econometrics and cost-effectiveness analysis. Health Economics. 2002;11(5):415-30.

Van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FF. Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. Health Econ. 1994 out;3(5):309-19.

Johnson-Masotti AP, Laud PW, Hoffmann RG, Hayat MJ, Pinkerton SD. A Bayesian Approach to Net Health Benefits: An Illustration and Application to Modeling HIV Prevention. Med Decis Making. 2004 jan 11;24(6):634-53.

Karnon J, Stahl J, Brennan A, Caro JJ, Mar J, Möller J. Modeling Using Discrete

Event Simulation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4. *Med Decis Making*. 2012 set;32(5):701-11.

Lee H-M. Group decision making using fuzzy sets theory for evaluating the rate of aggregative risk in software development. *Fuzzy Sets and Systems*. 1996 jun 24;80(3):261-71.

Leemis LM, Park SK. *Discrete-Event Simulation: A First Course*. 1o ed. Prentice Hall; 2006.

Löthgren M, Zethraeus N. Definition, interpretation and calculation of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ*. 2000 out;9(7):623-30.

Mark DH. Visualizing cost-effectiveness analysis. *JAMA*. 2002 maio 8;287(18):2428-9.

Microsoft. *Introducing Visual Basic For Applications* [Internet]. 2012 [citado 2012 nov 10]. Disponível de: [http://msdn.microsoft.com/en-us/library/office/aa188202\(v=office.10\).aspx](http://msdn.microsoft.com/en-us/library/office/aa188202(v=office.10).aspx)

Mongan JJ, Ferris TG, Lee TH. Options for slowing the growth of health care costs. *N. Engl. J. Med*. 2008 abr 3;358(14):1509-14.

Muennig P. *Cost-Effectiveness Analysis in Health: A Practical Approach*. 2o ed. Jossey-Bass; 2007.

O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, Willan A. In search of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. *Med Care*. 1994 fev;32(2):150-63.

Peter Dalgaard. A Primer on the {R-Tcl/Tk} Package. *R News*. 2001 set;1/3:27-31.

Peter Dalgaard. Changes to the R-Tcl/Tk package. *R News*. 2002 dez;2/3:25-7.

Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess*. 2004 set;8(36):iii-iv, ix-xi, 1-158.

R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing* [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2012. Disponível de:

<http://www.R-project.org/>

Ramsey S, Willke R, Briggs A, Brown R, Buxton M, Chawla A, et al. Good research practices for cost-effectiveness analysis alongside clinical trials: the ISPOR RCT-CEA Task Force report. *Value Health*. 2005 out;8(5):521-33.

Rascati K. *Essentials of Pharmacoeconomics*. 1o ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Ronald A. Howard. *Decision Analysis: Applied Decision Theory*. Proceedings of the 4th International Conference on Operational Research. 1966;55-77.

Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, et al. State-Transition Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. *Med Decis Making*. 2012 set;32(5):690-700.

Siegel JE, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR. Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 1996 out 23;276(16):1339-41.

Sonnenberg FA, Beck JR. *Markov Models in Medical Decision Making A Practical Guide*. *Med Decis Making*. 1993 jan 12;13(4):322-38.

Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making*. 1998 jun;18(2 Suppl):S68-80.

Tambour M, Zethraeus N, Johannesson M. A note on confidence intervals in cost-effectiveness analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 1998;14(3):467-71.

Tarride J-E, Blackhouse G, Bischof M, McCarron EC, Lim M, Ferrusi IL, et al. Approaches for economic evaluations of health care technologies. *J Am Coll Radiol*. 2009 maio;6(5):307-16.

WHO. WHO | Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis [Internet]. WHO. 2012 [citado 2012 nov 6]. Disponível de: <http://www.who.int/choice/book/en/index.html>

Willan AR, Briggs AH. *Statistical Analysis of Cost-Effectiveness Data*. John Wiley

& Sons; 2006.

Yu L, Wang S, Lai KK. An intelligent-agent-based fuzzy group decision making model for financial multicriteria decision support: The case of credit scoring. *European Journal of Operational Research*. 2009 Jun 16;195(3):942-59.

Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):39-48.

## **Implementação de um pacote para análise de custo-efetividade no R**

*Implementation of a package of cost-effectiveness analysis in R*

### **Autores e instituições**

Isaiás Valente Prestes\*, Mestrando em Epidemiologia pela UFRGS;

Suzi Alves Camey, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (UFRGS).

\*Correspondência para:

isaias.prestes@ufrgs.br

Rua Vieira de Castro, 481, apto 401,

Porto Alegre – RS

CEP 90040-320

## RESUMO

O objetivo deste trabalho é apresentar um pacote em R com uma interface amigável para análise de custo-efetividade (ACE). O pacote *arvoRe* é um *software* livre, multiplataforma, de código fonte aberto e gratuito. Esse pacote conta com uma Interface Gráfica para o Usuário (GUI), desenvolvida em Tcl/Tk, que o torna totalmente visual, dispensando o uso de linhas de comando para montagem do modelo e avaliação de resultados. O pacote pode computar problemas que envolvam modelos de decisão simples com árvore de decisão ou modelos de Markov – usando simulação de primeira e/ou segunda ordem. No apoio à avaliação da incerteza relativa às estimativas de custo e efetividade e aos resultados da ACE, o *arvoRe* oferece a abordagem tradicional – via razão de custo-efetividade –, o benefício líquido incremental, os intervalos de confiança para essas medidas, a curva de aceitabilidade e o plano de custo-efetividade. Já para verificação de robustez do modelo de ACE, estão disponíveis a análise de sensibilidade determinística e a probabilística. O sistema de janelas facilita a tarefa de criação da árvore de decisão e a sua manipulação, tornando dispensável um conhecimento avançado de programação em R. As implementações realizadas no *arvoRe* tornam possíveis a construção de modelos mais complexos que os modelos disponíveis na primeira versão desse programa e a avaliação estocástica da incerteza associada à modelagem.

**Palavras-chave:** Custo-Efetividade, Simulação, Cadeias de Markov, Software

## INTRODUÇÃO

A avaliação econômica, dentro da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), é um conjunto de técnicas de análise comparativas que tem como finalidade prover com informações os responsáveis pela tomada de decisão. Ela os permite acessar aspectos positivos e negativos de um novo procedimento em relação a procedimentos disponíveis. Esses procedimentos podem ser, por exemplo, tecnologias, programas ou ações (1).

Entre os tipos de avaliação econômica, a análise de custo-efetividade (ACE) tem papel de grande importância na área da saúde, por comparar os procedimentos em termos das suas relações de custo e efetividade (2). Esse tipo de análise detecta entre dois ou mais procedimentos aquele que consegue obter o melhor resultado por unidade monetária aplicada (3). Na ACE, a medida de efetividade pode ser representada por desfechos comuns medidos em ensaios clínicos randomizados, os quais são de conhecimento dos profissionais da área da saúde. Dessa forma, para um determinado procedimento em avaliação, não é necessário substituir o benefício proporcionado por um valor monetário (2).

Uma limitação da ACE consiste no fato de não se poder comparar procedimentos (tratamentos) que apresentem desfechos clínicos distintos, ou seja, unidades clínicas diferentes. Assim, de forma a tornar possível a comparação entre tratamentos que implicam desfechos clínicos diferentes, a ACE costuma ser procedida tendo como unidade de efetividade Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALYs; do inglês *Quality-Adjusted Life Years*) (2). Alguns pesquisadores denominam a ACE, quando tendo como unidade de efetividade os

QALYs, de Análise de Custo-Utilidade (ACU), sendo portanto a ACU um subconjunto da ACE (4).

A realização dos cálculos de uma ACE, sem a utilização de uma interface gráfica, dificulta sua utilização por usuários comuns. Essa dificuldade é reduzida de forma bastante satisfatória com o uso de uma interface gráfica para o usuário, uma vez que esta reduz drasticamente o tempo gasto com a entrada e manipulação de dados do problema. Isso se reflete principalmente na criação dos nodos da árvore de decisão, determinação do nome de nodos e atribuição de valores de probabilidade. Além disso, o uso de uma Interface Gráfica para o Usuário (GUI) simplifica a visualização da árvore de decisão e impede uma série de erros comuns por parte do usuário.

Um dos possíveis ambientes para implementar esse tipo de interface é o R, programa distribuído gratuitamente sob a licença de software livre da GNU. Este programa de computador fornece, por meio de pacotes, uma ampla variedade de técnicas estatísticas e gráficas, com possibilidade para implementação de GUIs. As contribuições para novos pacotes e correção de código fonte do R são realizadas por desenvolvedores de diversas partes do planeta. Grande parte desse esforço voluntário é concentrado no CRAN – uma rede mundial de ftp e servidores web –, facilitando o acesso a versões atualizadas do código fonte e da documentação desse programa.

O pacote `arvoRe` é uma implementação em R capaz de solucionar problemas de ACE, apresentado inicialmente em 2008 (5). Trata-se de uma ferramenta livre, de código fonte aberto e com uma interface amigável para o usuário. A primeira versão do `arvoRe` possibilitava ao usuário trabalhar apenas com

modelos de decisão simples (árvores de decisão) e modelos com cadeias de Markov. Apenas a simulação de primeira ordem – onde a aleatoriedade está restrita ao nível de paciente (6) – para coortes hipotéticas era oferecida por essa versão do pacote. Outras limitações, que inviabilizavam a criação de modelos mais complexos, eram as seguintes: a ausência da análise de sensibilidade, tanto probabilística quanto determinística; falta da capacidade de declaração de variáveis aleatórias; e a impossibilidade de entrar com as informações do modelo através de fórmulas matemáticas – todos os parâmetros do modelo deveriam ser expressos por números.

Considerando-se a importância da avaliação econômica aplicada à avaliação de tecnologias em saúde e o impacto que esta proporciona em um sistema de saúde público, pareceu-nos necessária a evolução do pacote `arvoRe`. A evolução desse pacote consistiu, apenas citando as principais melhorias executadas, na implementação de suporte a simulação de segunda ordem (onde a aleatoriedade não se encontra mais apenas ao nível do paciente, mas também a nível dos parâmetros do modelo), a modelos Markov, análise de sensibilidade determinística e probabilística, suporte a expressões matemáticas para declaração de parâmetros do modelo e exportação de gráficos no formato EPS (*Encapsulated PostScript*) (7).

Este trabalho apresenta ao leitor a última evolução do `arvoRe` por meio de um exemplo usando simulação de segunda ordem, bem como a análise de sensibilidade e outras características que auxiliam o usuário na avaliação dos resultados da ACE.

## **MÉTODOS**

O pacote `arvoRe` é uma implementação da ACE no R. Suas funcionalidades estão orientadas a computar problemas que envolvam modelos de decisão simples e modelos de Markov. O seu uso se dá exclusivamente por meio de uma interface gráfica, sistema de janelas acessado com o uso do mouse, desenvolvida em Tcl/Tk. Essa interface gráfica simplifica a tarefa de criação da árvore de decisão e a sua manipulação, como por exemplo, adição de nodos, definição de valores de probabilidade e configuração de tipo de nodo. Os termos utilizados no pacote estão na língua inglesa, pois usualmente os termos se popularizaram nessa língua, mas poderão ser traduzidos para outros idiomas, por outros usuários, por meio do sistema de internacionalização *gettext* do R.

A versão do `arvoRe` apresentada neste trabalho é baseada em sua primeira versão de 2008 (5). Entretanto o código das implementações presentes nessa primeira versão foi completamente adaptado para suportar as novas funcionalidades, a saber: a entrada de expressões matemáticas na declaração dos parâmetros; a declaração de variáveis e distribuições de probabilidade associadas aos parâmetros; a simulação de segunda ordem; a análise de sensibilidade do tipo determinística e probabilística; a capacidade de exportar sintaxe; e exportação dos gráficos em EPS (*Encapsulated PostScript*) (7).

No `arvoRe`, as ferramentas mais importante para a realização de uma ACE estão disponíveis por meio de janelas. Esse conjunto de janelas concentra elementos como gráficos, tabelas e estatísticas de resumo em um único local para fácil acesso. Os gráficos podem ser exportados para arquivos de imagem nos formatos EPS, PNG, JPG e BMP. Já as tabelas com resumo estatístico da análise podem ser exportadas para arquivos no formato CSV (*comma separated values*) ou TXT (*text plain*).

Uma implementação importante do `arvoRe` é a capacidade de se trabalhar com modelos usando árvore de decisão simples e modelos de Markov para a simulação de uma coorte hipotética. Esses tipos de modelos são resolvidos por meio de simulação Monte Carlo de primeira ou segunda ordem. Um modelo de decisão montado no `arvoRe` pode ser salvo em arquivo com extensão `ARV`, ou pode ser exportado em um arquivo de sintaxe – salvando todos os passos seguidos pelo usuário durante a elaboração do modelo de decisão.

Entre as técnicas úteis para orientar a tomada de decisão e facilitar a comparação de diferentes procedimentos testados pela ACE, buscou-se implementar no `arvoRe` a abordagem tradicional pela razão de custo-efetividade (RCE) (3), a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) (3) e o benefício líquido incremental (BLI), tanto da perspectiva monetária – apresentada por Tambour e colaboradores (8) – quanto do enfoque para a saúde – desenvolvida por Stinnett e Mullahy (9). A avaliação da incerteza em torno de custo e efetividade foi incorporada ao pacote com a criação de funções para as seguintes técnicas: curvas de aceitabilidade (3), análise de sensibilidade determinística (para 1, 2 ou múltiplos fatores) e análise de sensibilidade probabilística (10), que pode ser realizada por meio de simulação com o ajuste de distribuição de probabilidade.

O `arvoRe` foi desenvolvido para ser executado dentro do ambiente para computação estatística R (32 bits) em versão 2.15.1 (11) e sua GUI via pacotes `tcltk` (12),(13) e `tcltk2` (14). A elaboração da GUI ainda contou com dispositivos gráficos estendidos (*widgets*) implementados nas bibliotecas `BWidget-1.8.0`, `Img1.3` (15) e `Tktable 2.9` (16) da linguagem `Tcl/Tk` (17). Versões anteriores

do R com incorporação do Tcl/Tk 8.4 não são compatíveis com o `arvoRe`, pois é necessária a versão Tcl/Tk 8.5 para a formação adequada de todos elementos da GUI. Além dessa versão do R, ele necessita de outros pacotes, disponibilizados livremente pelo CRAN, a saber, `abind`, `gplots`, `gdata`, `stringr`, `tcltk`, `tcltk2` e `triangle`.

O pacote `abind` (18), realiza a manipulação e tratamento de tabelas (`data.frame`); e os pacotes `gplots` (19) e `gdata` (20) são usados para a configuração de gráficos personalizados. A tarefa de substituição de palavras e tratamento das expressões matemáticas, declaradas nos parâmetros do modelo de ACE, é realizada pelas funções oferecidas pelo pacote `stringr` (21). As distribuições de probabilidade, elemento fundamental para a análise de sensibilidade probabilística e simulação de segunda ordem, são as originalmente escritas e disponíveis no pacote `stats` do R (11). A distribuição triangular, muito utilizada para descrever a incerteza sobre um parâmetro de forma parcimoniosa (22) – geralmente utilizada para distribuição de custos (23),(24),(25) – origina-se do pacote `triangle` (26).

A simulação dos modelos de decisão para ACE, seja de primeira ou segunda ordem (6), utiliza os geradores de números pseudo-aleatórios e as distribuições de probabilidade nativos do R. O método da inversão (27) para geração de números pseudo-aleatórios é aplicado no sorteio de um caminho dentro da árvore de decisão ou estados do modelo, baseado na função `runif` nativa do pacote `stats` do R.

O `arvoRe` está licenciado sob a GNU General Public License Version 2 (vide <http://www.R-project.org/licenses/>), estando de acordo com a política de

desenvolvimento e licenciamento de programa R e todos pacotes utilizados no apoio de suas funcionalidades.

O uso de ferramentas de código fonte aberto e livres viabiliza a compilação do `arvoRe` nas plataformas mais utilizadas hoje em dia, como Windows, Linux, Mac e Unix.

## **INSTALAÇÃO E USO DO PACOTE**

Nesta seção, apresentamos em detalhe o processo de instalação e a descrição das principais janelas do `arvoRe`, de modo a familiarizar o usuário com a interface gráfica do pacote. Algumas descrição desses processos se encontram no trabalho da primeira versão do `arvoRe` (5), porém, com o objetivo de mostrar as modificações sofridas pela GUI nesta última versão e simplificar o entendimento para o leitor, abordaremos esses tópicos de forma integral.

O download do pacote `arvoRe` pode ser feito através do endereço <http://www.mat.ufrgs.br/~camey/ArvoRe> e futuramente em <http://www.R-project.org> no Comprehensive R Archive Network, CRAN.

Caso o usuário opte por baixar o pacote `arvoRe` em formato ZIP (binário para plataforma Windows) na página de internet citada acima, sua instalação deve ser feita seguindo este procedimento: com o R aberto, clicar em “Pacotes” no menu da janela principal da R-GUI; escolher o subitem “Instalar pacote(s) a partir de zip locais...” e então informar onde está o arquivo baixado.

Para o funcionamento adequado do `arvoRe`, é necessário que os pacotes de dependência já se encontrem instalados no computador local. Se esses pacotes não

estiverem instalados durante a primeira execução do `arvoRe`, mas uma conexão à internet estiver disponível nesta máquina, então a instalação de todas as dependências é feita automaticamente. Nesse processo, o usuário é solicitado apenas a escolher um dos repositórios do CRAN para o download. Uma alternativa para instalação dessas dependências, útil quando o computador em que se deseja instalar o `arvoRe` não tem acesso à Internet, é realizar o download dos pacotes em formato ZIP no site do CRAN – para plataforma Windows o endereço é `< http://cran.r-project.org/bin/windows/contrib/2.15/ >`. A instalação desses arquivos ZIP é feita seguindo, na janela principal do R, o item do menu principal “Pacotes” e, a seguir, “Instalar pacote(s) ZIP a partir de arquivos locais...”.

O `arvoRe` é carregado ao se executar o comando `“library(arvoRe); arvore( )”`, sem aspas, no *prompt* de comandos do R. Se os requisitos foram atendidos, aparecerá a tela de apresentação do programa (*splashscreen*) e, a seguir, a tela principal para a montagem da árvore de decisão (Figura 1)

[ Figura 1 ]

A janela principal do `arvoRe` exibe os elementos básicos para a criação do modelo de decisão, seja ele composto por uma árvore de decisão simples ou modelo de Markov.

A área denominada “Gráfico da árvore de decisão” (Figura 1) exibe a estrutura do modelo criado e seus parâmetros. Entre os parâmetros estão, por exemplo, tipo, custo, efetividade e probabilidade associados a cada nodo, e anotações feitas pelo usuário para ele. Em algumas situações, devido à extensão de expressões matemáticas definidas para um nodo ou grande número de nodos, a exibição do

gráfico do modelo de decisão pode não apresentar um bom aspecto. Esse problema é facilmente solucionado ao se realizar ajustes de zoom e de tamanho de fonte para o texto no menu “Editar”, “Configurações”.

O “Seletor de nodo” (Figura 1) representa hierarquicamente a árvore de decisão, ilustrando o nome e tipo dos nodos. Através do “Seletor de nodo” o usuário deve selecionar o nodo que será editado ou removido.

A árvore de decisão do modelo é composta por nodos que podem ser de um dos seguintes tipos:

- *Decision*: nodo base que representa um problema de decisão (não é suportado mais que um tipo de decisão); os nodos filhos de um nodo desse tipo são interpretados pelo programa como procedimentos (alternativas) a serem comparados.
- *Markov*: determina que os nodos filhos são parte de um modelo de Markov; os nodos filhos de um nodo do tipo Markov são estados do modelo de Markov (estados de saúde, p.e.) e a ramificação desses a árvore associada.
- *Chance*: trata-se de um nodo intermediário da árvore de decisão. Se um nodo desse tipo é filho de um nodo do tipo decisão, então representa um procedimento; se é filho de um nodo do tipo Markov, representa um estado do modelo de Markov.
- *Terminal*: nodo final de uma ramificação. Representa um desfecho final.

A criação, exclusão ou edição de um nodo da árvore de decisão é feita por meio de um dos botões existentes em Configuração de Nodo. Esses botões são acessíveis apenas se anteriormente o usuário selecionou um nodo usando o Seletor de Nodo. Abaixo uma descrição das tarefas realizadas por cada um desses botões:

- *Add*: criação de um novo nodo da árvore de decisão e definição de seu nome, probabilidade e valores de custo e/ou efetividade.
- *Remove*: remove um nodo previamente selecionado no Seletor de Nodo com toda sua sub-árvore.
- *Name*: definição de um nome para o nodo.
- *Type*: configuração do tipo do nodo (Decisão, Chance, Markov ou Terminal) – por padrão, todo novo nodo é do tipo *Chance*, isso pode ser alterado posteriormente pelo usuário neste item.
- *Probability*: atribuição da probabilidade de ocorrência do nodo.
- *Values*: determinação dos valores de custo e/ou efetividade a um nodo.
- *Commits*: adicionar comentário sobre o nodo.
- *Destiny*: definição do estado da cadeia de Markov que é destino do nodo Terminal selecionado.

Outros elementos existentes na janela principal do arvoRe para a montagem do modelo são o menu da parte superior da janela principal e o conjunto de botões, ilustrados por ícones, localizados logo abaixo do menu (Figura 1). As funções desempenhadas pelos itens de menu são as seguintes:

- *File*: itens de menu para criação de um novo trabalho, novo modelo de decisão; abrir ou salvar um trabalho em arquivo de extensão ARV; exportar o gráfico da árvore de decisão nos formatos EPS, PNG, BMP e JPG (este com nível de compactação a se escolher) ou sair do arvoRe.
- *Edit*: subitens de menu com as funções de adicionar, remover nodos (com sub-árvore); desfazer ou refazer uma ação do usuário; e alterar configurações do programa.
- *Model*: contém itens de menu para a definição do tipo de análise de decisão baseado no número de *payoffs*; ou seja, definir se o tipo de análise apropriada ao trabalho envolve um modelo de decisão simples ou de custo-efetividade.
- *Analysis*: aloca subitens de menu para chamada de ferramentas para avaliação dos resultados da ACE (gráficos e tabelas comparativas), baseados na esperança matemática da árvore de decisão montada. A verificação das probabilidades associadas aos nodos da árvore de decisão (que sempre devem somar 1) podem ser verificadas nesse item de menu.
- *Window*: acesso ao ajuste da representação gráfica da árvore de decisão (zoom), permitindo aumentar ou diminuir a imagem plotada na janela principal.
- *Help*: itens de menu para o usuário ter acesso à documentação HTML do R e a informações sobre a versão que está sendo executada do arvoRe.

O acesso rápido a funções para manipulação de arquivos ARV e as funcionalidades para evolução do modelo de decisão é proporcionado pelo conjunto de botões superior localizado na janela principal do arvoRe. Os quatro primeiros botões, da esquerda para a direita, respectivamente, realizam criação de novo trabalho, abertura de trabalhos previamente salvos (arquivos ARV), salvamento do trabalho atual e salvamento do trabalho atual com outro nome de arquivo (salvar como...). Os dois botões ilustrados por uma seta curva, em verde, realizam a tarefa de desfazer e refazer uma ação do usuário. A seguir estão posicionados os botões para configurações especiais de nodos do tipo Markov (ilustrado por um M em amarelo, onde é possível determinar valores para custo e efetividade iniciais, adicionais e finais), para a declaração de variáveis (imagem de um V em vermelho) e para declaração de distribuições de probabilidade (ícone com um D em azul).

### **EXEMPLO COM MODELO DE MARKOV**

A seguir serão apresentados os procedimentos para a montagem de um modelo de decisão utilizando modelos de Markov no arvoRe. Assumimos que o leitor tenha conhecimento dos conceitos de ACE e das principais técnicas de modelagem. Esse modelo de decisão permitirá a simulação de uma coorte hipotética utilizando simulação de primeira ordem. A simulação envolve apenas a aleatoriedade dos possíveis desfechos para cada integrante da coorte. Em simulações de primeira ordem, as probabilidades de transição entre estados são constantes ao longo do tempo (6).

O modelo apresentado para ilustrar o uso do arvoRe foi extraído do livro “*Essentials of Pharmacoeconomics*” de Karen Rascati (2), onde é avaliada a custo-

efetividade de terapia de combinação dupla (TCD) versus terapia de combinação tripla (TCT) para HIV.

[ FIGURA 2 ]

A janela principal do `arvore`, quando iniciado, apresenta apenas o nodo “Decision” como elemento da árvore de decisão. A criação de novos nodos sempre considera que algum nodo tenha sido selecionado previamente no Seletor de Nodos (Figura 1). Para o nosso exemplo, é necessário avaliar entre TCD e TCT qual a terapia mais custo-efetiva. Assim iniciamos a montagem do modelo selecionando o nodo “Decision” e então adicionando os nodos que representarão as terapias a serem comparadas, ou seja, os nodos chamados TCD e TCT. Os passos para a criação do nodo TCD, que podem ser aplicados para a criação de todos os nodos da árvore (Figura 2), são os seguintes: selecionar o nodo “Decision” usando o Seletor de Nodos e depois clicar no botão “Add” – localizado na região Configuração de Nodo (Figura 1). O usuário é convidado a fornecer o nome do novo nodo e seus valores de custo, efetividade e probabilidade. Os valores de custo e efetividade podem ser modificados a qualquer momento da montagem através do botão “Values” e os valores de probabilidade no botão “Probability”.

A configuração padrão para novos nodos é o tipo chance – representados por um círculo hachurado verde. Em nosso exemplo, os nodos TCD e TCT devem ser do tipo Markov – informando o programa que os nodos subsequentes – HIV, AIDS e Morte – são os estados de saúde do modelo de Markov. Nodos do tipo terminal – representados por um círculo vermelho – determinam o desfecho final de algum braço da árvore de decisão (caso de um modelo composto por árvore de decisão

simples), ou um desfecho final dos possíveis desfechos associados a um estado de saúde de um modelo Markov. A alteração do tipo de um nodo é feita com o botão “Type”; posteriormente, escolhendo um dos tipos disponíveis; por fim confirmando a escolha em “Ok”.

#### [ QUADRO 1 ]

Uma vez criados os nodos da árvore de decisão e ajustados os seus tipos, devemos declarar as variáveis do modelo. As variáveis são utilizadas para que depois seja possível proceder a análise de sensibilidade determinística do modelo, ou apenas para compor as expressões matemáticas que definem os valores de custo, efetividade e probabilidade. Por exemplo, para declarar a variável “p\_hiv”, o usuário necessita clicar no botão com o ícone “V”, localizado na janela principal do arvore, selecionar “New” na janela que se abre e definir o nome, valor padrão, valor mínimo e valor máximo. O valor padrão da variável é usado para os cálculos de custo-efetividade esperados de um procedimento sem o uso de simulação. Neste caso, o modelo criado, mesmo envolvendo um modelo de Markov, é tratado como se fosse uma árvore de decisão simples. Os valores de mínimo e máximo são utilizados para a análise de sensibilidade determinística dessa variável no modelo.

O valor de probabilidade ajustado para um estado de saúde (nodos do tipo chance imediatamente descendentes do nodo de tipo Markov) controla a fração de indivíduos da coorte simulada que se encontram neste estado na linha de base. Esse valor é a probabilidade de um indivíduo simulado ingressar naquele estado de saúde. A Figura 2 apresenta probabilidade 1.0 para o estado de saúde HIV das duas terapias e zero para AIDS e Morte. Isso significa que todos indivíduos da coorte

acompanhada iniciarão com HIV e sem diagnóstico de AIDS. Note que os valores numéricos inseridos no `arvore` seguem o padrão do R, ou seja, o separador de decimal é ponto e não vírgula.

Os custos e os efeitos iniciais, adicionais por ciclo e finais associados aos estados de saúde podem ser ajustados por meio do botão “M” do conjunto de botões superior. Um custo ou efetividade inicial significa que este valor será computado no ciclo zero da coorte, adicional somado a cada ciclo durante o desenrolar da simulação e o custo final depois de terminada a simulação – após o último ciclo. A taxa de desconto pode ser usada ao se declarar o custo adicional com a função “`discount_tx`” na janela aberta pelo botão “M”. Por exemplo, para o nodo “HIV” da terapia TCD, é necessário definir o custo inicial em \$2.500, o custo adicional por ciclo com a expressão “`discount_tx(5000, tx_desconto, .stage)`” (onde os argumentos da função representam o valor a ser corrigido, a taxa de desconto e o número do ciclo respectivamente) e o custo final com a expressão “`discount_tx(2500, tx_desconto, .stage)`”. Vide Figura 2 e Quadro 1 para identificação dos valores atribuídos a cada estado de saúde.

Chegamos ao último estágio de configuração do modelo para a simulação de primeira ordem. Para cada estado de saúde dos dois nodos do tipo Markov, é necessário determinar o destino, ou seja, as possíveis transições entre estados de saúde que os indivíduos da coorte podem realizar. Do estado de saúde HIV, para ambas terapias, o indivíduo pode voltar ao estado HIV, transitar para AIDS ou mudar para Morte. Note que as transições são representadas por uma árvore de decisão simples associada a cada estado de saúde (HIV, AIDS e Morte). A configuração do destino da transição é feita através do botão “Destiny” localizado na área

Configuração de Nodo (Figura 1). Para o nosso exemplo, os nodos terminais HIV tem como destino o estado HIV da mesma terapia (representando o retorno ao mesmo estado de saúde no ciclo seguinte). O destino dos nodos terminais, para simplicidade de compreensão, é sempre o estado de saúde de mesmo nome no exemplo apresentado.

Um passo importante antes de configurar a simulação é verificar se os valores para as probabilidades do modelo estão bem definidas, ou seja, se somam 1. Essa tarefa pode ser executada seguindo o item de menu “Analysis” e “Check probabilities...”.

O processo de configuração da simulação da coorte hipotética é iniciado, após ser selecionado o nodo de decisão, ao se clicar no botão superior ilustrado com uma engrenagem. A janela de configuração da simulação que se abre mostra, de cima para baixo, campos para a definição de uma semente para o gerador de números pseudo-aleatórios, número de indivíduos da coorte a serem simulados e a condição para o término da simulação. Ao se determinar um mesmo valor para a semente, os resultados da simulação podem ser reproduzidos, ou seja, uma coorte idêntica é simulada e os mesmos resultados serão apresentados. Se o valor zero for fornecido para a semente, então é utilizada a semente aleatorizada nativa do gerador de números. A condição de término da simulação da coorte é expressa em forma de condição lógica, que utiliza palavras especiais. As palavras especiais utilizadas para isso são `.stage` (estágio, ciclo), `.stage.cost` (custo total observado em um ciclo), `.stage.eff` (efetividade total observada em um ciclo), `.total.cost` (custo total acumulado ao longo dos ciclos decorridos), `.total.eff` (efetividade total acumulada ao longo dos ciclos decorridos). Para o exemplo utilizado, simularemos uma coorte de

10.000 indivíduos e o acompanhamento da coorte deve durar 20 ciclos (anos). Assim a condição de término é dada pela condição lógica “.stage > 20” e a semente do gerador de números pseudoaleatórios com valor zero (sorteada pela máquina).

[ FIGURA 3 ]

A janela “Monte Carlo Simulation”, apresentada ao final da evolução da coorte, exhibe ao usuário os resultados da simulação. Cada uma das terapias testadas (procedimentos) são apresentadas em abas individuais. Informações sobre a simulação e resultados da ACE (tabelas, gráficos e relatórios) sobre a terapia selecionada entre as abas podem ser acessado pelos botões posicionados à direita dessa janela.

Os valores estimados para as medidas de custo e efetividade de cada terapia se encontram no botão “Statistics”, na janela “MC Simulation – Statistics”. Através dele o usuário tem acesso a estimativas pontuais, de dispersão e intervalos de confiança para a razão média de custo-efetividade, razão de custo-efetividade incremental média e o benefício líquido (perspectiva monetária e da saúde). Os intervalos de confiança apresentados para as razões de custo-efetividade utilizam o método de expansão de Taylor e para o benefício líquido a suposição de normalidade das medidas de custo e efetividade médias. O benefício líquido é calculado usando os valores declarados, pontuais, para a disposição a pagar (WTP, *willingness-to-pay*). Sempre que o cálculo do benefício líquido estiver disponível, o programa exhibe campos para a determinação de valores. Ainda na janela “MC Simulation – Statistics” é possível visualizar a matriz de custo-efetividade, ilustrando a custo-efetividade das terapias simuladas. Nessa matriz, as terapias são posicionadas nas

células em função do seu custo e efetividade comparadas a uma terapia ajustada pelo usuário como terapia de referência.

O botão “Plots” da janela de resultados da simulação permite ao usuário acessar histogramas e gráficos de dispersão para custo, efetividade, razão de custo-efetividade, razão de custo-efetividade incremental e benefício líquido. Outros gráficos também estão disponíveis, como o plano de custo-efetividade, curva de aceitabilidade e curva de sobrevivência (no caso de um procedimento ter sido simulado usando modelo de Markov).

As informações detalhadas sobre a coorte simulada (caso de modelos de Markov), ou desfechos (caso de árvore de decisão simples), são recuperadas pelo botão “Text Report” – essas informações revelam o caminho percorrido por cada paciente simulado, seus custos e efetividade em cada ciclo. Os relatórios contendo essas informações podem ser visualizados apenas ou exportados para arquivos em formato CSV ou TXT. Dependendo do número de indivíduos simulados, o processo de apresentação da janela contendo os dados de relatório poderá ser demorado.

A avaliação da influência dos parâmetros ajustados para o modelo pode ser verificada através da análise de sensibilidade determinística (ASD) ou da análise de sensibilidade probabilística (ASP). O `arvoRe` dispõe de ASD para avaliação de 1, 2 ou n (vários) fatores simultâneos (fatores são as variáveis declaradas via botão de variáveis “V”). Uma ASD pode ser procedida ao se clicar em um dos botões ilustrados com um gráfico de linhas no conjunto de botões superior (Figura 1). Da esquerda para a direita, esses botões abrem as janelas para a ASD de 1, 2 ou n fatores respectivamente. As janelas para a ASD de 1 e 2 fatores exibem campos para o ajuste

dos valores de mínimo e máximo a serem testados, o que não acontece com a ASD para  $n$  fatores. A ASD para  $n$  fatores utiliza os mínimos e máximos já configurados para a variável (botão “V”). Apenas para a ASD de 1 fator está disponível o diagrama de Tornado. Os dados apresentados entre colchetes no Quadro 1 são valores de mínimo e máximo adequado para as variáveis do modelo.

A análise de sensibilidade probabilística, muito mais custosa em termos de recursos computacionais e tempo, não é realizada no arvoRe por meio de botões ou menu. A aplicação da ASP requer que o usuário crie variáveis aleatórias com uma distribuição de probabilidade e associe essas variáveis ao modelo usando o editor de expressões matemáticas para custo, efetividade e probabilidades. A simulação de segunda ordem, onde os parâmetros são aleatorizados, também é atingida pela associação de variáveis aleatórias aos parâmetros do modelo. Entre as distribuições de probabilidade disponíveis no arvoRe estão a Beta, Qui-Quadrado, Exponencial, Gama, Normal, Log-Normal, Poisson, Uniforme e Triangular.

A declaração de uma nova variável aleatória é feita por meio do botão de distribuições (ilustrado com um “D” em azul) na janela principal do arvoRe (Figura 1). A seguir, o usuário deve clicar em “New”, selecionar a distribuição desejada e especificar o nome da variável aleatória, bem como os parâmetros da distribuição. Notas de comentário sobre essa variável podem ser adicionadas com a finalidade de descrever de melhor forma o seu significado dentro do modelo.

#### [ QUADRO 2 ]

Para o nosso exemplo, primeiro é necessário excluir a variável para análise de sensibilidade determinística “p\_hiv\_tcd” e então realizar a criação da variável

aleatória chamada “p\_hiv\_tcd” via botão de distribuições. Feito isso, usando os valores apresentados no Quadro 2, deve-se criar a variável aleatória “p\_hiv\_tcd”, com distribuição Beta de parâmetros “*shape 1*” igual a 900 e “*shape 2*” com valor 100. Os mesmos passos deverão ser seguidos para o uso das outras distribuições apresentadas no Quadro 2. Uma vez criadas todas as distribuições, a simulação deve ser executada para a apresentação dos resultados com a avaliação estocástica simultânea de todas as variáveis aleatórias associadas aos parâmetros do modelo.

Os valores esperados, gráficos e estatísticas computados a partir da janela principal, via item de menu “Analysis” ou botão para valores esperados, são calculados usando a média da distribuição de probabilidade da variável aleatória e não valores simulados. Uma vez criadas as variáveis aleatórias e associadas aos parâmetros do modelo, devemos proceder uma simulação e avaliar os resultados da medida de custo-efetividade pelos gráficos de dispersão, estatísticas de resumo e intervalos de confiança para os procedimentos testados.

## **DISCUSSÃO**

O arvoRe, nessa sua última evolução, suporta modelagem por árvore de decisão e modelos de Markov, em simulação estocástica de 1ª e 2ª ordem. A avaliação da incerteza em torno dos parâmetros utilizados pode ser feita pela análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística para vários fatores simultâneos. As medidas baseadas em custo e efetividade são apresentadas como razão de custo-efetividade, razão de custo-efetividade incremental, benefício líquido monetário incremental, benefício líquido de saúde incremental, disposição a pagar e curvas de aceitabilidade. Os gráficos podem ser exportados para os formatos

de imagens mais populares e seus dados salvos em arquivos, os quais dão liberdade ao usuário para os utilizar em outro programa.

O R foi considerado o ambiente ideal para o desenvolvimento do `arvoRe` por possibilitar a criação de uma GUI via pacote `tcltk`. O desenvolvimento em R e a integração com a Tcl/Tk são de grande importância pois estas linguagens estão disponíveis para várias plataformas (Windows, Linux, Mac e Unix). Assim se ampliou o leque de plataformas em que o `arvoRe` pode ser utilizado, cobrindo uma maior quantidade de usuários.

Naturalmente que também é de grande importância o fato do R ser um programa livre, amparado pela GNU General Public License Version 2 (vide <http://www.R-project.org/licenses/>), e contar com diversos contribuidores em torno do globo - o que permite uma alta velocidade de atualização e correção de código.

Os estudos de ACE publicados nos últimos anos, em particular aqueles que utilizam dados brutos obtidos através de ensaios clínicos randomizados, costumam aplicar técnicas de *bootstrap* para a avaliação da incerteza acerca das medidas de custo e efetividade. Essas técnicas ainda não se encontram implementadas no `arvoRe`, pois, dada a limitação de tempo, o desenvolvimento dessa versão do `arvoRe` priorizou ferramentas que envolvem simulação utilizando modelos de Markov. Entretanto já se encontram disponíveis no CRAN pacotes (como `bootstrap`, `ICEfer` e `BCEA`) que podem ter suas funcionalidades incorporadas à GUI do `arvoRe` sem grandes complicações.

As implementações realizadas no `arvoRe` tornam possíveis a construção de modelos mais complexos e a avaliação estocástica da incerteza associada à

modelagem - os quais passaram, nos últimos anos, a serem promovidos pelos guias de boas praticas de ACE e mostram crescente aplicação em estudos de avaliação econômica em saúde. Esses recursos, como a simulação de segunda ordem e a abordagem de resultados em termos de benefício líquido, já se encontravam disponíveis nos aplicativos comerciais de interface gráfica amigável.

Reconhecemos que esses aplicativos ainda oferecem um leque de ferramentas, que proporcionam uma maior capacidade de personalização do modelo de decisão, não disponíveis no arvoRe. Entretanto, devido ao fato do arvoRe ter código fonte aberto e ter sido desenvolvido em R – ambiente livre e gratuito de grande popularidade no meio acadêmico – os usuários podem não apenas modificar as funcionalidades existentes, mas também criar novas funcionalidades, lançando mão de outros códigos ou pacotes já existentes para o R.

A melhoria dos algoritmos de simulação, objetivando maior velocidade e menor consumo de recursos computacionais, e o desenvolvimento do conjunto de funcionalidades facilitadoras ausentes supracitadas são os próximos pontos a serem melhorados em futuras versões do pacote.

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

A pesquisa não recebeu qualquer financiamento para a sua realização.

## **CONFLITO DE INTERESSES**

Todos os autores declaram que não há conflito de interesses de qualquer natureza.

## REFERÊNCIAS

1. Brazil. Area de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação econômica em saúde : desafios para gestão no Sistema Unico de Saúde. Brasília, DF: Editora MS; 2008.
2. Rascati K. Essentials of Pharmacoeconomics. 1<sup>o</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
3. Willan AR, Briggs AH. Statistical Analysis of Cost-Effectiveness Data. John Wiley & Sons; 2006.
4. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. 1<sup>o</sup> ed. Oxford University Press, USA; 1996.
5. PRESTES IV, CAMEY SA. Implementação de uma interface gráfica para Análise de Custo Efetividade no R [Internet] [artigo]. [Porto Alegre]: UFRGS; 2008. Recuperado de:  
<http://www.mat.ufrgs.br/~camey/R/ArvoRe/outros/TCCarticle.pdf>
6. Halpern EF, Weinstein MC, Hunink MG, Gazelle GS. Representing both first- and second-order uncertainties by Monte Carlo simulation for groups of patients. *Med Decis Making*. setembro de 2000;20(3):314–22.
7. Encapsulated PostScript [Internet]. Wikipedia, the free encyclopedia. 2013 [citado 8 de janeiro de 2013]. Recuperado de:  
[http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Encapsulated\\_PostScript&oldid=529433478](http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Encapsulated_PostScript&oldid=529433478)
8. Tambour M, Zethraeus N, Johannesson M. A note on confidence intervals in cost-effectiveness analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 1998;14(3):467–71.
9. Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making*. junho de 1998;18(2 Suppl):S68–80.
10. Griffin S, Claxton K, Hawkins N, Sculpher M. Probabilistic Analysis and Computationally Expensive Models: Necessary and Required? *Value in Health*. 2006;9(4):244–52.
11. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2012. Recuperado de: <http://www.R-project.org/>
12. Peter Dalgaard. A Primer on the {R-Tcl/Tk} Package. *R News*. setembro de 2001;1/3:27–31.

13. Peter Dalgaard. Changes to the R-Tcl/Tk package. *R News*. dezembro de 2002;2/3:25–7.
14. Philippe Grosjean. SciViews-R: A GUI API for R [Internet]. MONS, Belgium: UMONS; 2012. Recuperado de: <http://www.sciviews.org/SciViews-R>
15. UNIFIX, ActiveState Corp. Tcllib SourceForge Project [Internet]. [citado 12 de dezembro de 2012]. Recuperado de: <http://tcllib.sourceforge.net/>
16. Jeffrey Hobbs. tktable SourceForge Project [Internet]. [citado 12 de dezembro de 2012]. Recuperado de: <http://tktable.sourceforge.net/>
17. Tcl Developer Site [Internet]. [citado 12 de dezembro de 2012]. Recuperado de: <http://www.tcl.tk/>
18. Tony Plate, Richard Heiberger. abind: Combine multi-dimensional arrays [Internet]. 2011. Recuperado de: <http://CRAN.R-project.org/package=abind>
19. Gregory R. Warnes. gplots: Various R programming tools for plotting data [Internet]. 2012. Recuperado de: <http://CRAN.R-project.org/package=gplots>
20. Gregory R. Warnes. gdata: Various R programming tools for data manipulation [Internet]. 2012. Recuperado de: <http://CRAN.R-project.org/package=gdata>
21. Hadley Wickham. stringr: Make it easier to work with strings. [Internet]. 2012. Recuperado de: <http://CRAN.R-project.org/package=stringr>
22. Armero C, García-Donato G, López-Quílez A. Bayesian methods in cost-effectiveness studies: objectivity, computation and other relevant aspects. *Health Economics*. 2010;19(6):629–43.
23. Franks P, Muennig P, Gold M. Is expanding Medicare coverage cost-effective? *BMC Health Services Research*. 14 de março de 2005;5(1):23.
24. Robberstad B, Hemed Y, Norheim O. Cost-effectiveness of medical interventions to prevent cardiovascular disease in a sub-Saharan African country – the case of Tanzania. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 22 de fevereiro de 2007;5(1):3.
25. Hung H-F, Chen TH-H. Probabilistic cost-effectiveness analysis of the long-term effect of universal hepatitis B vaccination: An experience from Taiwan with high hepatitis B virus infection and Hepatitis B e Antigen positive prevalence. *Vaccine*. 12 de novembro de 2009;27(48):6770–6.
26. Rob Carnell. triangle: Provides the standard distribution functions for the triangle distribution [Internet]. 2012. Recuperado de: <http://CRAN.R-project.org/package=triangle>
27. Stewart WJ. *Probability, Markov Chains, Queues, and Simulation: The Mathematical Basis of Performance Modeling*. Princeton University Press; 2009.



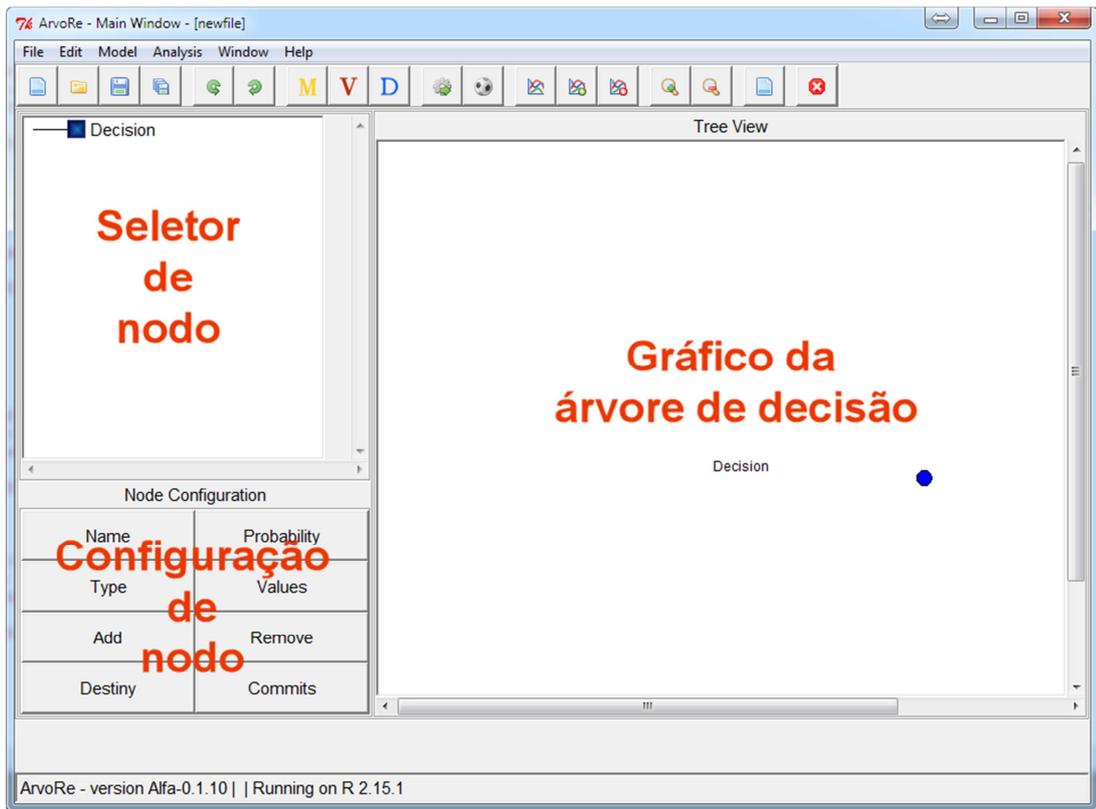


Figura 1 - Janela principal do arvoRe apresentando as regiões Gráfico da árvore, Seletor de Nodos e botões Configuração de Nodo.

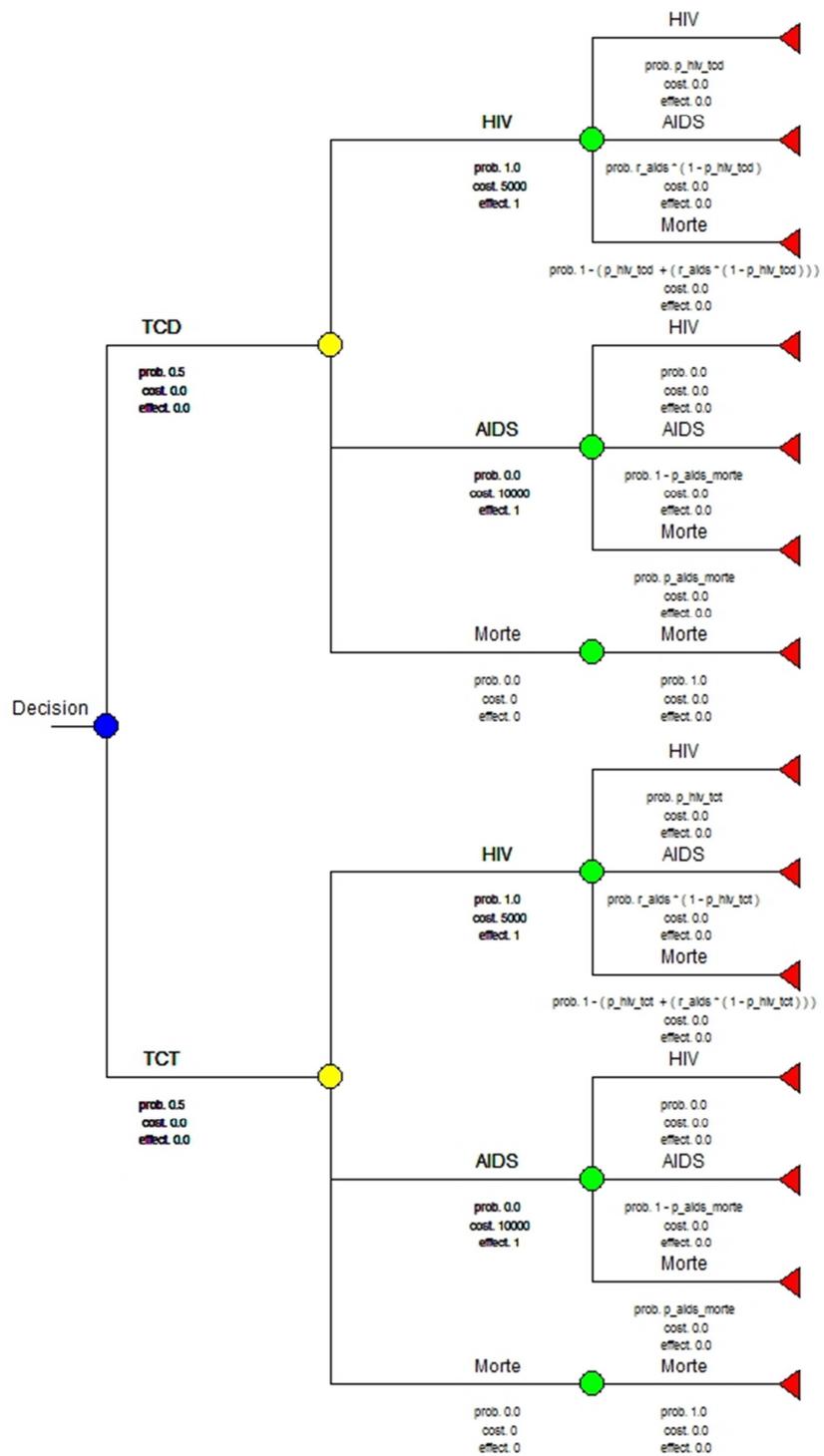


Figura 2 – Modelo de Markov para avaliação de custo-efetividade de TCD versus TCT para HIV

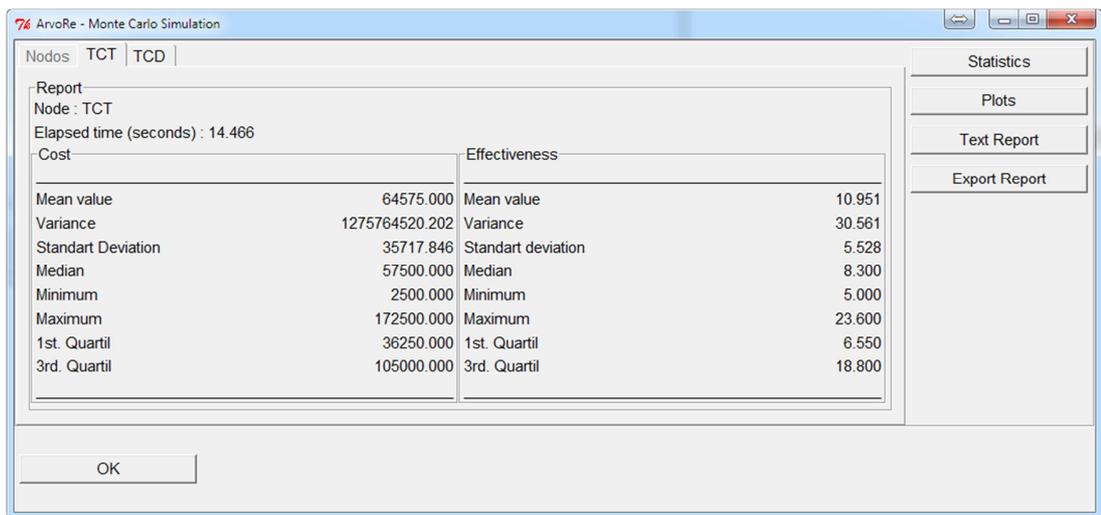


Figura 3 – Janela de apresentação dos resultados da simulação do modelo de decisão

Quadro 1 – Probabilidades de transição, custos, intervalos para análise de sensibilidade e estimativas de taxas de desconto.

	Terapia de combinação dupla (TCD)	Terapia de combinação dupla (TCT)
Probabilidade de transição por ano		
De HIV ⇒ HIV (p_hiv)	90% [87% - 92% ]*	92% [91% - 95% ]*
De AIDS ⇒ HIV (p_aids_morte)	0%	0%
Taxa de HIV para AIDS (r_aids)	50% [10% - 70% ]*	50% [10% - 70% ]*
Custos		
Custos anuais para tratamento em HIV	\$ 5.000	\$ 8.000
Custos anuais para tratamento em AIDS	\$ 10.000	\$ 14.000
Taxa de desconto para os custos	5% por ano [0% - 10% ]*	5% por ano [0% - 10% ]*

\* Mínimos e máximos para análise de sensibilidade determinística.

Quadro 2 – Distribuições de Probabilidade para parâmetros de transição e estimativas da taxa de desconto.

	Distribuição de Probabilidade (parâmetros)	Terapia de combinação dupla (TCD) Média [Percentil]	Terapia de combinação dupla (TCT) Média [Percentil]
Probabilidades de transição por ano			
HIV ⇒ HIV (p_hiv_tcd)	Beta (a = 900; b = 100)	90% [88,1% - 91,8%]*	-
HIV ⇒ HIV (p_hiv_tct)	Beta (a = 920; b = 80)	-	92% [90,2% - 93,6%]*
AIDS ⇒ Morte (p_aids_morte)	Uniforme (0,1; 0,4)	30% [10% - 40%]*	30% [10% - 40%]*
Taxa de HIV para AIDS (r_aids)	Triangular (a = 0,10; b = 0,70; c = 0,50)	50% [10% - 70%]*	50% [10% - 70%]*
Custos			
Taxa de desconto para os custos	Uniforme (0; 10)	5% por ano [0% - 10%]*	5% por ano [0% - 10%]*

\* Percentil 2,5 e 97,5.

## CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O arvoRe, nessa sua última evolução, suporta modelagem por árvore de decisão e modelos de Markov, em simulação estocástica de 1ª e 2ª ordem. A avaliação da incerteza em torno dos parâmetros utilizados pode ser feita pela análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística para vários fatores simultâneos. As medidas baseadas em custo e efetividade são apresentadas como razão de custo-efetividade RCE, razão de custo-efetividade incremental, benefício líquido monetário incremental, benefício líquido de saúde incremental, disposição a pagar e curvas de aceitabilidade. Os gráficos podem ser exportados para os formatos de imagens mais populares e seus dados salvos em arquivos, os quais dão liberdade ao usuário para os utilizar em outro programa.

As implementações realizadas no arvoRe tornam possíveis a construção de modelos mais complexos e a avaliação estocástica da incerteza associada à modelagem - os quais passaram, nos últimos anos, a serem promovidos pelos guias de boas praticas de ACE e mostram crescente aplicação em estudos de avaliação econômica em saúde. Esses recursos, como a simulação de segunda ordem e a abordagem de resultados em termos de benefício líquido, já se encontravam disponíveis em aplicativos comerciais de interface gráfica amigável.

Reconhecemos que esses aplicativos ainda oferecem um leque de ferramentas, que proporcionam uma maior capacidade de personalização do modelo de decisão, não disponíveis no arvoRe. Entretanto, devido ao fato do arvoRe ter código fonte aberto e ter sido desenvolvido em R – ambiente livre e gratuito de grande popularidade no meio acadêmico – os usuários podem não apenas modificar

as funcionalidades existentes, mas também criar novas funcionalidades, lançando mão de outros códigos ou pacotes já existentes para o R.

No que tange a relação velocidade dos algoritmos de simulação e consumo de recursos computacionais, a implementação de expressões matemáticas para valores de custo, efetividade e probabilidade provocou um aumento substancial do tempo de simulação – comparação relativa a versões anteriores do arvoRe. Consideramos que essa perda de desempenho é compensada pelo fato de que o suporte às expressões matemáticas viabilizaram a implantação de constantes, variáveis aleatórias e análise de sensibilidade probabilística ao menos.

A melhoria dos algoritmos de simulação, objetivando maior velocidade e menor consumo de recursos computacionais, e o desenvolvimento do conjunto de funcionalidades facilitadoras ausentes supracitadas são os próximos pontos a serem melhorados em futuras versões do pacote.

## ANEXOS

### **a. Notas sobre o código fonte**

O código fonte do arvoRe totaliza aproximadamente 13.000 linhas de programação. Devido à extensão dos arquivos de código fonte e documentação auxiliar, esse material não foi anexado ao presente trabalho. Entretanto é possível realizar o download desses arquivos no endereço eletrônico <http://www.mat.ufrgs.br/~camey/ArvoRe> ou solicitá-los pelo e-mail <isaias.prestes@gmail.com >.