Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde

SOFTWARE TREEAGE ®

PARA ESTUDOS DE ANÁLISE ECONÔMICA

Material complementar

Versão 1 – Maio de 2014

IATS - (51) 3359-6325 - Porto Alegre - RS
All rights reserved.

EQUIPE DE COORDENAÇÃO

Supervisão

Carisi Anne Polanczyk

Luciane Nascimento Cruz

Elaboração do material

André Luiz Ferreira De Azeredo da Silva

Eduardo Gehling Bertoldi

Jeruza Lavanholi Neyeloff

Luciane Nascimento Cruz

Steffan Frosi Stella

All rights reserved.

APRESENTAÇÃO

Bem-vindo ao curso prático para uso do software TreeAge ® Pro®, desenhado para implementar técnicas de análise de decisão.

Esta apostila tem como objetivo fornecer material de apoio ao estudo e revisão do conteúdo e está dividida em módulos baseados nas etapas de construção de modelos de decisão. Não é objetivo deste material didático apresentar uma revisão dos conceitos teóricos de análises econômicas. Ele traz exemplos de exercícios e dicas de utilização do *software* para análises estatísticas TreeAge ® Pro®, com uso de figuras ilustrativas.

Este material foi elaborado pela equipe de pesquisadores do Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS). O IATS é um Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia, constituído em 2008 e mantido pelo CNPq, Ministério da Saúde e diferentes agências de fomento à pesquisa.

O IATS tem como missão desenvolver, fomentar e disseminar a avaliação de tecnologias em saúde (ATS), no Brasil, com rigor científico e transparência, auxiliando no processo de tomada de decisão e no uso eficiente de recursos. Seus objetivos específicos abrangem:

- Desenvolver a pesquisa científica na avaliação de tecnologias em saúde;
- Estabelecer grupo de pesquisadores com habilidades e capacidade tecnocientíficas para executar avaliação plena de tecnologias;
- Constituir grupo de profissionais qualificados, incorporando aspectos sociais, legais e éticos;
- Participar no desenvolvimento da rede de apoio às ações de gestão de tecnologias em saúde do Ministério da Saúde e Secretarias Estaduais e Municipais, através de produtos técnicos, como relatórios, desenvolvimento de softwares e sistemas informatizados;

All rights reserved.

- Contribuir na construção de um polo nacional de prestação de serviço em avaliação de tecnologia no âmbito das necessidades da sociedade, tanto do ponto de vista do Sistema Único de Saúde (SUS) quanto de medicina suplementar;
- Fortalecer as políticas em saúde relacionadas com a incorporação e o monitoramento de tecnologias leves e de maior complexidade.

Em seu campo de estudos, o IATS busca o desenvolvimento de profissionais que possam aplicar e disseminar o campo de ATS no contexto da atenção à saúde da população. Com isso, a formação de recursos humanos é um alicerce importante para o Instituto, voltada à capacitação de pesquisadores e gestores em saúde para trabalharem com o uso de ATS no Brasil.

Para mais informações, acesse www.iats.com.br.

Desejamos um bom curso a todos!

All rights reserved.

SUMÁRIO

Módulo 1

1. Conceitos básicos
   1.1. O que é uma análise de decisão?
   1.2. Quais os objetivos de uma análise de decisão?
   1.3. Quais os passos de uma análise de decisão?
2. Modelos de análise de decisão
   2.1. Visão geral dos principais métodos de modelagem utilizados em economia da saúde
   2.2. Análise de decisão e de custo-efetividade através de árvores de decisão simples no software TreeAge ® Pro®
      2.2.1. Conceitos principais do TreeAge ®
      2.2.2. Tipos de nodos
      2.2.3. Primeira etapa: construindo a estrutura da árvore
      2.2.4. Lógica geral da construção de árvores de decisão
      2.2.5. Configurando o programa para análise de custo-efetividade

Módulo 2

1. Mudanças na estrutura da árvore
   1.1. Inserindo nós e ramos
   1.2. Copiando, recortando e colando nós e subárvores
   1.3. Movendo/reordenando nós
   1.4. Clonando subárvores
2. Análise da árvore de decisão
   2.1. Roll Back
   2.2. Valores esperados
   2.3. Ordenamentos
   2.4. Desvios-padrão
3. Apresentação dos resultados
   3.1. Gráficos de custo-efetividade

All rights reserved.

3.2. Dominância absoluta e estendida

3.3. Comparação das estratégias

4. Análise de sensibilidade

4.1. O que é uma análise de sensibilidade

4.2. Utilização das variáveis na árvore

4.3. Análise univariada

4.4. Limiares das análises de sensibilidade

Módulo 3

1. Revisão de conceitos básicos sobre modelos de Markov

1.1. Introdução

1.2. Construção de um ciclo de Markov no TreeAge ®

2. Análise de um modelo de Markov

2.1. Análise de coorte

2.2. Microsimulação

2.3. Análise de custo-efetividade

3. Ferramentas e técnicas para a construção do modelo de Markov

3.1. Probabilidades de transição tempo-dependentes

3.2. Descontos

3.3. Função de conversão de probabilidades e taxas

3.4. Atribuição de custos e desfechos

3.5. *Markov bindings*

3.6. Uso de túneis para contabilizar tempo em um estado

Módulo 4

1. Análise de sensibilidade
2. Atividade prática - Diagrama de um modelo
3. Atividade prática - Modelo no TreeAge ®
4. Atividade prática – Análise do caso-base
5. Análise de sensibilidade determinística

5.1. Gráfico de Tornado

5.2. Análise de sensibilidade univariada (*one way*)

5.3. Análise de sensibilidade bivariada (*2 way*)

5.4. Análise de limiar (*Treshold*)

All rights reserved.

6. Análise de Sensibilidade Probabilística (simulação de Monte Carlo de 2ª ordem)

6.1. Distribuições

6.1.1. Inserindo distribuições nas variáveis

6.2. Realizando a análise de sensibilidade probabilística

6.3. Curva de aceitabilidade

6.4. Gráfico de *scatter plot*

Módulo 5

1. Modelos de microssimulação
2. Exemplo de um modelo de microssimulação: progressão de neoplasia
3. Modelos de simulação de eventos discretos

All rights reserved.

MÓDULO 1

1. Conceitos básicos

1.1. O que é uma análise de decisão?

Análise de decisão é uma abordagem sistemática, explícita e quantitativa que pode ser utilizada para a tomada de decisão em condições de incerteza. Essa abordagem pode ser, ainda, chamada de modelagem analítica de decisão, modelos de decisão, modelagem farmacoeconomica ou simulação.

1.2. Quais os objetivos de uma análise de decisão?

O processo de tomada de decisão na gestão em saúde é difícil e complexo por vários fatores. Veja alguns deles:

- ✓ ampla gama de possíveis consequências de uma determinada decisão, tanto nos custos quanto nos desfechos para a saúde;
- ✓ identificação de impacto na saúde da população e de melhores medidas de avaliação, considerando diferentes perspectivas, tanto do gestor como do público-alvo;
- ✓ nível de certeza da informação necessário para tomada de decisão, uma vez que dados sobre custos e consequências em saúde variam dependendo da população, do tipo de doença, do contexto socioeconômico, das práticas dos cuidados em saúde e das políticas de gestão, entre outros.

A análise de decisão é uma ferramenta designada para auxiliar os agentes da tomada de decisão em saúde a lidar com todos esses elementos. Então, os objetivos deste tipo de análise são principalmente:

All rights reserved.

1) Selecionar a melhor estratégia após balancear os benefícios, riscos e custos das diferentes alternativas;
2) Tornar explícitos e transparentes tanto a estrutura do modelo construído, bem como os elementos e parâmetros utilizados.

1.3. Quais os passos de uma análise de decisão?

1) Desenvolver um modelo que represente o conjunto das alternativas importantes e os potenciais desfechos delas.
2) Atribuir estimativas de probabilidades.
3) Atribuir estimativas dos desfechos.
4) Calcular o valor esperado dos desfechos para todas as alternativas.
5) Identificar a alternativa com o melhor valor esperado (escolha mais "desejável").
6) Realizar análise de sensibilidade.

O programa TreeAge ® Pro® é utilizado para realização de dois passos essenciais para análise de decisão: a **modelagem** e a **análise estatística dos dados**.

Veremos, nas próximas seções deste material complementar, o passo-a-passo para realização de cada uma dessas etapas no programa TreeAge ® Pro®.

2. Modelos de análise de decisão

Modelos são representações simplificadas da realidade que permitem que a complexidade de um determinado sistema seja reduzida a seus elementos essenciais.

All rights reserved.

2.1. Visão geral dos principais métodos de modelagem utilizados em economia da saúde

Existem, basicamente, quatro principais métodos de modelagem:

1) Árvores de decisão;
2) Modelos de Markov (que podem ser coortes[1] simuladas ou microssimulações);
3) Simulações de eventos discretos (SED);
4) Modelos dinâmicos[1].

Veja, no quadro abaixo, características de escolha do método de modelagem:

Método	Características de utilização
Árvore de decisão simples	Situações simples, geralmente com horizontes temporais curtos, sem recorrência de eventos e sem necessidade de simular pacientes individuais.
Markov (coorte simulada)	Recorrência de eventos é importante. Simulação de longos horizontes temporais. Sem necessidade de memória (o que acontece antes não influencia o que acontece depois). Sem necessidade de simular pacientes individuais.
Markov (microssimulação)	Recorrência de eventos é importante. Simulação de longos horizontes temporais. Necessidade de memória da ocorrência de um evento (o que acontece antes influencia o que acontece depois). Simulação de pacientes individuais.
Simulação de eventos discretos	Simulação de processos. Simulação de pacientes individuais e interações desses com o sistema. Necessidade de memória. Avaliação do efeito do tempo no comportamento do sistema e nos desfechos.

Além disso, acompanhe, no quadro a seguir, como a passagem do tempo é considerada em diferentes métodos de modelagem.

All rights reserved.

Método	Simulação do tempo
Árvore de decisão simples	**Tempo arbitrado**: duração geral é dependente das probabilidades (probabilidade de evento em "x" tempo) e dos desfechos inseridos no modelo (custo em "x" tempo; expectativa de vida em "x" tempo).
Markov	**Tempo arbitrado**: ✓ duração de cada ciclo de Markov é arbitrado com base nas probabilidades de transição entre estados de saúde disponíveis; ✓ duração geral do modelo depende do número de ciclos, que é arbitrado de acordo com as informações disponíveis na literatura, capacidade de realização de extrapolações matemáticas e entendimento do comportamento biológico da doença.
Simulação de eventos discretos	**Tempo simulado**: ✓ estimativas da duração dos eventos são obtidas no mundo real, a partir das quais são obtidas distribuições estatísticas sobre as possíveis durações dos eventos no ambiente simulado; ✓ tempo "salta" de um evento a outro, de acordo com a duração estimada; ✓ duração total do modelo depende das combinações das durações dos eventos que compõe o modelo, simuladas de forma probabilística.

2.2. Análise de decisão e de custo-efetividade através de árvores de decisão simples no software Treeage ® Pro®

As árvores de decisão são representações gráficas das consequências posteriores à tomada de decisão em relação a um problema para o qual duas ou mais estratégias mutuamente excludentes podem ser adotadas. As consequências das diferentes estratégias são contabilizadas nos desfechos de interesse avaliados (*payoffs).* Uma árvore de decisão que contemple apenas um desfecho (por exemplo, somente custos) é denominada **análise de decisão simples**. Por outro lado, análises de decisão mais complexas, envolvendo dois ou mais desfechos recebem **denominações específicas** aos desfechos avaliados.

All rights reserved.

Situações em que uma árvore de decisão deve ser usada:

- ✓ Duas ou mais estratégias mutuamente excludentes;
- ✓ 1 ou mais desfechos (*payoffs)* de interesse;
- ✓ Sem eventos recorrentes;
- ✓ Sem necessidade de variação dinâmica de parâmetros no horizonte temporal;
- ✓ Sem necessidade de memória da ocorrência de desfechos;
- ✓ Sem necessidade de simulação de pacientes individuais.

Para os casos em que os critérios acima não estão presentes, deve-se avaliar a necessidade da realização de uma **coorte simulada de Markov** (capaz de melhor representar eventos recorrentes e variação dinâmica de parâmetros), uma **microssimulação por método de Markov** (capaz de produzir memória da ocorrência de eventos e de simular pacientes individuais) ou de uma **simulação de eventos discretos** (capaz de representar eventos recorrentes, variações temporais dinâmicas, memória e simulação de pacientes individuais, além de considerar o efeito do tempo e de simular processos).

Os modelos de análise de decisão no programa TreeAge ® são estruturados na forma de uma árvore na qual as decisões e os eventos são apresentados como ramos que emergem de nodos, iniciando e se espalhando da esquerda para a direita.

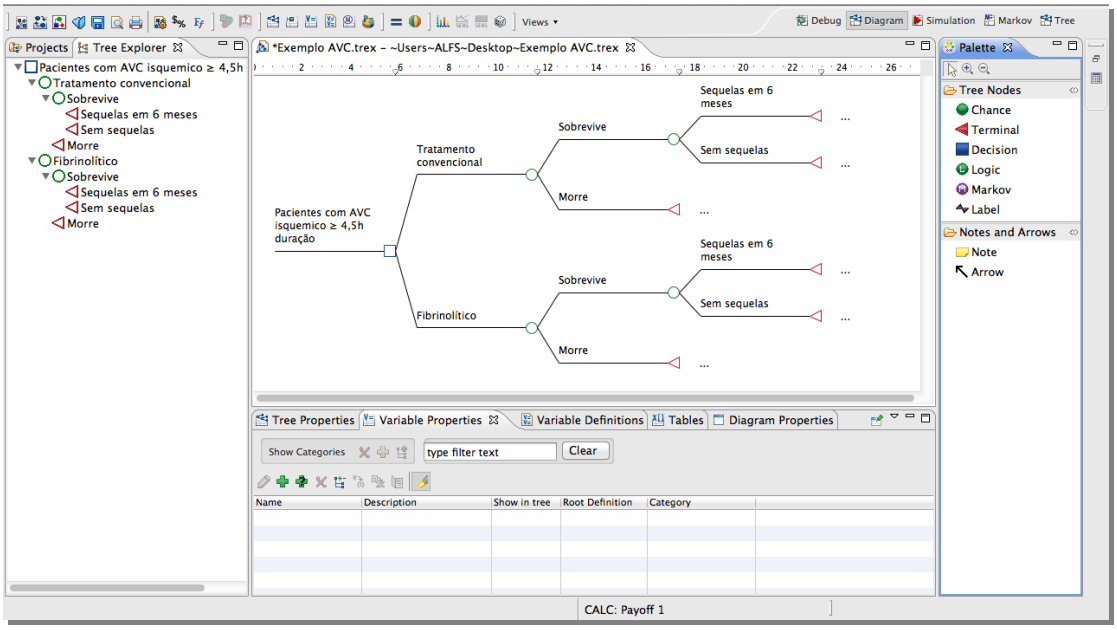
2.2.1. Conceitos principais do TreeAge ®

A área de trabalho do programa compreende diversos **editores** (*editors*) e **visualizações** (*views*). Uma combinação de visualizações forma uma **perspectiva** (*perspective*). O elemento central é o editor de diagrama em árvore (*tree diagram editor*), a aba de trabalho para desenvolver o modelo em si (*modeling pane*), com diversas ferramentas na parte direita do editor (palheta de modelagem - *modeling palette*).

All rights reserved.

É possível abrir simultaneamente mais de uma árvore ou múltiplos editores do mesmo modelo (ex.: para representar diferentes detalhes de modelos maiores). Observe que todos esses elementos da área de trabalho do programa são móveis, de modo que você poderá reorganizar as abas com ferramentas conforme suas preferências, na medida em que estiver mais familiarizado com o programa.

Acompanhe, na figura abaixo, a interface do software:



2.2.2. Tipos de nodos

Nodos (ou nós) são os pontos de ramificação das árvores de decisão. Existem três principais tipos de nodos para a modelagem de árvores de decisão, cada um sinalizando ações distintas dentro do modelo. Acompanhe, no quadro a seguir, os tipos de nodos usados no software TreeAge ®.

Chance	Nodos de chance (círculos verdes)	As ramificações que se originam dos nodos de chance representam eventos que não podem ser diretamente influenciados pelo tomador de decisão, isto é, eventos que apresentam uma probabilidade intrínseca de ocorrerem com bases em determinantes biológicos ou psicossociais. Portanto, os eventos ocorrem de acordo com probabilidades que necessitam ser estimadas a partir dos fenômenos do mundo real e inseridas no modelo.
Terminal	Nodos terminais (triângulos	Nas árvores de decisão simples, esses nodos representam os desfechos de interesse. Cada caminho em uma árvore de decisão, isto é, cada

All rights reserved.

	vermelhos)	sequência de eventos ou decisões, leva a um desfecho específico, como número de eventos de doença, número de diagnósticos ou expectativa de vida.
Decision	Nodo de decisão (quadrado azul)	As ramificações que se originam desse tipo de nodo representam estratégias opcionais (escolhas) disponíveis aos tomadores de decisão.

2.2.3. Primeira etapa: construindo a estrutura da árvore

Para começar a construção de uma árvore, acesse o TreeAge ®.

Nas versões do TreeAge ® a partir de 2011, será necessário abrir uma nova árvore em branco ao iniciar os trabalhos pela primeira vez. Nos usos subsequentes, a última árvore utilizada será automaticamente reaberta. Para definir uma árvore nova em branco, acesse: **FILE>NEW...>BLANK TREES DIAGRAM**, depois pressione OK. Alternativamente, você pode pressionar **Ctrl+N** ou clicar no ícone na área superior esquerda da tela (abaixo do menu).

✓ *Adicionando ramos*

Para adicionar um ramo a um nodo de decisão, clique no nodo desejado. Assim, o nodo de decisão será selecionado, ficando preenchido na cor azul. Abra, então, o menu **NODE** e selecione a opção **ADD BRANCHES**. Isso adicionará dois ramos, cada qual com um nodo de chance (círculos verdes), que é o tipo padrão de novos ramos adicionados. Há outras duas formas que podem ser utilizadas para fazer esse procedimento:

1) Clicar duas vezes (duplo clique) diretamente sobre o nodo de decisão;
2) Arrastar um nodo de chance a partir da paleta, à direita, diretamente para o nodo de decisão.

✓ *Atribuindo nomes aos ramos*

Os ramos que se originam do nodo de decisão representam as estratégias de saúde ou alternativas terapêuticas em comparação. Clique nos três pontos acima do ramo

All rights reserved.

superior (...): uma caixa de texto de contorno azul será exibida e o nodo de chance será selecionado, ficando preenchido na cor verde. Para atribuir um nome ao ramo, basta digitar o nome nesse espaço. Para atribuir nome ao ramo inferior, proceda da mesma forma para abrir a caixa de texto.

- ✓ *Nome ou rótulo para o nodo de decisão*

O ramo-raiz da árvore de decisão de onde se origina o nodo de decisão, deverá ser nomeado ou rotulado. Sugere-se que o nome seja informativo quanto ao problema de análise de decisão analisado, por exemplo: "Rastreamento para neoplasia colo-retal em pacientes com idade ≥ 50 anos" ou, então, "Estratégias para o tratamento inicial da dengue em um pronto-atendimento".

A próxima geração de eventos na árvore será originada a partir dos nodos de chance de primeira geração. Para adicionar novos ramos a partir de um nodo de chance, podem ser usados os mesmos métodos descritos em "adicionando ramos".

- ✓ *Ajustando a extensão das subárvores*

É possível ajustar a extensão das ramificações finais da árvore de modo que todos os nodos terminais estejam alinhados à direita. Isso não é obrigatório, mas facilita a visualização dos desfechos possíveis. Para fazer isso, clique no ramo que deseja prolongar para a direita, geralmente o ramo que contem o nodo terminal. Selecione o menu **NODE>SKIP GENERATION**.

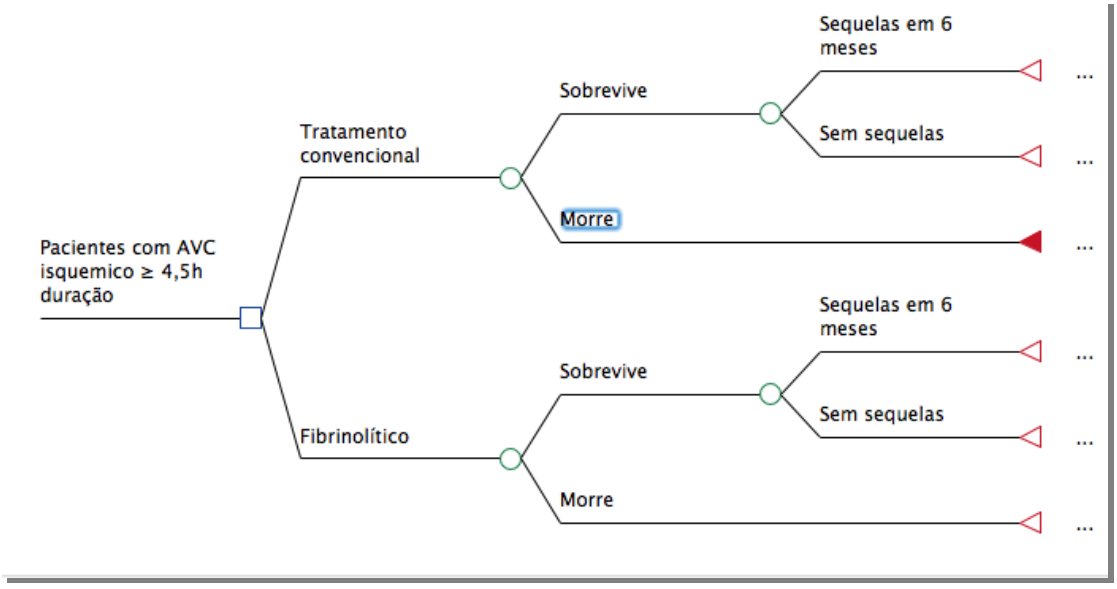
2.2.4. Lógica geral da construção de árvores de decisão

As árvores de decisão no software TreeAge ® são construídas da esquerda para a direita, partindo-se de um **ramo raiz** (*root*) de onde deriva o nodo de decisão (quadrado azul). A primeira geração de ramos, que emerge diretamente do nodo de decisão, representa o conjunto de estratégias que estão sendo comparadas.

All rights reserved.

Em geral, a sequência das decisões e eventos no modelo segue a cronologia do conhecimento: inicialmente, o tomador de decisão necessita escolher qual estratégia adotará. A seguir, a partir dos ramos de primeira geração, seguem-se os ramos com as probabilidades de ocorrência de eventos relacionados à decisão (ex.: cura ou não cura, teste positivo ou teste negativo, sobrevive ou morre etc.). Ao final da cadeia de eventos, cada subramo chegará a um nodo terminal e cada nodo terminal estará associado a dois desfechos (*payoff)*: um desfecho de custo e um desfecho de efetividade.

Observa, na figura a seguir, a estrutura da árvore de decisão para o tratamento do AVC isquêmico agudo.



2.2.5. Configurando o programa para análise de custo-efetividade

A fim de realizar uma análise de custo-efetividade através do modelo para análise de decisão em uma árvore, será necessário realizar dois ajustes nas configurações do programa através do menu **EDIT>TREE PREFERENCES** (também acessível pela tecla F11). Para isso, proceda acompanhando os passos a seguir:

All rights reserved.

1) Mude a forma de análise para **custo-efetividade**: na caixa de diálogo **TREE PREFERENCES** (F11), selecione a opção **CALCULATION>CALCULATION METHOD**. Modifique a forma de cálculo para a segunda opção de cima para baixo: **COST-EFFECTIVENESS**;

2) Configure e rotule os *payoffs* de custo e de efetividade: na mesma caixa de diálogo de **CALCULATION-METHOD**, selecione o botão **CHANGE PAYOFF NAMES**. Uma tela onde é possível escolher a numeração associada aos identificadores numéricos dos *payoffs* será apresentada. Por padrão, o *payoff* de custo é o número 1, e o de efetividade, número 2. Mantenha dessa forma. No botão **CUSTOM PAYOFF NAMES**, é possível acessar uma tela onde se pode atribuir nomes específicos aos *payoffs*, por exemplo, "expectativa de vida" ou "QALY" ou "número de eventos" para o *payoff* de efetividade e "custo" ou "custo SUS" ou "custo internacional" para o *payoff* de custo. A atribuição de nomes aos *payoffs* é facultativa, mas recomenda-se que seja feita para facilitar a interpretação dos resultados.

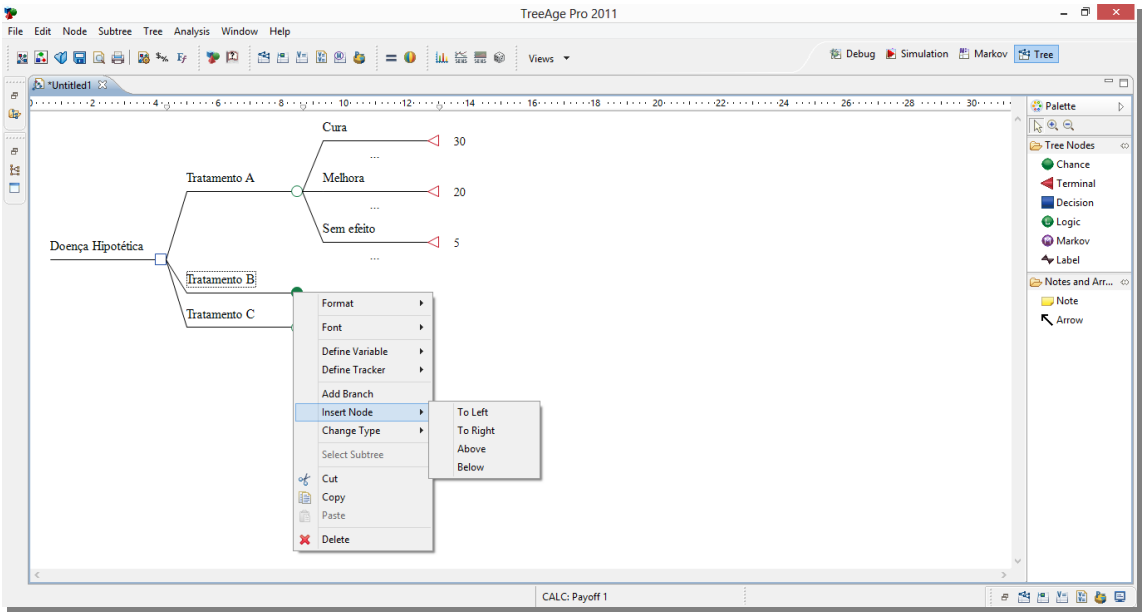
Importante! Lembre-se de salvar periodicamente o seu trabalho para evitar perda de dados em caso de problemas no computador.

All rights reserved.

3. Mudanças na estrutura da árvore

3.1. Inserindo nós e ramos

A inserção de nós ou ramos pode ser feita pelo menu, através das opções **NODE>ADD BRANCH** (para inserir dois ramos) ou **NODE>INSERT NODE** (apenas um ramo). Mais facilmente, pode-se clicar com o botão direito diretamente na árvore e navegar pelas opções.



Há também uma alternativa simples: um duplo clique sobre um nó de probabilidade adiciona dois novos ramos à sua direita. Cada duplo clique adicional acrescenta um novo ramo.

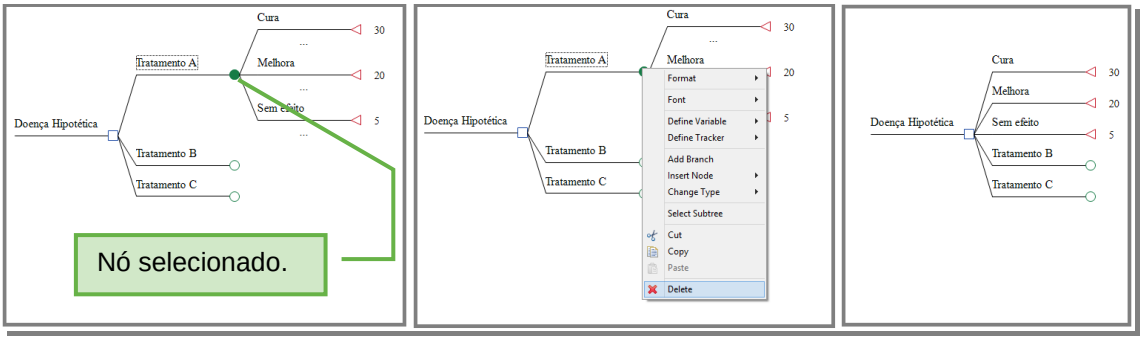
3.2. Copiando, recortando e colando nós e subárvores

Ao invés de adicionar sucessivos ramos, é possível trabalhar com a seleção de subárvores. É importante ressaltar que, ao clicarmos num determinado nó, estamos selecionando o ramo à sua esquerda. Para selecionar os ramos à direita, podemos clicar com o botão direito no nó e selecionar **SELECT SUBTREE**.

All rights reserved.

Clicar em um nó com a tecla CTRL pressionada também executa essa seleção.

A figura abaixo demonstra a consequência de, inadvertidamente, excluir o ramo de tratamento A, devido à seleção incorreta de um nó de probabilidade:



Para selecionar os três ramos terminais do tratamento A, copiá-los e colá-los no tratamento B, você precisa:

1) Clicar com botão direito no nó “Tratamento A” e em, seguida, em **SELECT SUBTREE** (ou usar crtl+clicar no nó);
2) Clicar com o botão direito na tela e em **COPY** (ou usar ctrl+c);
3) Clicar com o botão direito no nó “Tratamento B” e em **PASTE** (ou usar ctrl+v).

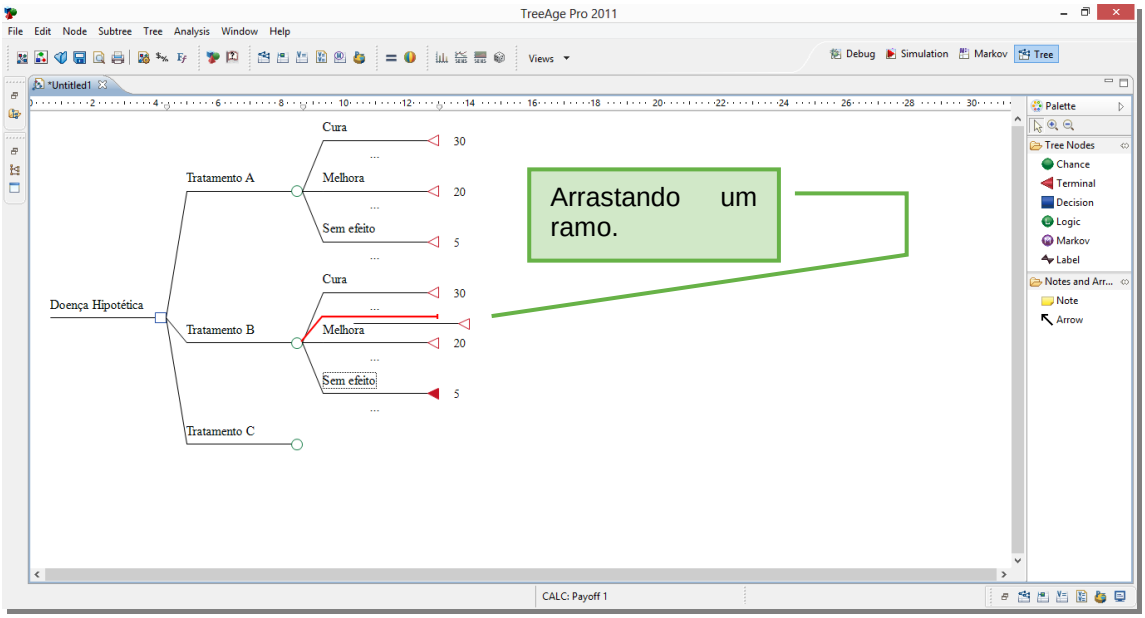
Note que os ramos colados são independentes de sua fonte; mais abaixo veremos como clonar um subárvore.

3.3. Movendo/reordenando nós

Você pode reordenar ramos livremente ao clicar e arrastar um ramo da árvore, mas é recomendado que se use sempre o comando de seleção de subárvore para evitar formatações incorretas acidentais. O uso de “clicar e arrastar” é particularmente útil quando se deseja reordenar ramos em uma mesma subárvore, apenas para fins de organização (a ordem dos ramos dentro de um nó não afeta o modelo).

Veja a imagem a seguir, que mostra um ramo arrastado.

All rights reserved.

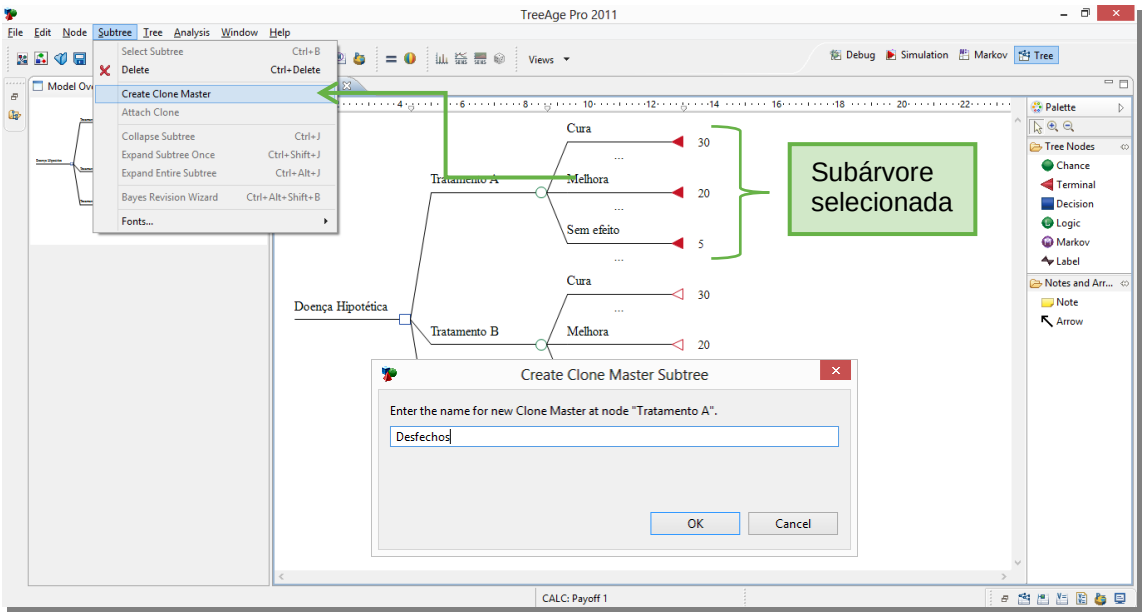


3.4. *Clonando subárvores*

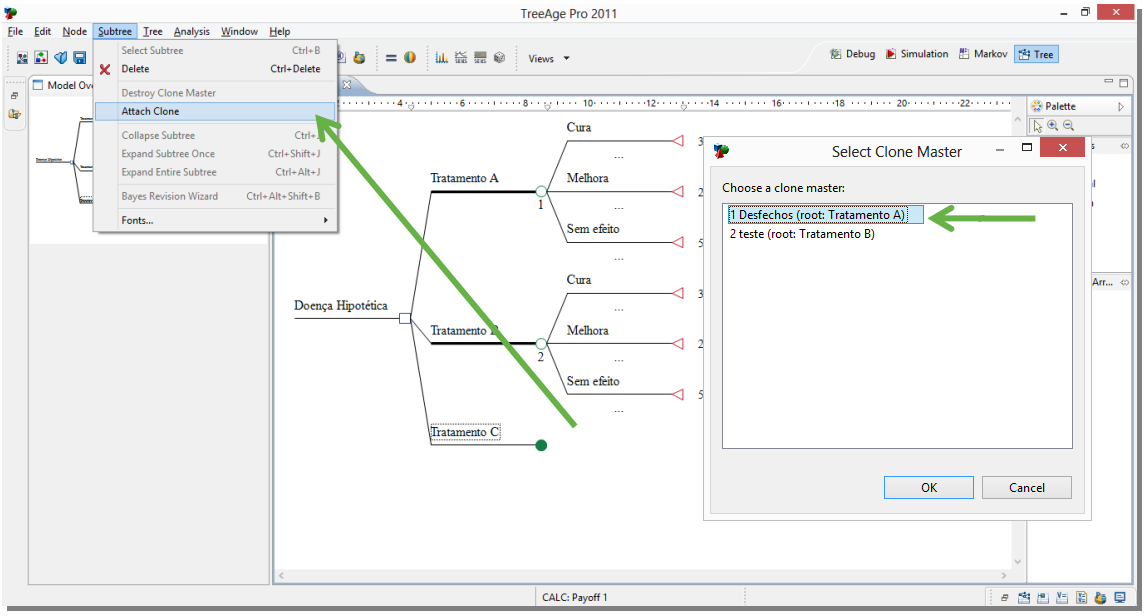
É possível clonar uma subárvore para que modificações posteriores em sua estrutura sejam automaticamente copiadas para os ramos clonados. Um clone sempre copia sua estrutura e seu conteúdo do **clone mestre** (*clone master)* e não pode ser editado. No entanto, os cálculos realizados e consequentemente os resultados de um clone podem ser diferentes dos do mestre quando as variáveis forem definidas fora do clone (ou seja, nos ramos anteriores).

Para clonar uma subárvore, o primeiro passo que você deve realizar é selecionar os ramos que quer replicar. A estrutura não precisa estar finalizada, pois as modificações posteriores serão copiadas aos clones. Uma vez selecionada a subárvore, deve-se clicar em **SUBTREE>CREATE CLONE MASTER** e, então, definir um nome para a estrutura sendo clonada. Observe na figura seguinte:

All rights reserved.

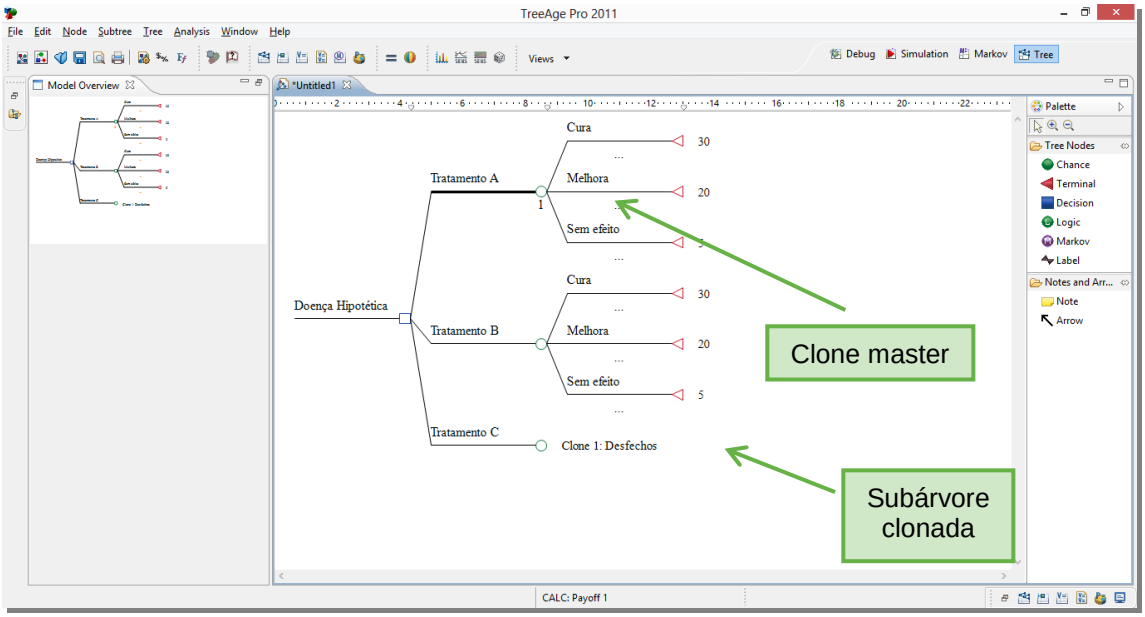


Para inserir o clone, você precisa selecionar um nó sem ramos do mesmo tipo do nó raiz do clone mestre (nesse exemplo, um nó de chance). Com o nó selecionado, clique em **SUBTREE>ATTACH CLONE** e escolha o clone que deseja (caso exista apenas um clone, esse passo será automático). Veja:



All rights reserved.

As subárvores mestres são identificadas por uma barra mais espessa e por um número índice. As árvores clonadas aparecem identificadas por esse número e pelo nome do clone mestre que estão seguindo:



Para desconectar uma árvore clonada de seu clone mestre, você deve selecionar o nó que precede o clone e acessar **SUBTREE>DETACH CLONE COPY**. Uma janela na qual você pode escolher manter uma cópia editável da subárvore clonada será exibida. Se a sua opção for “sim”, uma cópia da subárvore mestre será inserida, mas modificações futuras na estrutura original não afetarão essa cópia. Se você escolher “não”, nada ficará à direita do nó de probabilidade.

Para destruir um clone mestre, selecione o nó de onde ele foi clonado (marcada com a barra espessa) e acesse **SUBTREE>DESTROY CLONE MASTER**. Se houver alguma subárvore seguindo esse clone mestre, o mesmo diálogo de manter uma cópia editável será exibido, com as mesmas consequências acima descritas.

All rights reserved.

Atividade prática

Use as informações das tabelas abaixo para construir uma arvore de decisão com três alternativas. Lembre-se de configurar a árvore para análise de custo-efetividade, em “Tree > Tree Preferences > Calculation > Calculation Method > Cost-Effectiveness”. Não usaremos clones nesse momento, mas você pode praticar os conceitos de criar e destruir clones vistos acima.

Probabilidades

	Cura	Melhora	Sem Efeito
Tratamento A	0.4	0.4	0.2
Tratamento B	0.45	0.3	0.25
Tratamento C	0.35	0.35	0.3

Custos

Tratamento A	500
Tratamento B	400
Tratamento C	300
Cura	0
Melhora	200
Sem Efeito	300

Anos de Vida

Cura	30
Melhora	20
Sem Efeito	5

Confira se o seu modelo está igual ao arquivo “ModeloApostilaIATS1.trex”. Você pode usá-lo para acompanhar as análises do capítulo 2.

All rights reserved.

4. Análise da Árvore de Decisão

Use o modelo construído no capítulo anterior para as análises seguintes. Se precisar, você pode usar o arquivo **ModeloApostilaIATS1.trex**.

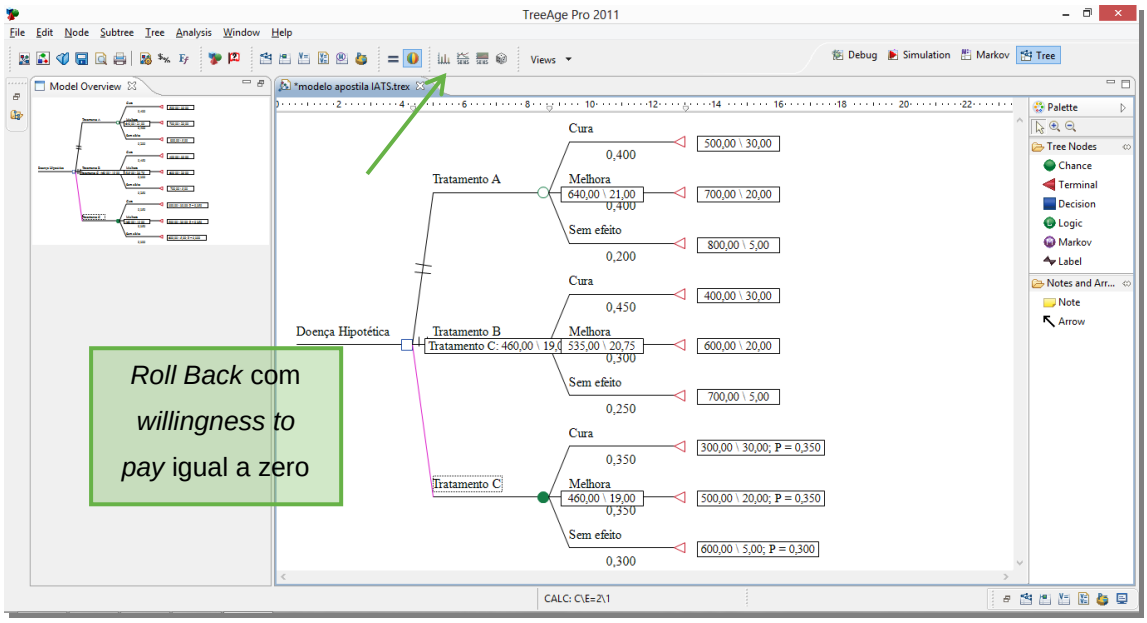
4.1. Roll Back

O cálculo dos valores esperados de toda a árvore de decisão é chamado pelo comando de "Roll Back". Para que ele funcione sem erros é necessário que todas as probabilidades dos nós de chance e os *payoffs* dos nós terminais estejam preenchidos. Para efetuar o *Roll Back*, pode-se acessar **ANALYSIS>ROLL BACK**, utilizar o comando **CTRL+R** ou simplesmente clicar no ícone de bola colorida na barra de ferramentas.

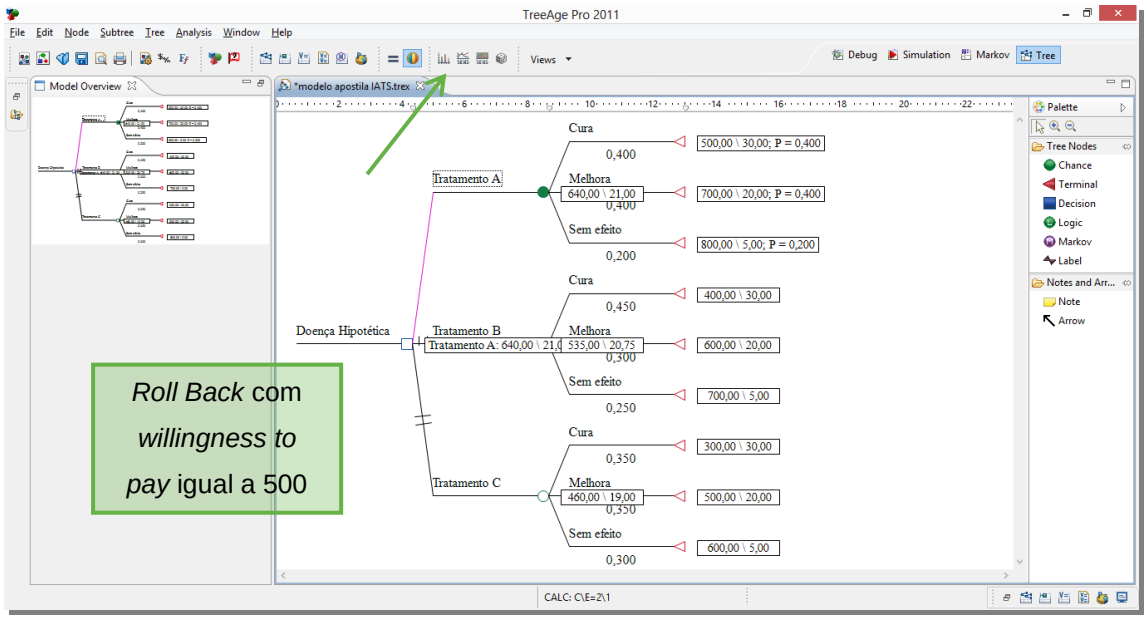
Ao executar o Roll Back, a árvore mostrará os seguintes dados:

- ✓ Ao lado dos nós terminais: *payoff* calculado daquele ramo;
- ✓ Ao lado dos nós de chance: o resultado esperado daquela subárvore;
- ✓ Ao lado dos nós de decisão: um quadro com o resultado esperado da melhor alternativa. O programa também colorirá a melhor alternativa e marcará as outras com traços.

All rights reserved.



É importante lembrar que, por padrão, o limiar de disposição a pagar está em zero. Assim, a marcação da “melhor” alternativa equivalerá à de menor custo. Editando o limiar em **TREE>TREE PREFERENCES>COST-EFFECTIVENESS>C/E PARAMETERS>WILLINGNESS TO PAY**, a alternativa selecionada passa a ser a de maior retorno com custo-efetividade incremental abaixo daquele limiar.



All rights reserved.

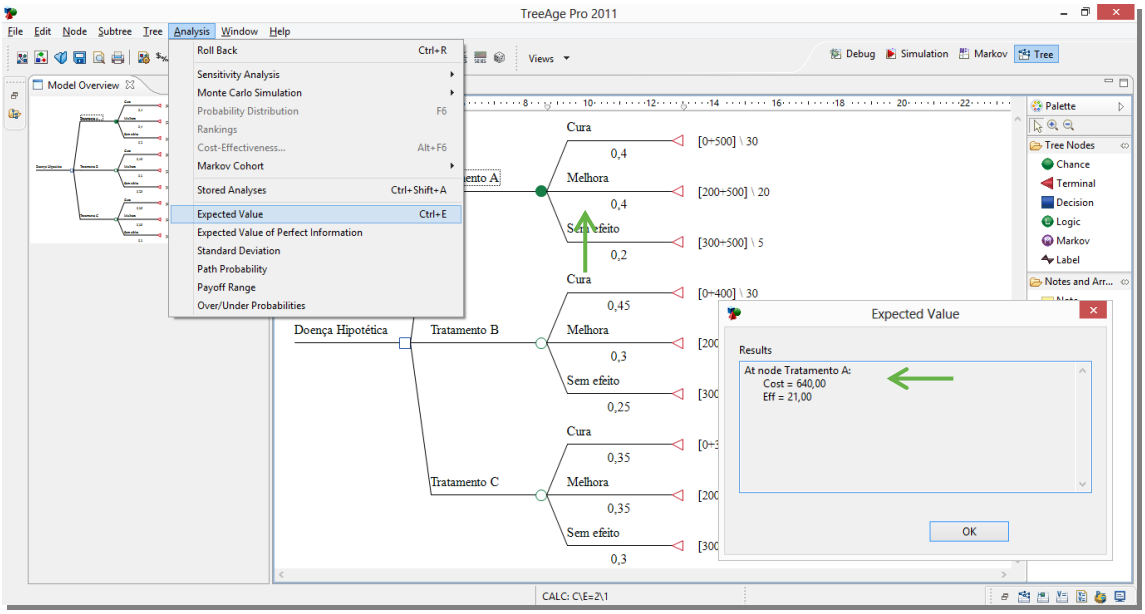
A figura da árvore com *Roll Back* acionado pode ser impressa ou exportada. A formatação numérica do *Roll Back* segue a formatação numérica definida nas preferências da árvore. Ela pode ser editada em **TREE>TREE PREFERENCES>NUMERIC FORMATTING**.

É possível mover os quadros com as informações de *Roll Back* clicando sobre eles e arrastando-os. Também é possível ocultar determinado quadro clicando com o botão direito sobre o nó de probabilidade daquela subárvore e selecionando **HIDE ROLL-BACK BOX**.

Para desativar o *Roll Back*, basta repetir o comando (**ANALYSIS>ROLL BACK>CTRL+R** ou utilizar ícone na barra de ferramentas).

4.2. Valores esperados

Ao trabalhar em uma árvore, pode ser útil checar o valor esperado apenas de determinada subárvore, sem executar o *Roll Back* completo. Para isso, você pode selecionar o nó de probabilidade à esquerda da árvore e clicar em **ANALYSIS>EXPECTED VALUE** ou pelo comando **CTRL+E**.



All rights reserved.

4.3. Ordenamentos

É possível solicitar uma tabela texto com as alternativas ordenadas de acordo com seu valor esperado. Para isso, é preciso selecionar um nó de decisão e clicar em **ANALYSIS>RANKINGS**.

No caso de uma árvore simples, a tabela mostra os valores e também os valores incrementais de cada alternativa. Em uma árvore de custo-efetividade, para cada alternativa, são mostrados: efetividade, custo, efetividade incremental, custo incremental, razão de custo-efetividade incremental, dominância e custo-efetividade médio.

*modelo apostila IATS.trex | *Cost-Effectiveness Rankings - modelo apostila IATS.trex

Cost-Effectiveness Rankings

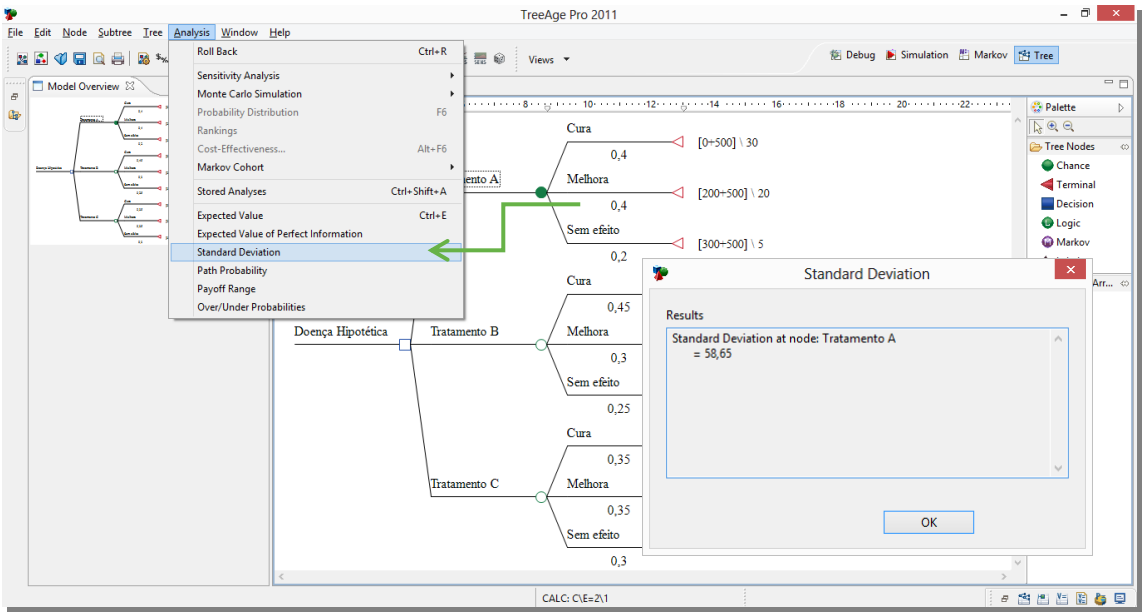
subset	Strategy	Eff	IncrEff	Cost	IncrCost	IC/IE	Dominance	Avg CE
undominated								
	Tratamento C	19	0	460	0	0		24,21053
	Tratamento B	20,75	1,75	535	75	42,85714		25,78313
	Tratamento A	21	0,25	640	105	420		30,47619
all								
	Tratamento C	19	0	460	0	0		24,21053
	Tratamento B	20,75	1,75	535	75	42,85714		25,78313
	Tratamento A	21	0,25	640	105	420		30,47619

4.4. Desvios-padrão

Além de analisar o valor esperado de cada alternativa, pode ser interessante analisar a variabilidade de cada uma delas. O TreeAge ® pode calcular o desvio padrão de cada alternativa, levando em conta todas os nós de chance e os payoffs dos nós terminais de cada uma delas.

Para essa análise, devemos clicar no primeiro nó de probabilidade de uma alternativa e selecionar **ANALYSIS>STANDARD DEVIATION**.

All rights reserved.



Analisando o desvio padrão de cada alternativa, pode-se ter uma ideia do risco envolvido em cada uma delas. Nesse exemplo, enquanto o tratamento A apresenta DP de 58,65, o tratamento B tem DP de 57,76 e o tratamento C, DP de 53,14.

5. Apresentação dos resultados

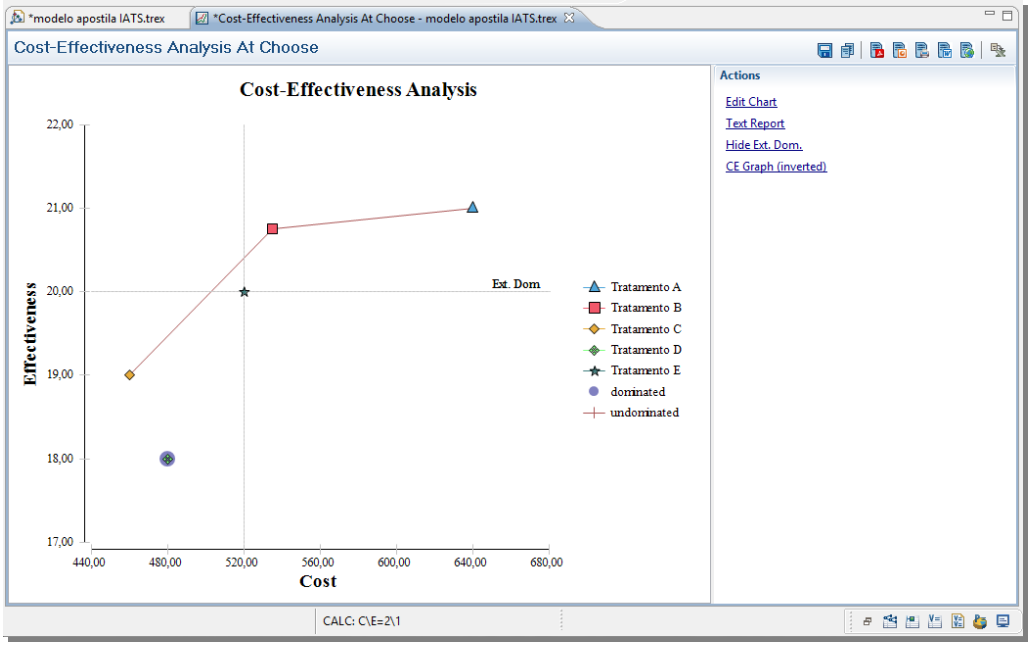
Para acompanhar este capítulo, você pode usar o arquivo **ModeloApostilaIATS2.trex**. Ele é similar ao que você construiu no capítulo 1, com mais dois ramos simples.

5.1. Gráficos de custo-efetividade

Embora o *Roll Back* selecione a melhor estratégia de acordo com determinado limiar de disposição a pagar, uma análise de custo-efetividade é a maneira mais adequada de comparar as alternativas.

Para isso, é preciso selecionar o nó de decisão (**sempre com o *Roll Back* desligado**) e acessar **ANALYSIS>COST-EFFECTIVENESS** ou usar o comando **ALT+F6**. Uma janela perguntando se você deseja que o eixo de custo seja vertical será apresentada. Essa opção também pode ser alterada após a geração do gráfico, clicando em **CE GRAPH (INVERTED)**.

All rights reserved.



Se o gráfico incluir alternativas que não são dominadas (veja conceito abaixo, no item 3.2), elas serão conectadas por uma linha, definindo uma fronteira de efetividade. A opção de menor custo sempre será parte da fronteira: se ela dominar todas as demais alternativas, o gráfico não terá nenhuma linha.

É possível omitir as linhas de dominância estendida clicando em **HIDE EXT. DOM.** e exportar a imagem para diversos formatos utilizando os ícones da barra de ferramentas. Em **EDIT CHART**, diversas outras opções de formatação podem ser acessadas.

Nessa tela, clicar em “Text Report” produz a mesma análise de ordenamentos (Rankings) mencionada anteriormente. Essa é uma das melhores telas para comparação de estratégias em uma análise de custo-efetividade.

All rights reserved.

Cost-Effectiveness Rankings

subset	Strategy	Eff	IncrEff	Cost	IncrCost	IC/IE	Dominance	Avg CE
abs. dominated								
	Tratamento D	18	-1	480	20	-20	(Dominated)	26,66667
undominated								
	Tratamento C	19	0	460	0	0		24,21053
	Tratamento B	20,75	1,75	535	75	42,85714		25,78313
	Tratamento A	21	0,25	640	105	420		30,47619
ext. dominated								
	Tratamento E	20	1	520	60	60		26
all								
	Tratamento C	19	0	460	0	0		24,21053
	Tratamento D	18	-1	480	20	-20	(Dominated)	26,66667
	Tratamento E	20	1	520	60	60		26
	Tratamento B	20,75	0,75	535	15	20		25,78313
	Tratamento A	21	0,25	640	105	420		30,47619

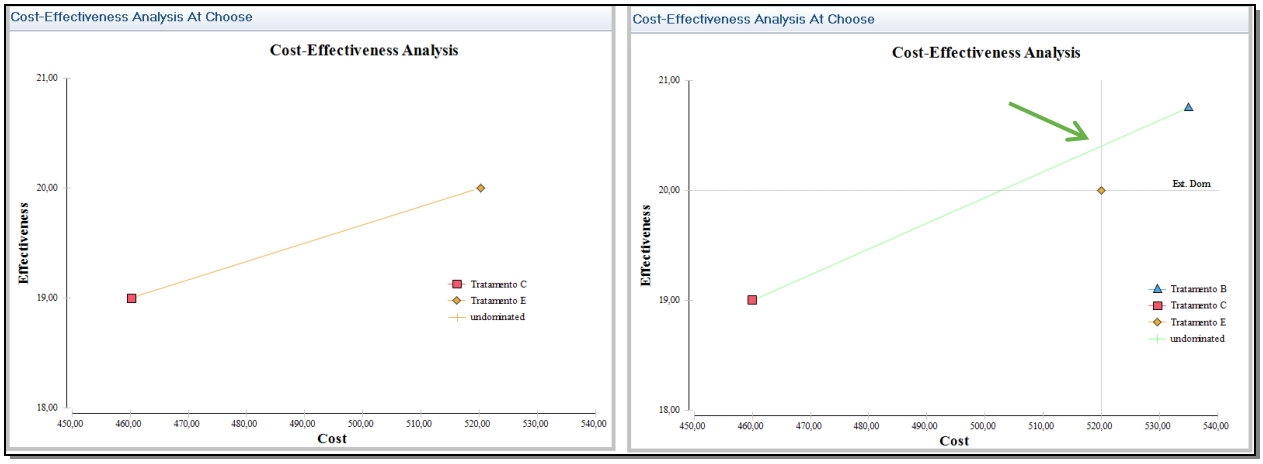
Ao analisar a tabela acima, vemos que o tratamento A retorna a maior efetividade e também o maior custo. Entretanto, mais importante do que a comparação de custos e ganhos, é preciso analisar a **razão de custo-efetividade incremental** (RCEI), que veremos a seguir.

5.2. Dominância absoluta e estendida

O conceito de **estratégias dominadas** é fundamental para análise de custo-efetividade. **Dominância absoluta** acontece quando uma estratégia apresenta menor efetividade e maior custo que uma alternativa. No gráfico de custo-efetividade apresentado, o tratamento D retorna 18 anos de vida a um custo de 480 reais, enquanto o tratamento C retorna 19 anos de vida ao custo de 460 reais; assim, o tratamento D está dominado por dominância absoluta.

Em comparação, o tratamento E retorna mais anos de vida do que o tratamento C (20 versus 19), mas também apresenta maior custo (520 versus 480). Caso estivéssemos comparando apenas essas duas alternativas, nenhuma delas estaria dominada (quadro da esquerda) e calcularíamos a RCEI entre elas.

All rights reserved.



No entanto, ao acrescentar a próxima alternativa, o programa marca o tratamento E como dominado por **dominância estendida**. Isso ocorre porque, traçando uma linha entre as alternativas B e C, vemos que há um ponto nessa linha em que obteríamos mais efetividade ao mesmo custo apresentado pela alternativa E (seta no quadro da direita). Ou seja, uma mescla da implementação das alternativas B e C é mais efetiva, ao mesmo custo, que o tratamento E.

5.3. Comparação das estratégias

Em uma análise de custo-efetividade, as alternativas não dominadas devem ser comparadas utilizando a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), obtido pela fórmula (custo incremental / efetividade incremental). Graficamente, a RCEI é o ângulo entre a fronteira de eficiência e o eixo de efetividade.

Para calcular a RCEI manualmente, você deve ordenar as estratégias pelo seu custo e, então, calcular o custo incremental e a efetividade incremental em relação à alternativa anterior. Como apenas alternativas não dominadas devem ser incluídas, podem ser necessários diversos recálculos após as remoções de alternativas dominadas.

Alternativas com RCEI negativas são facilmente identificadas como dominadas por dominância absoluta. Já para identificar as dominadas por dominância estendida, é preciso verificar se a RCEI está aumentando em relação à alternativa anterior. Uma RCEI de valor mais alto que a próxima alternativa da tabela indica dominância estendida.

All rights reserved.

Estratégia	Custo	Efetividade	Custo Incremental	Efetividade Incremental	RCEI
Tratamento C	460	19	0	0	-
Tratamento D	480	18	20	-1	-20
Tratamento E	520	20	40	2	20
Tratamento B	535	20.75	15	0.75	20.0
Tratamento A	640	21	105	0.25	420

Valor negativo, indicando dominância

Remoção de Dominância Absoluta					
Tratamento C	460	19	460	19	-
Tratamento E	520	20	60	1	60
Tratamento B	535	20.75	15	0.75	20.0
Tratamento A	640	21	105	0.25	420

Valor mais alto que o próximo da tabela, indicando dominância

Remoção de Dominância Estendida					
Tratamento C	460	19	460	19	-
Tratamento B	535	20.75	75	1.75	42.9
Tratamento A	640	21	105	0.25	420

Valores finais

O TreeAge ® faz esses cálculos de forma automática e apresenta o subgrupo de alternativas não dominadas. Cabe colocar que, mesmo no grupo de todas as alternativas (***all***), ele retira as alternativas dominadas por dominância absoluta do cálculo da RCEI.

All rights reserved.

subset	Strategy	Eff	IncrEff	Cost	IncrCost	IC/IE	Dominance
all							
	Tratamento C	19	0	460	0	0	
	Tratamento D	18	-1	480	20	-20	(Dominated)
	Tratamento E	20	1	520	60	60	
	Tratamento B	20,75	0,75	535	15	20	
	Tratamento A	21	0,25	640	105	420	
	Tratamento E	20	1	520	60	60	

RCEI calculada em relação ao tratamento C

6. Análise de Sensibilidade

6.1. O que é uma análise de sensibilidade?

Análise de sensibilidade é o estudo de como o resultado de um modelo é afetado pela incerteza dos dados imputados. Ela é útil para testar a robustez de um modelo, ou seja, o quanto ele ainda provê resultados aceitáveis apesar da variação de seus parâmetros ou premissas. As principais perguntas que uma análise de sensibilidade pode responder são: o modelo é especialmente sensível a alguma variável em particular? No caso de resposta afirmativa a essa questão, a partir de que valor do parâmetro o modelo recomenda uma mudança na escolha da estratégia?

Nesta seção do material complementar, será discutido o uso de variáveis para realização de uma análise de sensibilidade univariada que posteriomente será revisada no Módulo 4, quando também serão discutidas análises bivariada, multivariada e probabilística.

6.2. Utilização das variáveis na árvore

Para que as análises de sensibilidade sejam realizadas, precisamos que, ao invés de valores numéricos, os dados inseridos na árvore estejam na forma de variáveis. Variáveis podem ser usadas no lugar de valores simples ou também fórmulas complexas.

All rights reserved.

Há três passos básicos no uso de uma variável:

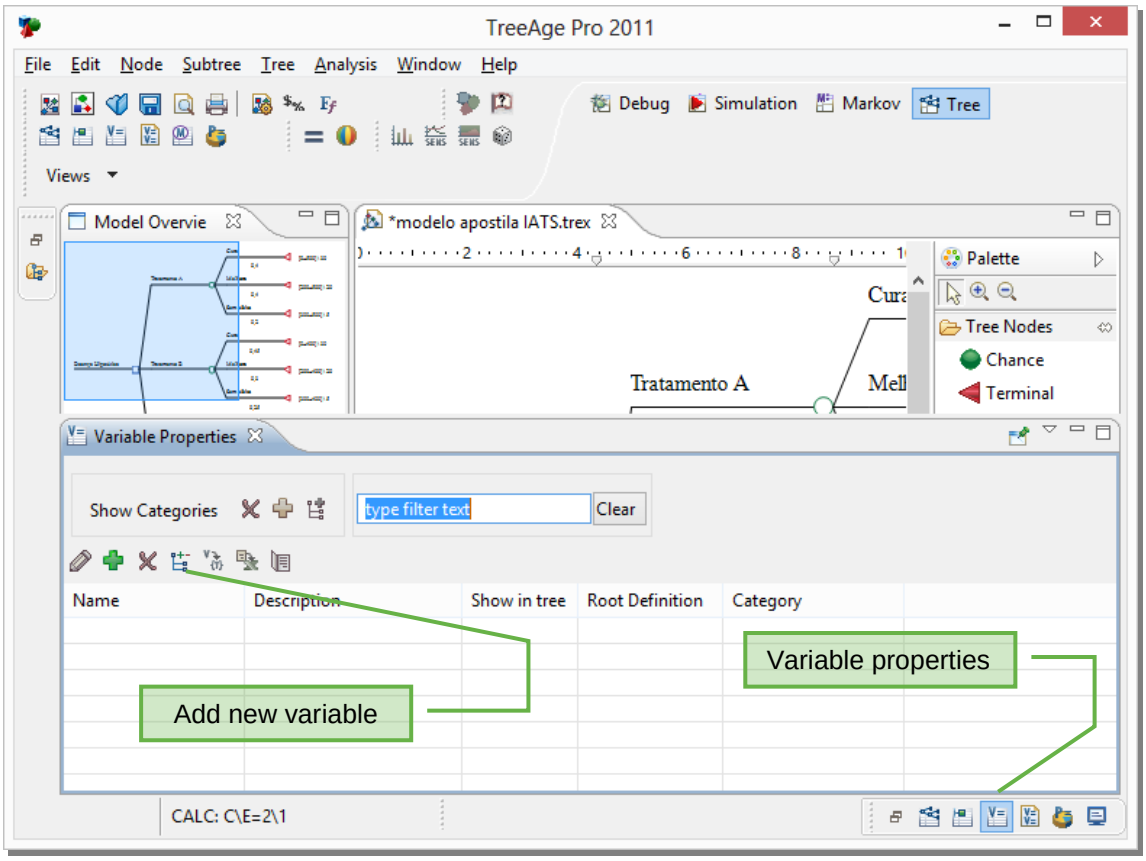
Escolha do nome	É recomendável que as variáveis sigam uma estrutura de nomes dentro da árvore. Isso pode ser ajustado de acordo com a preferência do pesquisador. Por exemplo, pode-se escolher que todas as variáveis sejam "p_nome" para probabilidades e "u_nome" para utilidades e assim por diante. Veja as regras para nomenclatura: ✓ Devem conter até 32 caracteres; ✓ Iniciar com uma letra ou com sublinhado ("_"); ✓ Conter apenas letras, números e sublinhados.
Definição da variável	Registrar um valor ou uma fórmula para determinada variável é chamado de **definição** (*definition*). Quando uma variável é definida em determinado nó, sua definição passa a valer para todos os ramos à direita daquele nó. Assim, variáveis definidas na raiz (*root*) valem para toda a árvore.
Uso no modelo	Variáveis podem ser usadas no lugar de probabilidades ou de *payoffs*. Nós a colocaremos no modelo no mesmo lugar que colocaríamos o valor numérico correspondente.

Vamos usar o modelo construído no capítulo 1 (arquivo **ModeloApostilaIATS2.trex**) para substituir alguns valores de custo e de probabilidades por variáveis.

Antes de iniciar, você precisa conferir se a árvore está configurada para mostrar as definições de variáveis. Acesse **TREE>TREE PREFERENCES>DISPLAY>VARIABLES/MARKOV INFO>DISPLAY DEFINITIONS AT NODE**.

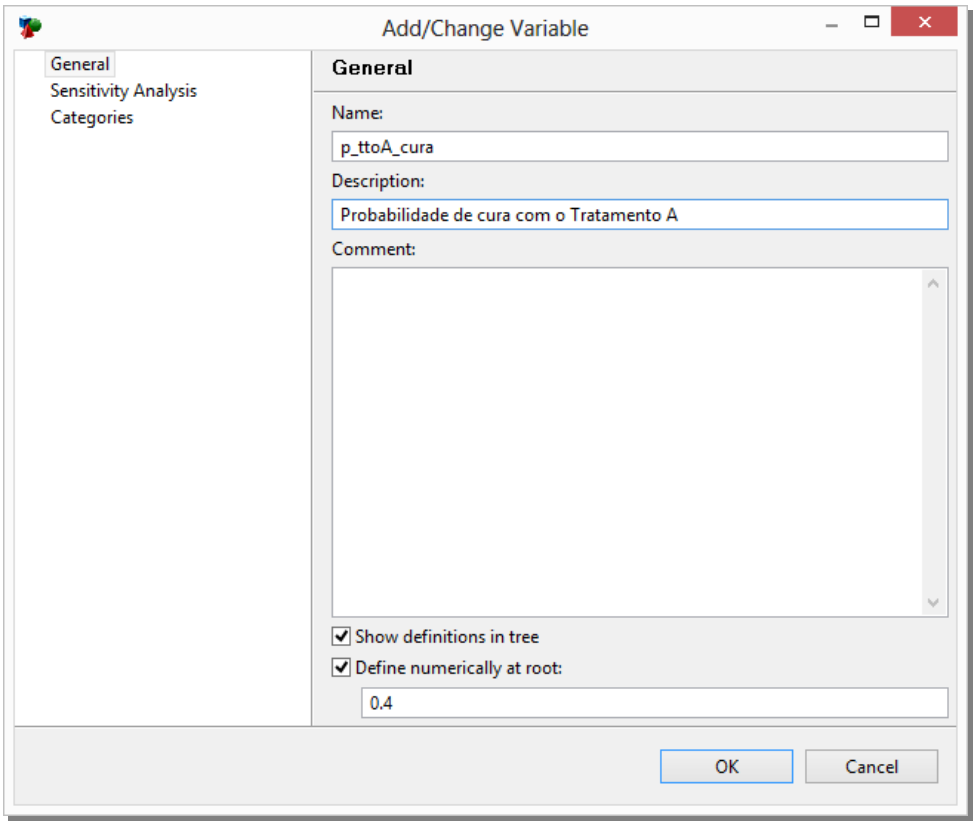
Para criar uma nova variável, você pode selecionar o nó a partir do qual a variável será criada e acessar **NODE>DEFINE VARIABLE>NEW VARIABLE**. Também é possível abrir a janela de propriedades das variáveis (*Variable Properties*), clicando no ícone correspondente e, depois, no ícone de adicionar variável:

All rights reserved.

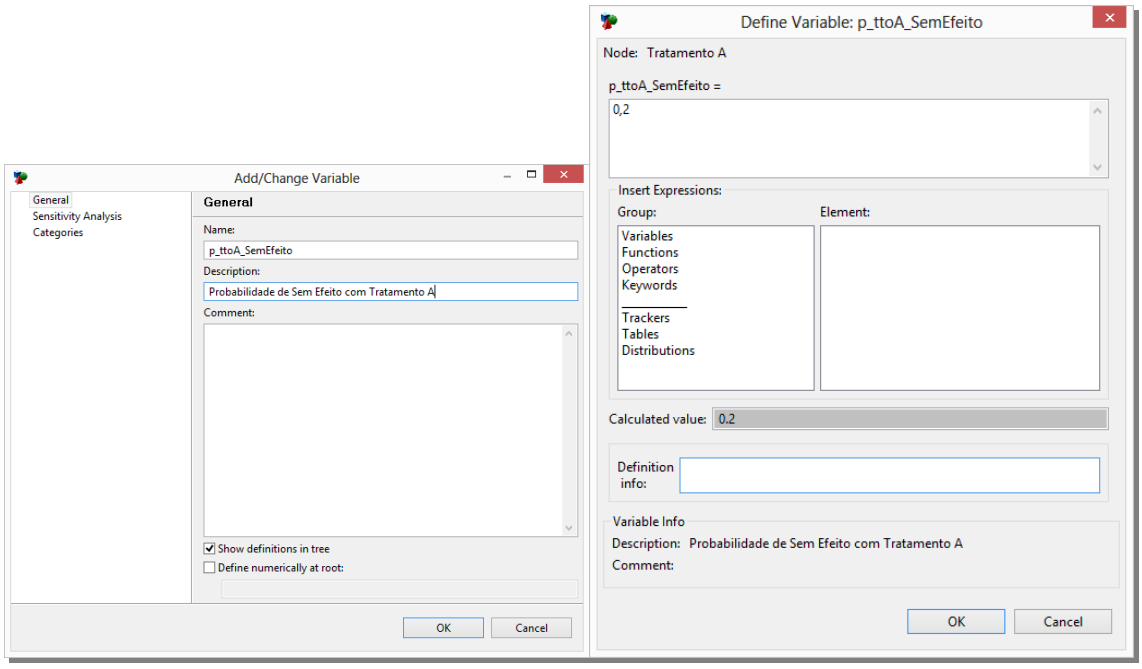


Na janela de nova variável, selecione a opção **DEFINE NUMERICALLY AT ROOT** e preencha o campo **VALUE**. Esse procedimento equivale a criar a variável no nó raiz. Pode-se, por exemplo, imputar as definições abaixo:

All rights reserved.

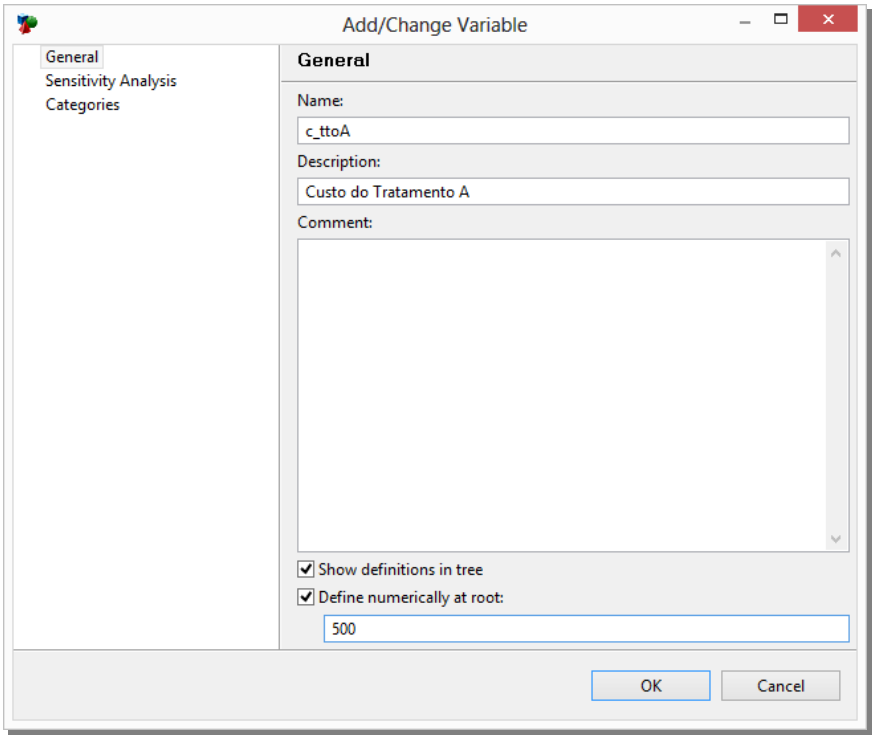


Pode-se também criar a variável “sem efeito” do tratamento A, mas agora a definindo apenas a partir desse ramo. Acessando **NODE>DEFINE VARIABLE>NEW VARIABLE**, preenchendo as informações na primeira tela e clicando em OK, chegamos a uma segunda janela:

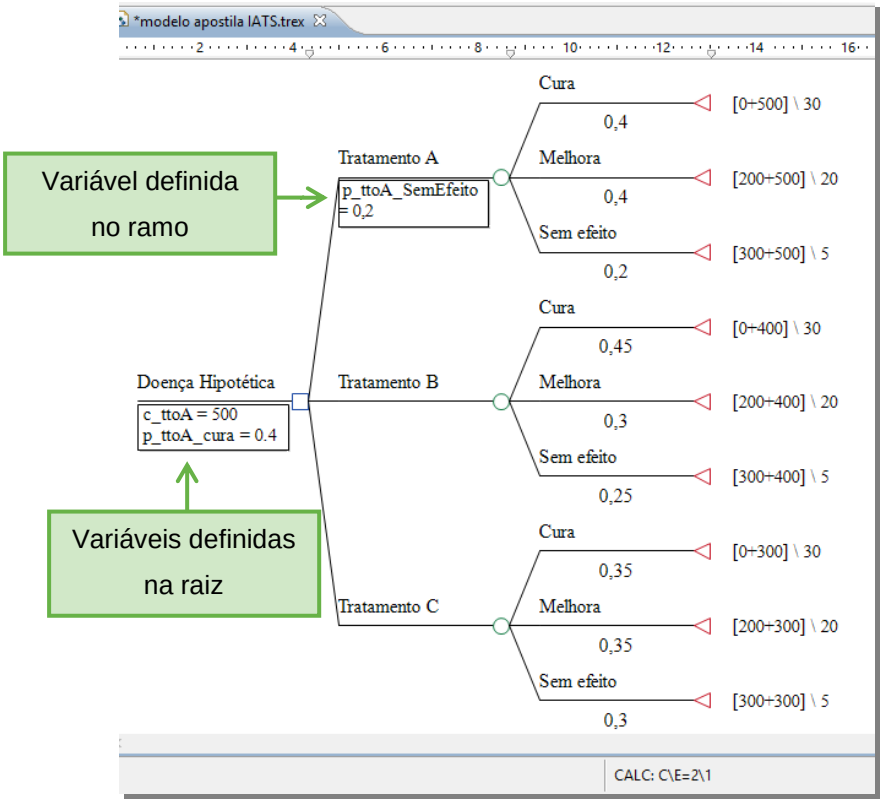


All rights reserved.

Vamos também criar a variável de custo do tratamento A:

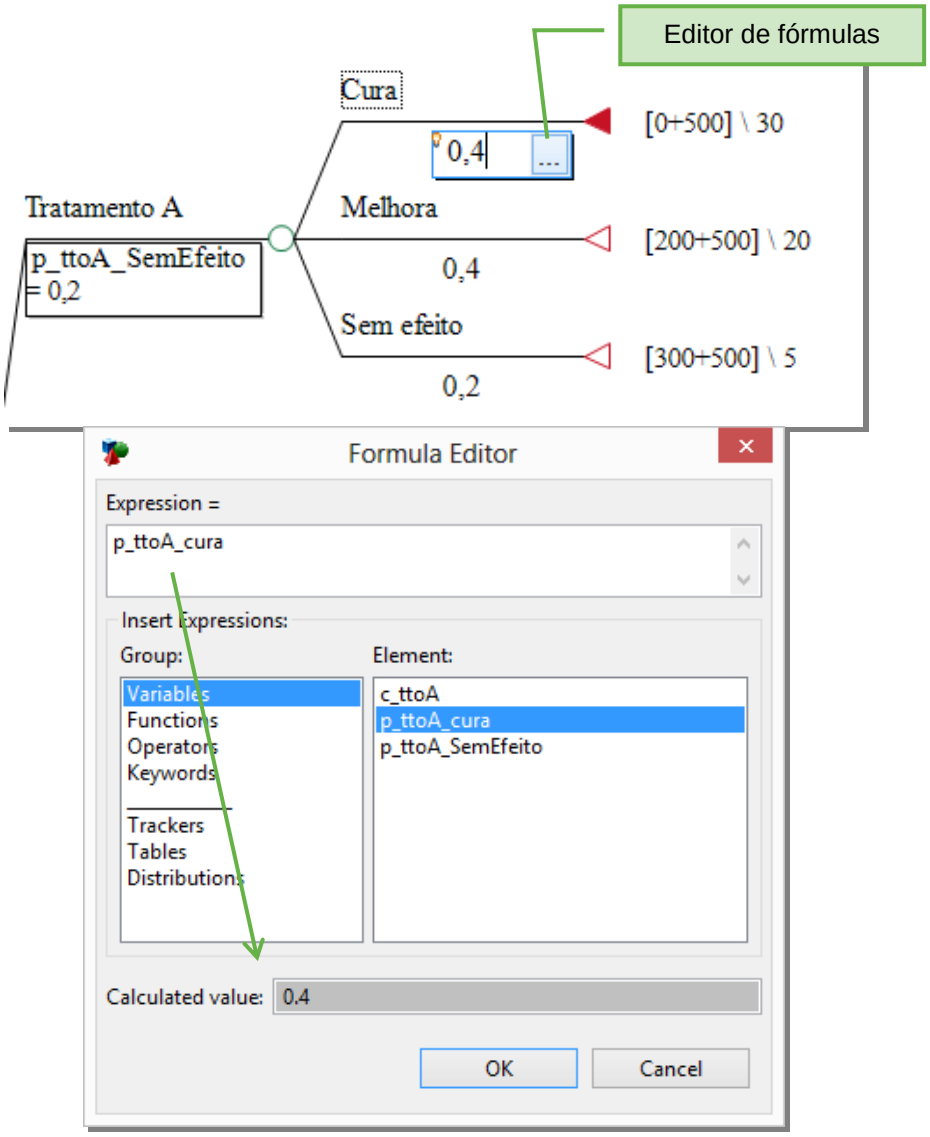


Agora a árvore deve aparecer assim:



All rights reserved.

Para usar as variáveis no modelo, você pode substituir os valores pelos nomes das variáveis. Isso pode ser feito digitando o nome da variável no local correspondente ou clicando no sinal de reticências (...) para abrir o editor de fórmulas. Nessa janela, ao selecionar ***Variables*** e dar um duplo clique sobre a variável desejada, vemos que ela será colocada no campo de expressão e que o valor esperado será calculado de acordo com o valor que imputamos para a variável.

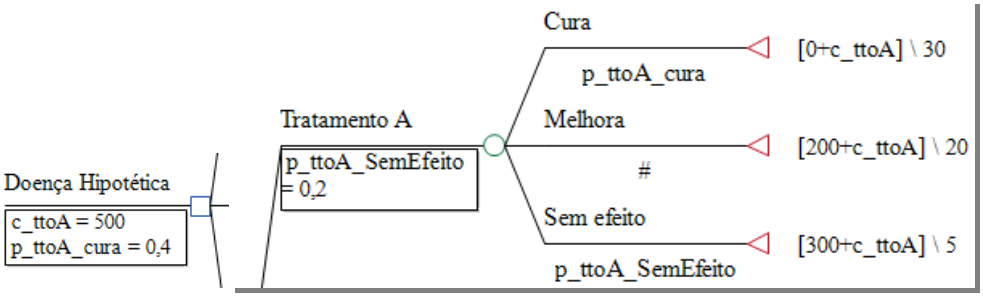


É importante que as probabilidades de uma subárvore somem 1. Assim, após colocarmos as variáveis das probabilidades de “Cura” e “Sem efeito” na árvore, é

All rights reserved.

interessante colocar a probabilidade de “Melhora” como “#”, para que o TreeAge ® calcule automaticamente a probabilidade complementar.

Após inserir todas as variáveis nos locais correspondentes, a árvore deve estar assim:



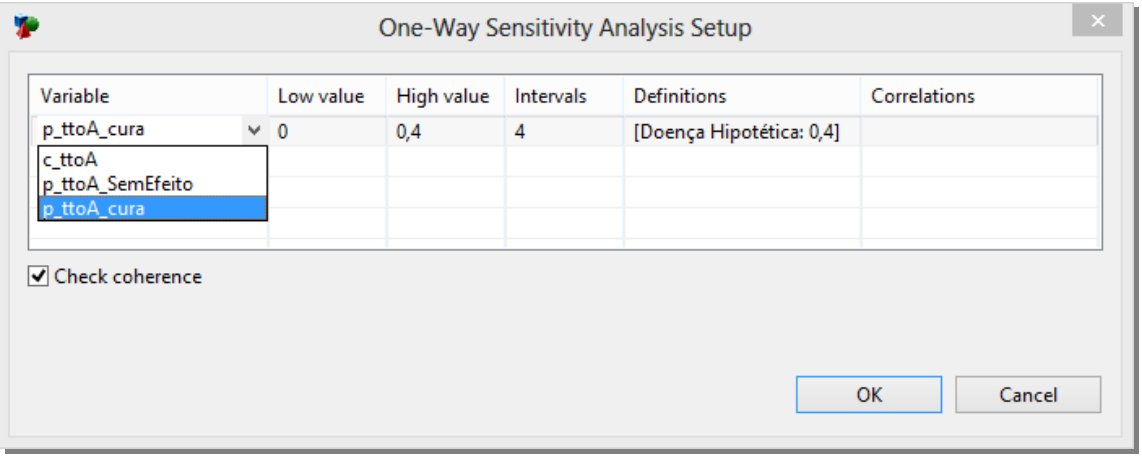
6.3. Análise de sensibilidade univariada

Uma análise univariada é aquela em que apenas um parâmetro está sendo modificado, enquanto o restante do modelo permanece o mesmo.

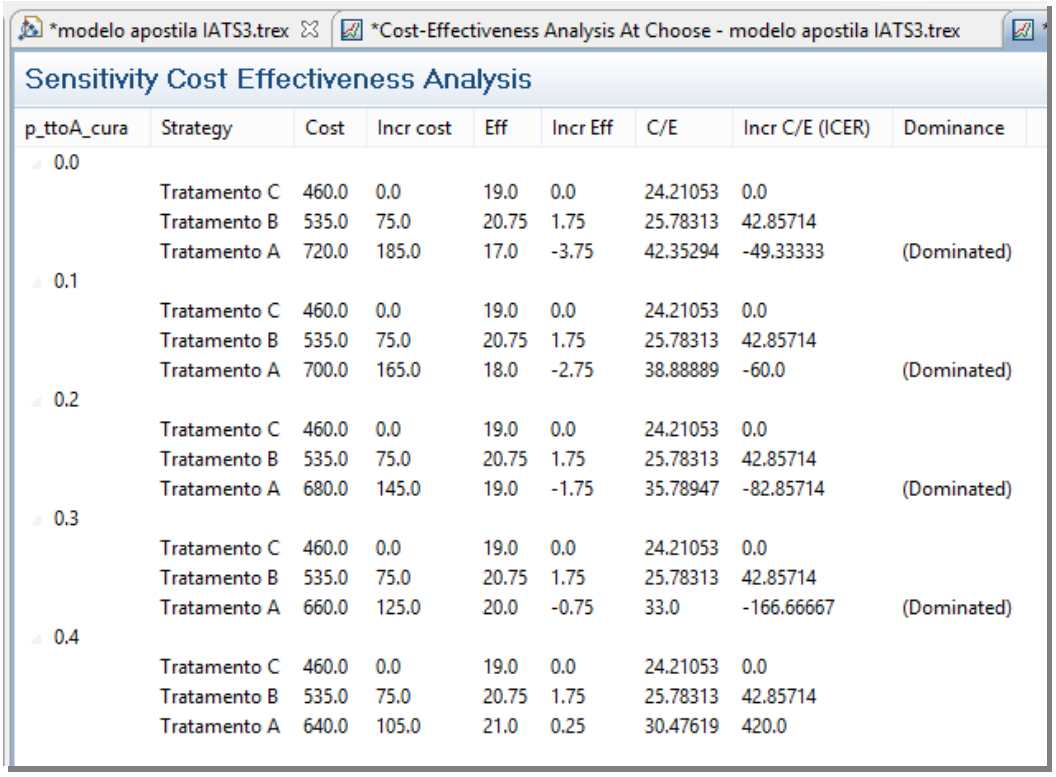
Vamos iniciar avaliando a sensibilidade do modelo à mudança no parâmetro **P_ttoA_cura**. Ao acessar **ANALYSIS>SENSITIVITY ANALYSIS>ONE WAY...**, você terá acesso a uma janela para escolha da variável e dos intervalos que deseja avaliar. Nesse caso, vamos avaliar a variável desde 0 até 0,4, em 4 intervalos.

No caso de probabilidades, é sempre importante lembrar que não podemos definir valores que façam com que determinada subárvore some uma probabilidade total menor ou maior que 1.

All rights reserved.



No resultado dessa análise, vemos que com **p_ttoA_cura**, com valores de 0 a 0,3, a alternativa A passa a ser dominada no modelo.



*modelo apostila IATS3.trex | *Cost-Effectiveness Analysis At Choose - modelo apostila IATS3.trex

Sensitivity Cost Effectiveness Analysis

p_ttoA_cura	Strategy	Cost	Incr cost	Eff	Incr Eff	C/E	Incr C/E (ICER)	Dominance
0.0								
	Tratamento C	460.0	0.0	19.0	0.0	24.21053	0.0	
	Tratamento B	535.0	75.0	20.75	1.75	25.78313	42.85714	
	Tratamento A	720.0	185.0	17.0	-3.75	42.35294	-49.33333	(Dominated)
0.1								
	Tratamento C	460.0	0.0	19.0	0.0	24.21053	0.0	
	Tratamento B	535.0	75.0	20.75	1.75	25.78313	42.85714	
	Tratamento A	700.0	165.0	18.0	-2.75	38.88889	-60.0	(Dominated)
0.2								
	Tratamento C	460.0	0.0	19.0	0.0	24.21053	0.0	
	Tratamento B	535.0	75.0	20.75	1.75	25.78313	42.85714	
	Tratamento A	680.0	145.0	19.0	-1.75	35.78947	-82.85714	(Dominated)
0.3								
	Tratamento C	460.0	0.0	19.0	0.0	24.21053	0.0	
	Tratamento B	535.0	75.0	20.75	1.75	25.78313	42.85714	
	Tratamento A	660.0	125.0	20.0	-0.75	33.0	-166.66667	(Dominated)
0.4								
	Tratamento C	460.0	0.0	19.0	0.0	24.21053	0.0	
	Tratamento B	535.0	75.0	20.75	1.75	25.78313	42.85714	
	Tratamento A	640.0	105.0	21.0	0.25	30.47619	420.0	

Nessa mesma tela, é possível visualizar a animação do gráfico de custo-efetividade de acordo com os intervalos que definimos e, também, gráficos da variação dos resultados de custos médio e incremental, efetividade média e incremental, e custo-efetividade médio e incremental em função da variável analisada.

All rights reserved.

Você também pode realizar uma análise de sensibilidade em relação ao custo do tratamento A, variando entre 100 e 500 reais, em 4 intervalos:

*modelo apostila IATS3.trex | *Sensitivity Cost Effectiveness Analysis - modelo apostila IATS3.trex

Sensitivity Cost Effectiveness Analysis

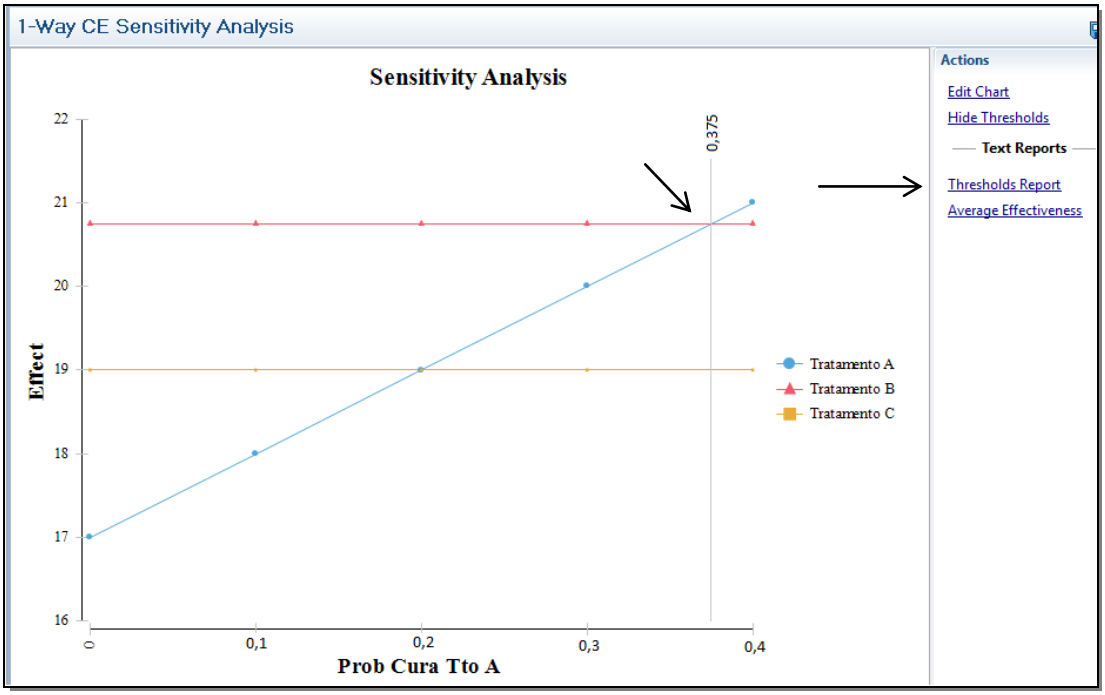
c_ttoA	Strategy	Cost	Incr cost	Eff	Incr Eff	C/E	Incr C/E (ICER)	Dominance
100.0								
	Tratamento A	240.0	0.0	21.0	0.0	11.42857	0.0	
	Tratamento C	460.0	220.0	19.0	-2.0	24.21053	-110.0	(Dominated)
	Tratamento B	535.0	295.0	20.75	-0.25	25.78313	-1180.0	(Dominated)
200.0								
	Tratamento A	340.0	0.0	21.0	0.0	16.19048	0.0	
	Tratamento C	460.0	120.0	19.0	-2.0	24.21053	-60.0	(Dominated)
	Tratamento B	535.0	195.0	20.75	-0.25	25.78313	-780.0	(Dominated)
300.0								
	Tratamento A	440.0	0.0	21.0	0.0	20.95238	0.0	
	Tratamento C	460.0	20.0	19.0	-2.0	24.21053	-10.0	(Dominated)
	Tratamento B	535.0	95.0	20.75	-0.25	25.78313	-380.0	(Dominated)
400.0								
	Tratamento C	460.0	0.0	19.0	0.0	24.21053	0.0	
	Tratamento B	535.0	75.0	20.75	1.75	25.78313	42.85714	
	Tratamento A	540.0	5.0	21.0	0.25	25.71429	20.0	
500.0								
	Tratamento C	460.0	0.0	19.0	0.0	24.21053	0.0	
	Tratamento B	535.0	75.0	20.75	1.75	25.78313	42.85714	
	Tratamento A	640.0	105.0	21.0	0.25	30.47619	420.0	

Nessa análise, você pode ver que, caso o tratamento A custe até 300 reais, ele domina por dominância absoluta as outras intervenções no modelo. Ao preço de 400 reais, vemos que a opção B ainda é dominada por dominância estendida.

6.4. Limiares das análises de sensibilidade

Em alguns momentos de uma análise de sensibilidade, podemos identificar pontos em que duas estratégias têm o mesmo valor esperado. Graficamente, isso é visto quando duas linhas se cruzam. Tomemos como exemplo o gráfico da efetividade em função da probabilidade de cura com tratamento A, na análise que já executamos anteriormente. Vemos que no ponto de 0,375 as alternativas A e B apresentam a mesma efetividade. Ao clicar em **THRESHOLDS REPORT**, podemos ver esse resultado em formato texto.

All rights reserved.



Cabe ressaltar que, quando as linhas de cada alternativa não forem retas, a intersecção entre duas alternativas será uma aproximação linear.

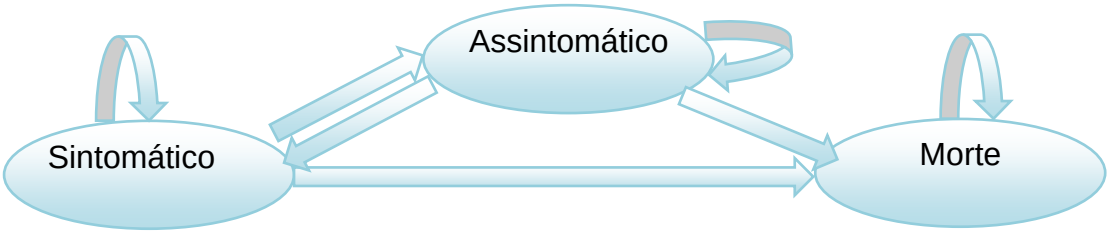
All rights reserved.

1. Revisão de conceitos básicos sobre modelos de Markov

1.1. Introdução

Os modelos de estados transicionais, ou modelos de Markov, foram criados para modelar cenários com eventos que se repetem ao longo do tempo. Nesses cenários, os modelos de Markov são vantajosos em relação às árvores de decisão simples, pois permitem a simplificação de modelos que seriam excessivamente complexos porque possuem um horizonte temporal longo (como no caso de doenças crônicas) ou porque envolvem múltiplos comparadores, estados de saúde ou desfechos.

Nos modelos de Markov, os indivíduos são considerados dentro de estados de saúde definidos ao longo do tempo. O modelo é dividido em ciclos (um período de tempo como semanas, meses ou anos). Após cada ciclo os indivíduos se movem entre os estados de saúde. Veja uma exemplificação dessa estrutura básica:



Este tipo de modelo requer a definição de:

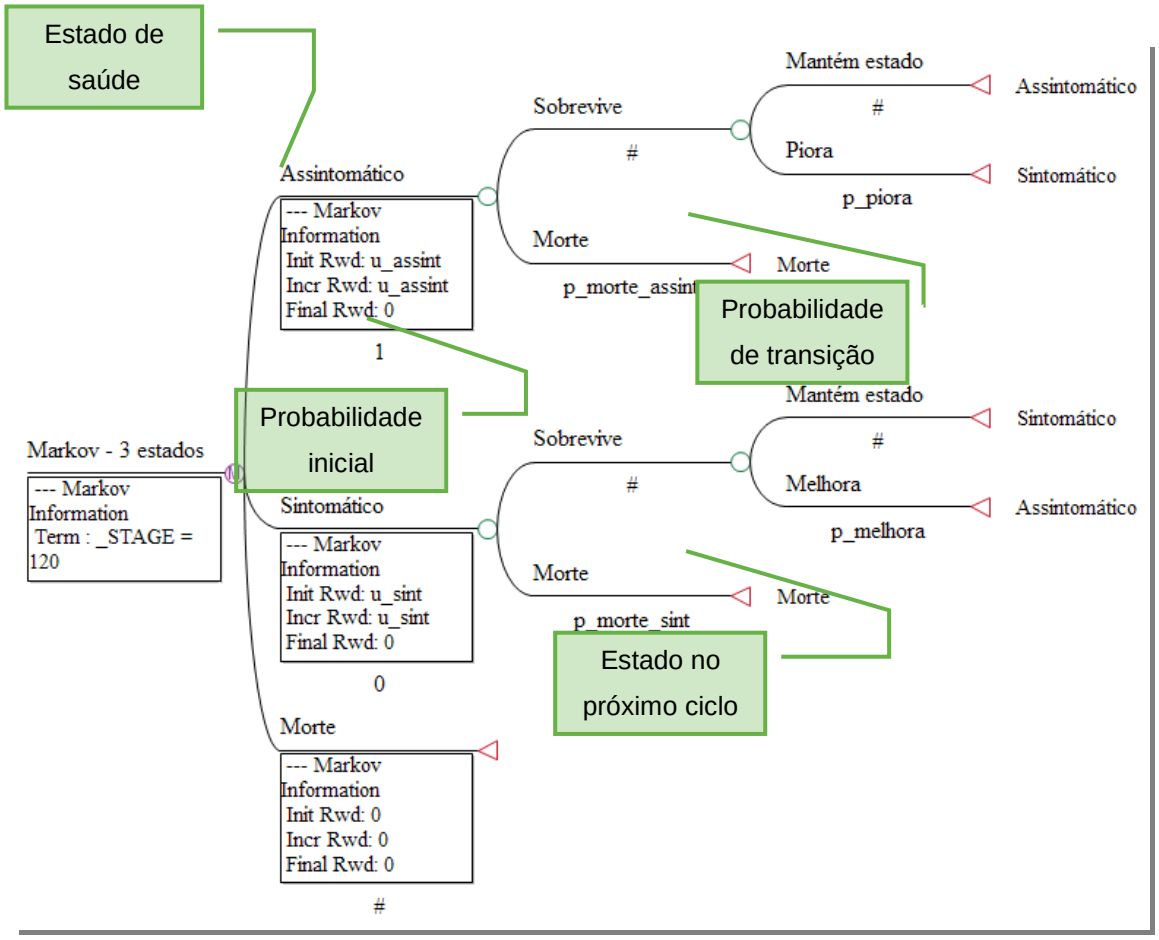
- ✓ Estados de saúde mutuamente excludentes;
- ✓ Transições possíveis;
- ✓ Condições para que tais transições ocorram.

Classicamente, os modelos de Markov não têm memória dos estados previamente ocupados, embora essa limitação possa ser contornada com o uso de estratégias como a microssimulação, caso seja necessário.

All rights reserved.

1.2. Construção de um ciclo de Markov no TreeAge ®

A estrutura começa com um nodo de Markov. Os ramos dos nodos de Markov representam os estados de saúde possíveis; a partir daí, a estrutura da árvore incluirá as possíveis transições entre estados. Veja figura abaixo, que representa, no programa Treeage, o mesmo modelo de Markov da figura anterior:



2. Análise de um modelo de Markov

Os modelos de Markov têm dois métodos de análise principais: análise de coorte (também chamada *expected value*) e microssimulação (também chamada análise de Monte Carlo).

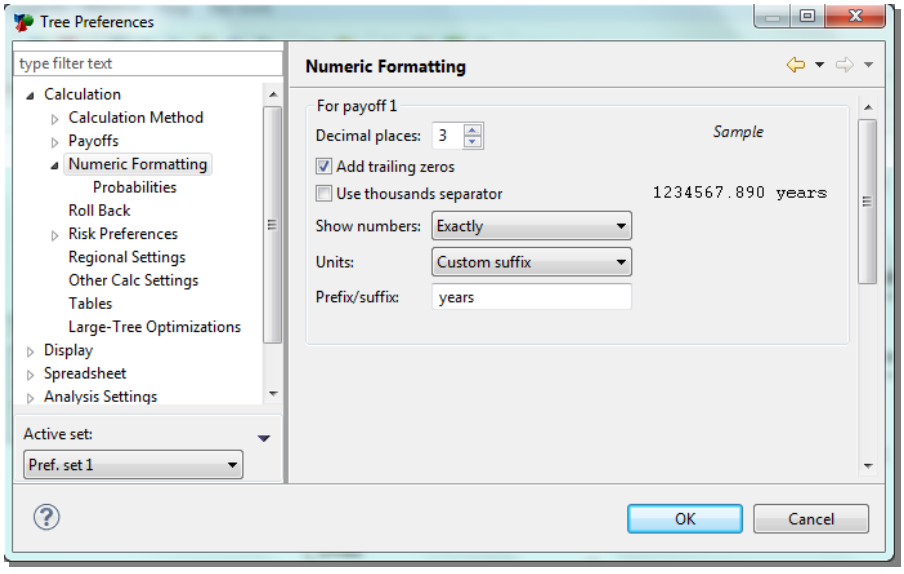
All rights reserved.

A **análise de coorte** se baseia no conceito de uma coorte hipotética; a cada ciclo, o programa calcula que percentual dessa coorte se encontra em um determinado estado, e multiplica este valor pela utilidade (ou outra medida de efetividade definida) atribuída ao estado. Esse cálculo se repete em todos os estados e em cada ciclo, e com a soma dos valores, chega-se ao valor esperado (*expected value*) da estratégia.

A **microssimulação** é baseada na geração dos chamados *trials*, que simulam indivíduos que percorrerão um caminho pseudoaleatório, influenciado pelas probabilidades de transição, acumulando recompensas (*rewards*) e medidas de efetividade (*payoffs*) ao longo do caminho. Após a geração de múltiplos *trials*, a média dos resultados gera o valor esperado da estratégia.

As análises de coorte são mais simples de construir, muito mais rápidas para analisar, e menos intensas do ponto de vista computacional, sendo preferidas quando forem capazes de fornecer todas as informações necessárias. De forma geral, o uso de microssimulação é reservado para situações que requerem métodos de cálculos que não podem ser gerados com análises de coorte tradicionais.

Para realizar análise de modelos de Markov no programa TreeAge ®, inicialmente, é útil revisar o formato numérico definido na árvore, para que os resultados sejam apresentados de forma clara para o seu propósito. Em seguida, clique em **TREE PREFERENCES>EDIT>TREE**, selecione **NUMERIC FORMATTING** e defina o número de casas decimais, prefixos e/ou sufixos relevantes de cada.



All rights reserved.

2.1. Análise de coorte

Estes exemplos de análises podem ser acompanhados na árvore **1.Markov-3estados.trex**. Para realizar uma análise de coorte, você precisa acessar **ANALYSIS>MARKOV COHORT>MARKOV COHORT (QUICK)**. O resultado será semelhante ao da figura a seguir:

Distribuição nos estados

Resultados por ciclo

Estágios (ciclos)

Exemplo-markov.trex - *Markov Cohort (Quick)

Markov Cohort (Quick)

Showing page 1 of 1

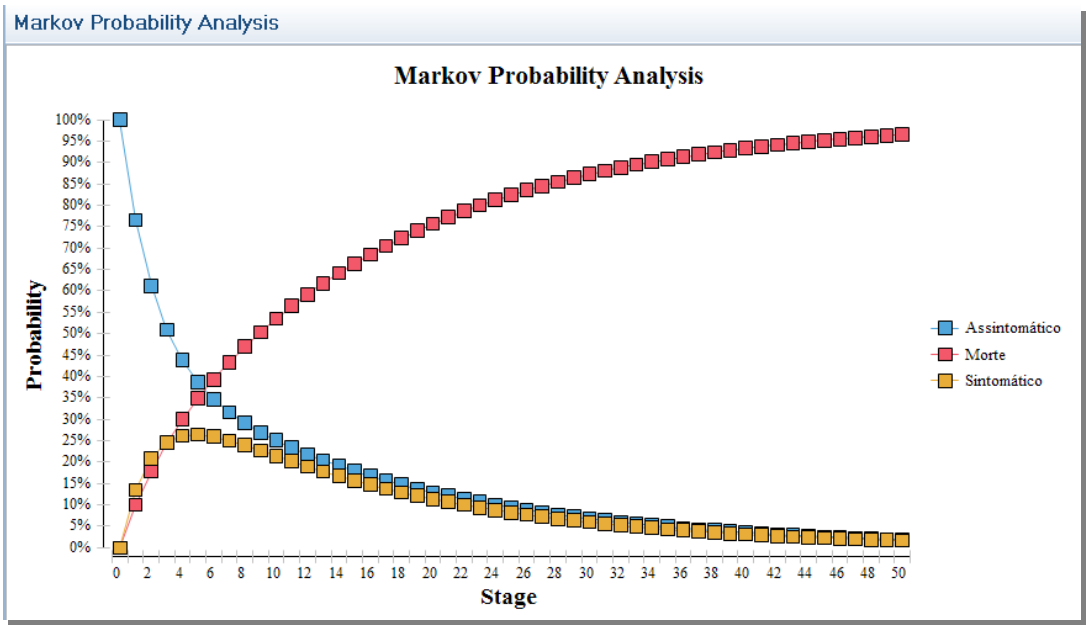
Stage	State	Probability	State Reward	Stage Reward	Cumulative Reward
Stage 0				1	1
	Assintomático	1	1		
	Sintomático	0	0		
	Morte	0	0		
Stage 1				0.8325	1.8325
	Assintomático	0.765	0.765		
	Sintomático	0.135	0.0675		
	Morte	0.1	0		
Stage 2				0.71624	2.54874
	Assintomático	0.61168	0.61168		
	Sintomático	0.20912	0.10456		
	Morte	0.1792	0		
Stage 3				0.63219	3.18093
	Assintomático	0.50893	0.50893		
	Sintomático	0.24652	0.12326		
	Morte	0.24455	0		
Stage 4				0.56864	3.74957
	Assintomático	0.43765	0.43765		
	Sintomático	0.26198	0.13099		
	Morte	0.30037	0		

Nesse relatório, você pode ver os **resultados por estágio** (cada estágio corresponde a um ciclo no modelo) e também os **resultados cumulativos**. A análise de coorte permite visualizar a evolução da distribuição dos pacientes nos diferentes estados de saúde e os consequentes custos e/ou efetividade.

A partir dessa análise, também é possível gerar gráficos com os resultados da coorte, através dos botões no lado direito da tela. Os gráficos podem representar a

All rights reserved.

distribuição nos estados ao longo da evolução da coorte (como na figura abaixo) ou, ainda, os resultados por ciclo/cumulativos ou a sobrevida.



2.2. Microssimulação

Modelos de microssimulação se baseiam na geração de números aleatórios com a finalidade de simular indivíduos percorrendo caminhos independentes no modelo. A principal vantagem desse tipo de análise é permitir o registro de eventos ocorridos com um indivíduo em ciclos anteriores.

Os resultados de modelos de microssimulação podem variar em cada vez que o modelo for analisado. Por isso, é importante que a análise conte com um número grande o suficiente de indivíduos (*trials*), para que os resultados tenham convergência para o valor esperado.[1]

2.3. Análise de custo-efetividade

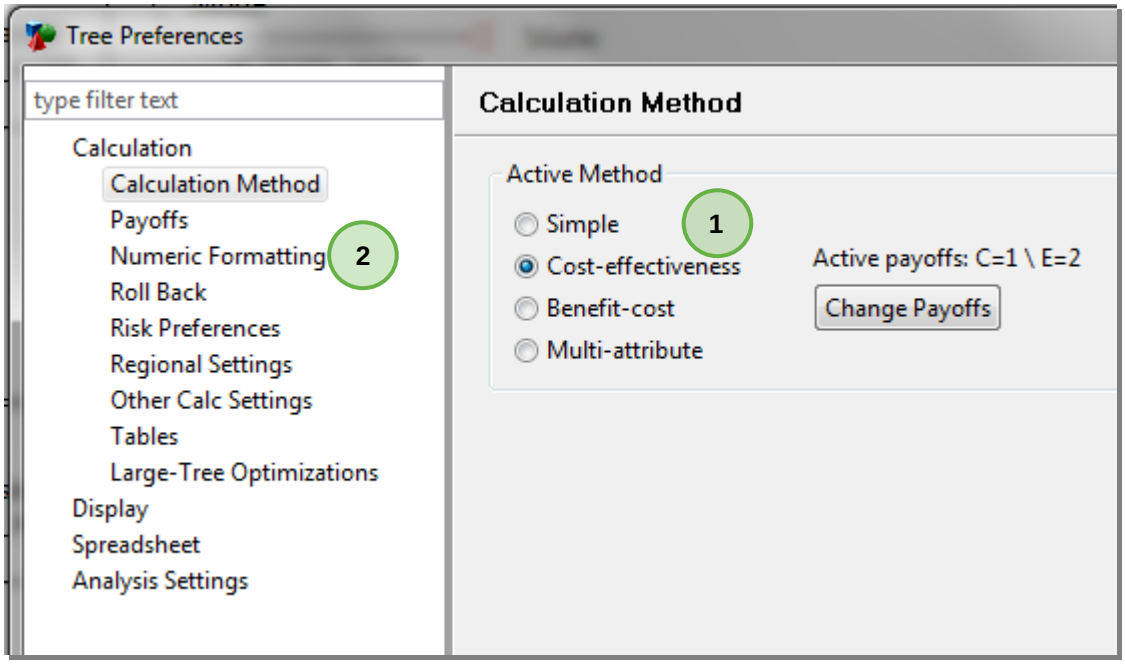
Independentemente do tipo de modelo – coorte ou microsimulação –, a realização de análises de custo-efetividade em modelos de Markov requer algumas

[1] Modelos de microssimulação serão abordados com mais detalhes no Módulo 5.

All rights reserved.

configurações e comandos específicos. Veja, na continuidade do conteúdo, mais informações sobre essas especificações.

Inicialmente, em **EDIT>TREE PREFERENCES**, defina o tipo de análise (1) e ajuste formatação e *payoffs* (2).



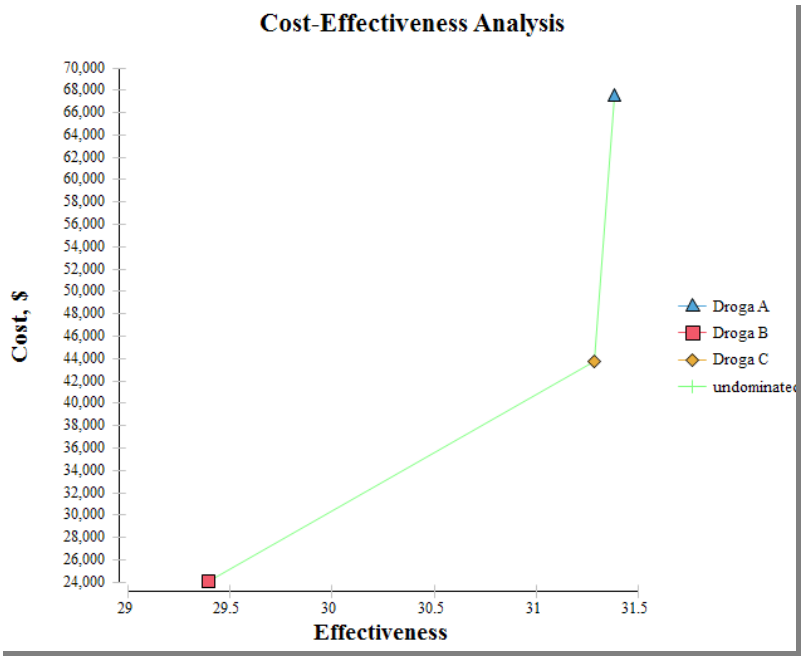
A seguir, usaremos a árvore **2.Markov-analise**. Um modelo de Markov de custo-efetividade precisa de valores definidos de custos e de efetividade para cada estado de saúde.

Custos e efetividade adicionais também podem ser definidos como *transition rewards*.

Com um modelo neste formato, é possível selecionar cada um dos estados e realizar análise de coorte. É aconselhável proceder dessa forma antes da análise final, para confirmar que não há erros nos resultados parciais e na distribuição entre os estados.

A seguir, ao selecionar o nodo raiz e clicar em **ANALYSIS>COST-EFFECTIVENESS**, você tem acesso aos resultados principais. Observe o gráfico a seguir.

All rights reserved.



Nesses gráficos, você pode podemos avaliar a relação entre as estratégias, identificar estratégias dominadas, e ter uma ideia da razão de custo-efetividade incremental (ao analisar a inclinação da curva no gráfico).

Informações adicionais podem ser obtidas ao clicar no link **Text report**, que fornecerá detalhes sobre os valores obtidos na análise:

Cost-Effectiveness Rankings

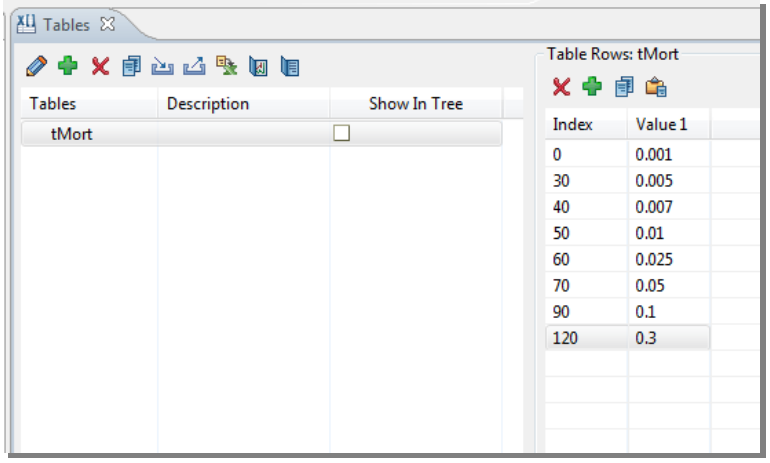
subset	Strategy	Eff	IncrEff	Cost	IncrCost	IC/IE	Dominance	Avg CE
undominated								
	Droga B	29.39492	0	24108.54517	0	0		820.16022
	Droga C	31.28205	1.88713	43750.50497	19641.9598	10408.35741		1398.58156
	Droga A	31.38227	0.10021	67484.70389	23734.19891	236840.96002		2150.40887
all								
	Droga B	29.39492	0	24108.54517	0	0		820.16022
	Droga C	31.28205	1.88713	43750.50497	19641.9598	10408.35741		1398.58156
	Droga A	31.38227	0.10021	67484.70389	23734.19891	236840.96002		2150.40887

All rights reserved.

3. Ferramentas e técnicas avançadas para construção de modelos de Markov

3.1. Probabilidades de transição tempo-dependentes

Quando se trata de análise econômica na área da saúde, em diversas situações, há variação de custos, probabilidades ou outras variáveis em função do tempo. Uma maneira simples e eficiente de incorporar essa variação no modelo é o uso de **tabelas**. Para fazer isso, acesse **VIEWS>TABLES**. A partir daí, você pode criar a tabela ***tMort***. Ela pode ser editada diretamente no programa ou transferida do MS Excel através de importação ou dos comandos copiar/colar.



Após a criação da tabela, a árvore deve ser configurada para utilizá-la. A variável tempo-dependente pode simplesmente utilizar diretamente o valor da tabela.

Exemplo 1: **p_morte=tMort[_stage]**

Nesse caso (ex. 1), no ciclo 0, o programa usará o valor de índice 0 da tabela; no estágio 1, o valor de índice 1; e assim por diante.

Exemplo 2: **p_morte=tMort[_stage+idade_inicial]**

Pode-se também relacionar a tabela com outras variáveis (ex. 2). Nesse caso, se a variável *idade_inicial* for definida como 30, o programa usará, no ciclo 0, o valor de índice 30 (0+30) na tabela; no ciclo 1, o valor 31 (1+30); e assim por diante.

All rights reserved.

Na definição das opções das tabelas, é possível definir o comportamento do programa quanto a índices ausentes. As opções são **truncate**, **linear interpolation**, e **error**. Tomemos a tabela exemplo a seguir:

Índice	Valor
1	10
5	50

Na opção **truncate**, o índice 2 irá gerar como resultado 10 (o mesmo do último índice disponível), na opção **linear interpolation**, o índice 2 geraria resultado 20 (proporcional entre 10 e 50) e, na opção **error**, se o modelo necessitar de uma resposta para o índice 2, a análise seria interrompida (pois não há valor específico disponível).

Atividade prática

Para a nova análise, use a árvore atualizada ou carregue o arquivo **3.Markov-tabela**. Analise os resultados, inclusive as coortes de Markov. O que mudou com o uso de probabilidades tempo-dependentes para a mortalidade?

3.2. Descontos

Em análise econômica em saúde, quando o modelo representa situações de médio ou longo prazo, normalmente é recomendado incorporar uma taxa de desconto de *rewards* (tanto em relação à efetividade quanto ao custo) ao longo do modelo.

Essa taxa é definida arbitrariamente. No Brasil, a recomendação atual do ministério da saúde é o uso de 5% na análise principal, com exploração de valores entre 0 e 10% na análise de sensibilidade.

A fórmula usada para o cálculo do desconto pode ser representada assim:

$$\textit{variável}((1+\textit{taxa})^{\textit{período}})$$

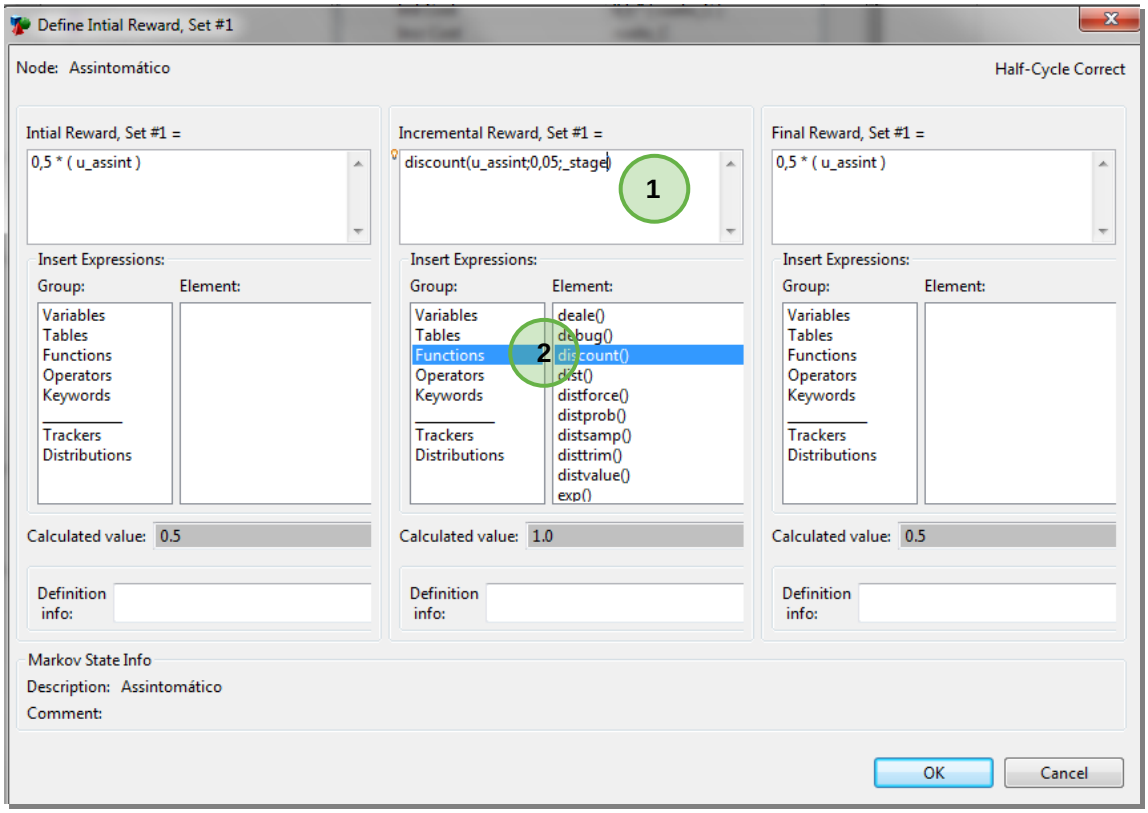
All rights reserved.

O programa TreeAge ® possui um comando específico para a incorporação desta fórmula nos modelos, facilitando o cálculo do desconto. A sintaxe da função é:

Discount (*variável*;*taxa*;*período*)

Para incorporar um desconto de 5% por ciclo em nosso modelo:

1) Acessar a seção **Markov Info**.
2) Usar na **reward** principal a expressão: **Discount(u_assint;0,05;_stage)**. Você pode fazer isso digitando (1) ou escolhendo a opção correspondente (2).
3) Aplicar correção de meio-ciclo, se pertinente.



A mesma operação pode ser repetida para custos e para os demais estados de Markov no modelo. Também pode ser útil definir uma variável de desconto, para que a taxa de desconto usada possa ser facilmente variada na análise de sensibilidade.

All rights reserved.

3.3. Funções de conversão de probabilidades e taxas

Os modelos são construídos usando probabilidades de transição. Frequentemente, no entanto, o dado de entrada disponível se encontra na forma de **taxa** (*rate*) ou **chance** (*odds*). Quando isso acontece, é necessário converter esses valores para **probabilidades**. Adicionalmente, quando probabilidades precisam ser divididas ou multiplicadas, devem primeiramente ser convertidas em taxa, caso contrário há risco de gerar erros de cálculo.

Por exemplo:

Sabemos que a doença X tem probabilidade de morte de 40% em 2 anos. Para criar um modelo com ciclos anuais, o uso de 20% de probabilidade de morte em uma coorte de 1000 pacientes resultaria em:

- ✓ 200 mortes no primeiro ano (20% de 1000);
- ✓ 160 mortes no segundo ano (20% de 800).

Com isso, obtivemos 36% de probabilidade de morte, ao invés de 40%.

A forma correta de construir esse modelo é:

1. Converter a probabilidade (20% em 2 anos) em uma taxa em 1 ano:

$$\mathbf{r = -\ln(1-prob)/tempo = -\ln(1-0{,}4)/2 = 25{,}5\%}$$

2. Converter a taxa de volta para probabilidade:

$$\mathbf{p = 1 - e^{-taxa*tempo} = 1 - e^{-0{,}25*1} = 22{,}5\%}$$

Aplicar a probabilidade:

- ✓ 225 mortes no primeiro ano (22,5% de 1000);
- ✓ 175 mortes no segundo ano (22,5% de 775).

Resultado: 400 mortes em 2 anos (40%).

All rights reserved.

No programa TreeAge ®, há funções que automatizam essas conversões:

ProbToRate(prob;tempo)	Converte probabilidade em taxa, e divide a taxa por uma quantidade de tempo.
RateToProb(taxa;tempo)	Multiplica a taxa por uma quantidade de tempo, e a seguir converte em probabilidade.
OddsToProb(chance)	Converte chance (*odds*) em probabilidade.
ProbToProb(prob;multiplicador)	Converte probabilidade em taxa, multiplica a taxa por um número especificado, e converte de volta em probabilidade.

Para o exemplo anterior, o uso da fórmula **ProbToRate** (0,4;2) chegaria ao primeiro resultado (25,5%) e, então, o uso da fórmula **RateToProb** (0,255;1), no resultado final (22,5%). Ainda mais simples seria usar a fórmula **ProbToProb** (0,4;1/2), resultando diretamente no valor final de 22,5%.

3.4. Atribuição de custos e desfechos

A maneira convencional de atribuir custos e desfechos em modelos de Markov é determinar **valores de custos** ou **rewards** incrementais na seção Markov info, conforme descrito previamente.

No entanto, há ocasiões em que custos devem ser computados apenas no primeiro/ último ciclo do modelo ou apenas em determinadas situações.

Custos ou utilidades que ocorrem antes dos eventos do modelo ou apenas no primeiro ciclo devem ser incluídos como ***initial rewards*** na seção Markov info, como uma expressão que inclua todos os elementos relevantes. Quando os eventos ocorrem apenas no final do modelo, devem entrar como ***final rewards***:

All rights reserved.

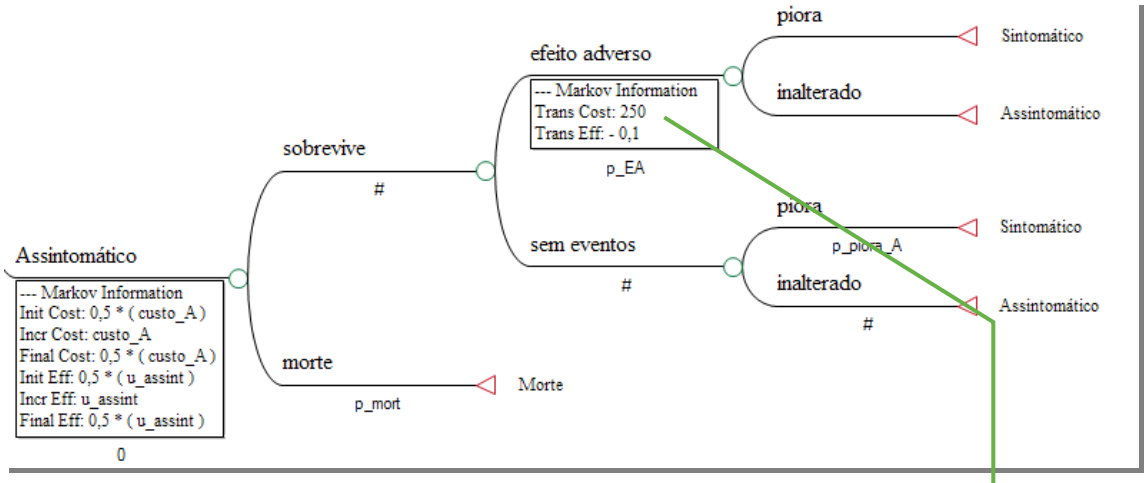
Somar todos os elementos.

Markov Info

Name	Value
Calculate temp state initial probs	false
Initial probability	1,0
Rewards (Active Sets)	
Init Eff	0,5 * (u_sint)
Incr Eff	u_sint
Final Eff	0,5 * (u_sint)
Init Cost	c_procedimento+c_internação
Incr Cost	custo_A
Final Cost	c_final
All Sets (Unused+Active)	
Tunnel max	0
Tunnel state	false

Usar variável que agregue as informações

Adicionalmente, em algumas situações, você precisará atribuir custos ou efeitos de tratamento apenas em uma situação específica (por exemplo, quando ocorre uma complicação). Nesses casos, podem ser utilizadas ***transition rewards***, selecionando **NODO DO EVENTO>VIEWS>MARKOV INFOR>INSERIR VALORES**.



No caso de perda de utilidade, podem ser usados valores negativos.

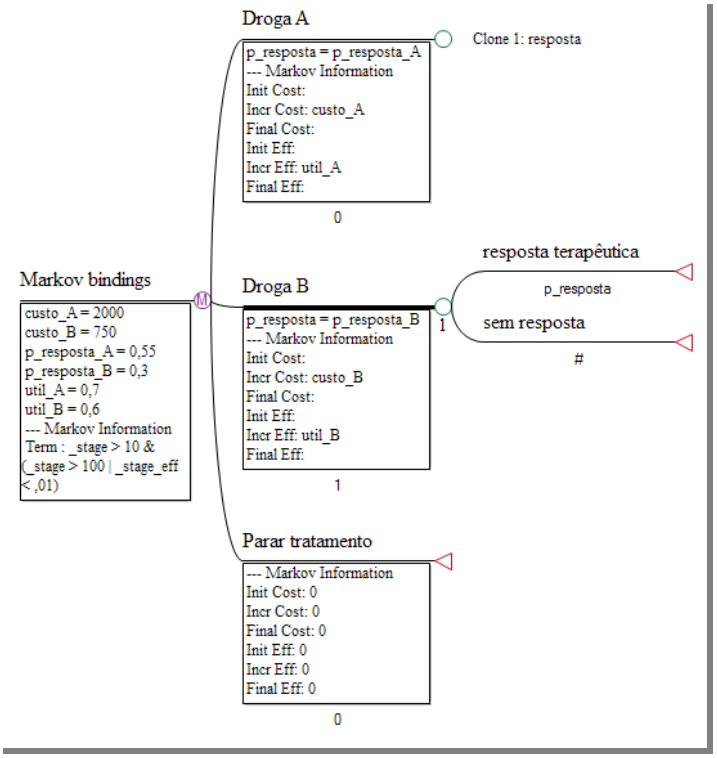
All rights reserved.

Uma particularidade importante das *transition rewards* é que, quando é realizada análise de coorte, os valores não são atribuídos ao estado de saúde que originou o evento, mas divididos entre os estados de saúde que podem ocorrer após o evento.

3.5. Markov bindings

Quando você usa clones em modelos de Markov, o trecho clonado utiliza, como padrão, os mesmos estados de destino que o trecho-mestre. Essa característica pode ser contornada com o uso de **Markov *bindings***, de forma semelhante ao que ocorre quando usamos variáveis para mudar as probabilidades dentro de um clone.

Baseado no modelo previamente usado, você pode definir que, na falha de tratamento, há a troca de droga. Veremos, a seguir, como programar essa característica com clones e Markov *bindings*:



All rights reserved.

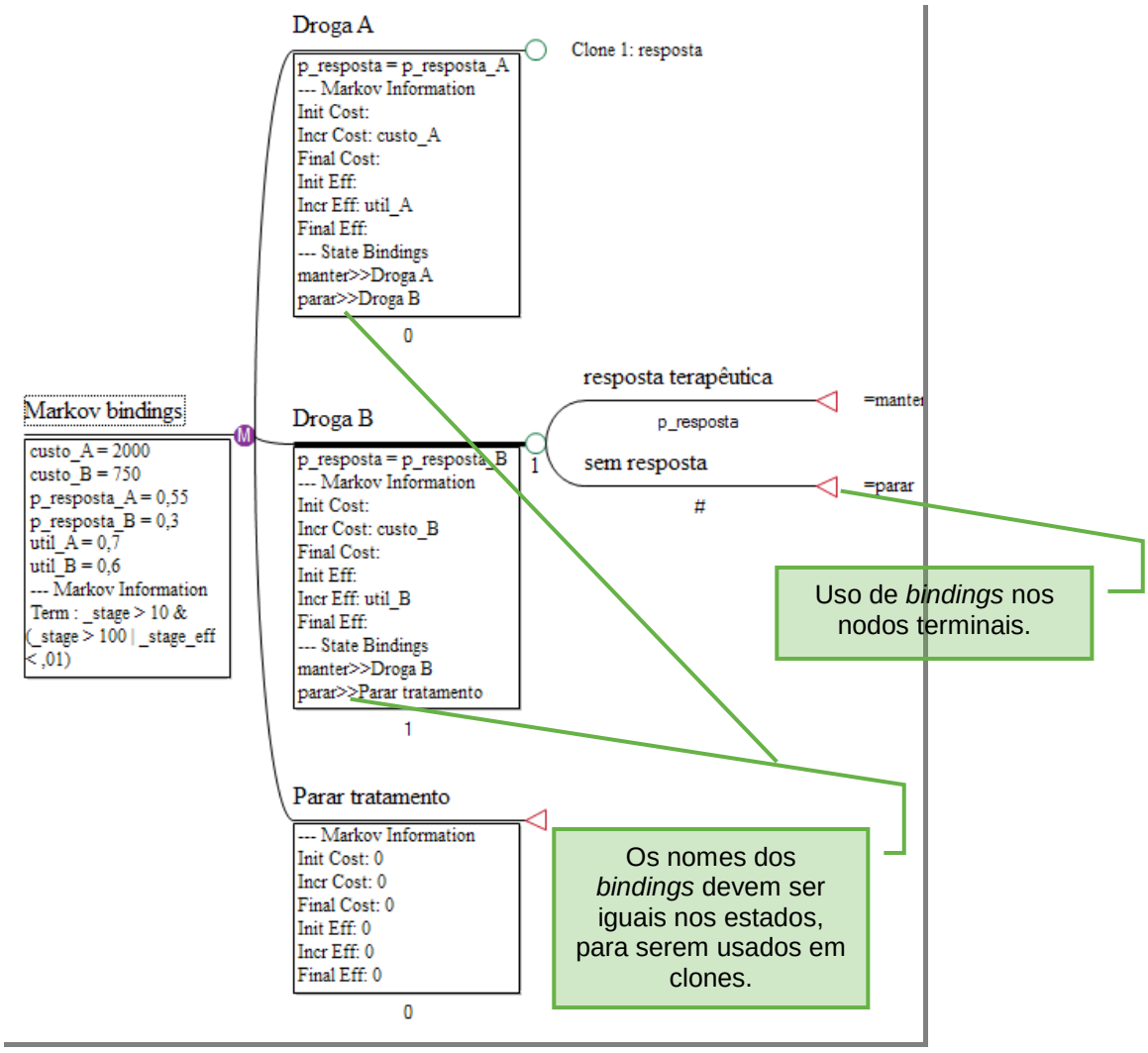
Nesse processo de Markov, temos duas drogas para o tratamento da doença. Um clone foi usado para simplificar a árvore e permitir edição simultânea. O uso de Markov *bindings* permite que o resultado seja dependente da droga em uso.

No exemplo, um paciente recebendo a droga A permanece com a mesma droga caso tenha resposta terapêutica, e passa para a droga B caso não tenha. Um paciente recebendo a droga B permanece com a mesma droga caso tenha resposta e interrompe o tratamento caso não tenha resposta.

Para utilizar *bindings:*

1) Selecione um dos estados;
2) Clique em **VIEWS>STATE BINDINGS>ADD** (cruz verde);
3) Defina nome (por exemplo, “manter”, “parar” etc.) e definir destino;
4) Repita procedimento para demais destinos e estados ;
5) Utilize-os nos nodos terminais.

All rights reserved.



3.6. Uso de túneis para contabilizar tempo em um estado

Existem duas técnicas principais para monitorar o tempo (número de ciclos) passados em um determinado estado: **túneis** e ***trackers***.

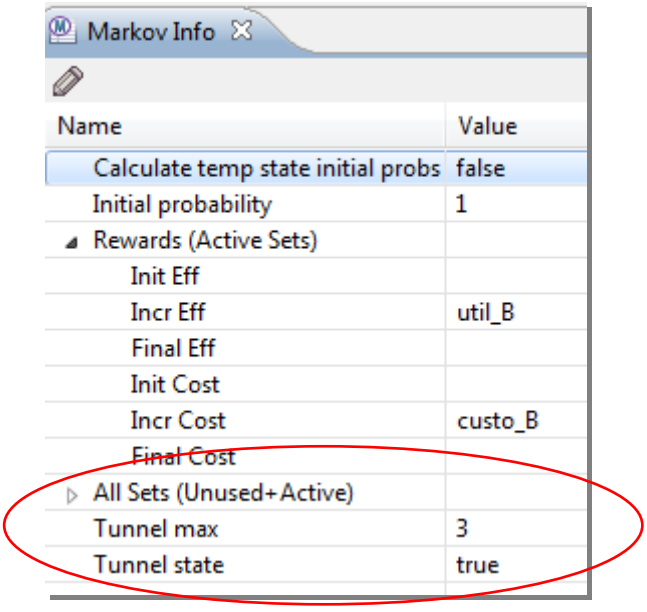
Os ***trackers*** são mais versáteis, mas são usados apenas em modelos de **microssimulação**. Os **túneis** são mais úteis para **situações de baixa complexidade**, pois funcionam tanto em microssimulações como em análise de coorte.

O uso de túneis requer o conhecimento de alguns conceitos-chaves. Acompanhe-os no quadro a seguir.

All rights reserved.

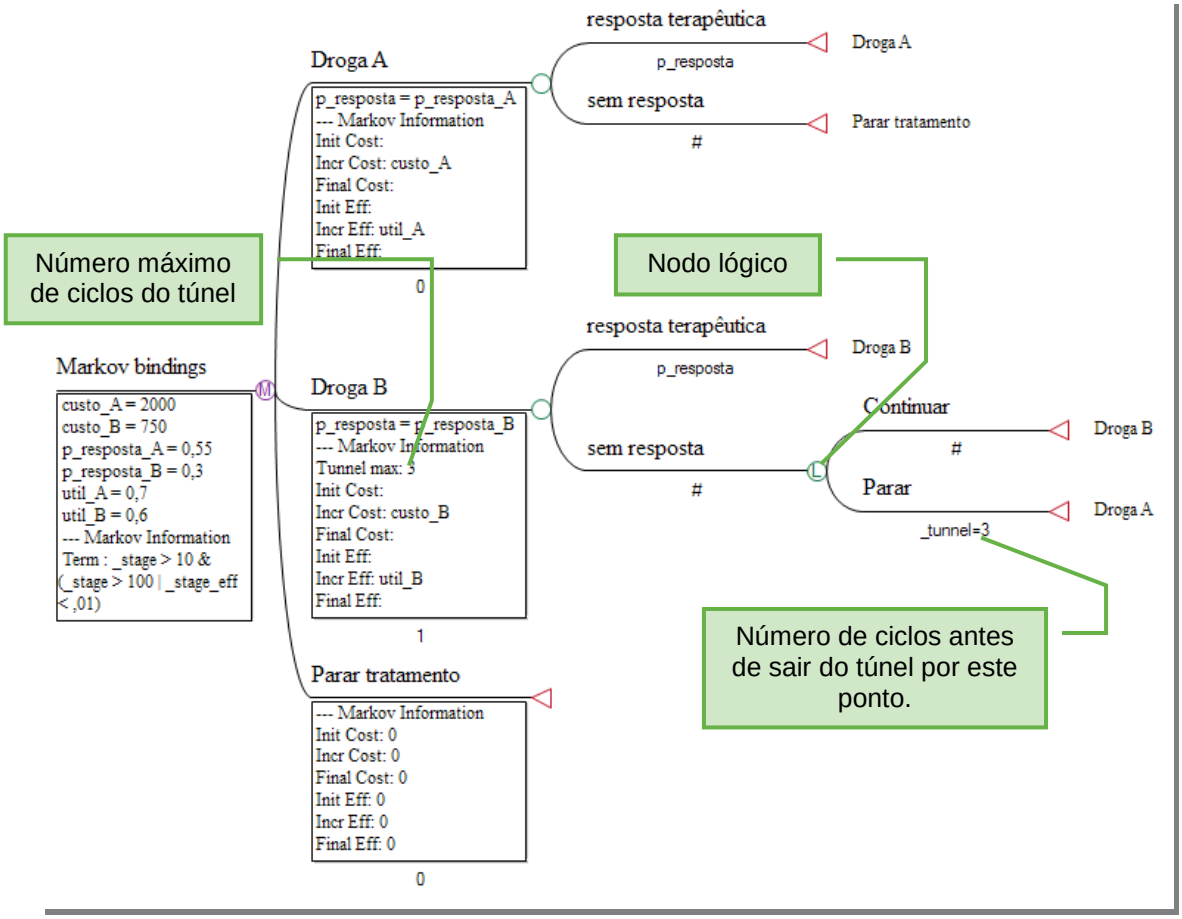
Estado temporário	Estado de saúde no qual o indivíduo só pode permanecer durante um ciclo por vez.
Túnel	Uma série de estados temporários.
Contador _tunnel	Variável interna do programa, que conta o número de ciclos dentro de um túnel, iniciando com 1 a partir da entrada do indivíduo.
Tunnel crossover	*Binding* interno do programa, usado para determinar que o indivíduo deve seguir para um estado diferente, continuando o contador do túnel.
Tunnel variable	*Binding* interno do programa, define que o indivíduo deve seguir para um túnel, começando em um ponto determinado do túnel. Este ponto será definido por uma variável composta do prefixo "tunnel_", seguido do nome do estado de saúde de destino.

O uso mais simples de túneis envolve a definição do número de estados temporários (o número de ciclos que o indivíduo deve permanecer no túnel) e um nodo lógico para determinar a saída do túnel. No estado de saúde que será transformado em túnel, acesse **VIEWS>MARKOV INFO** e defina **TUNNEL MAX** com o número de estados temporários.



All rights reserved.

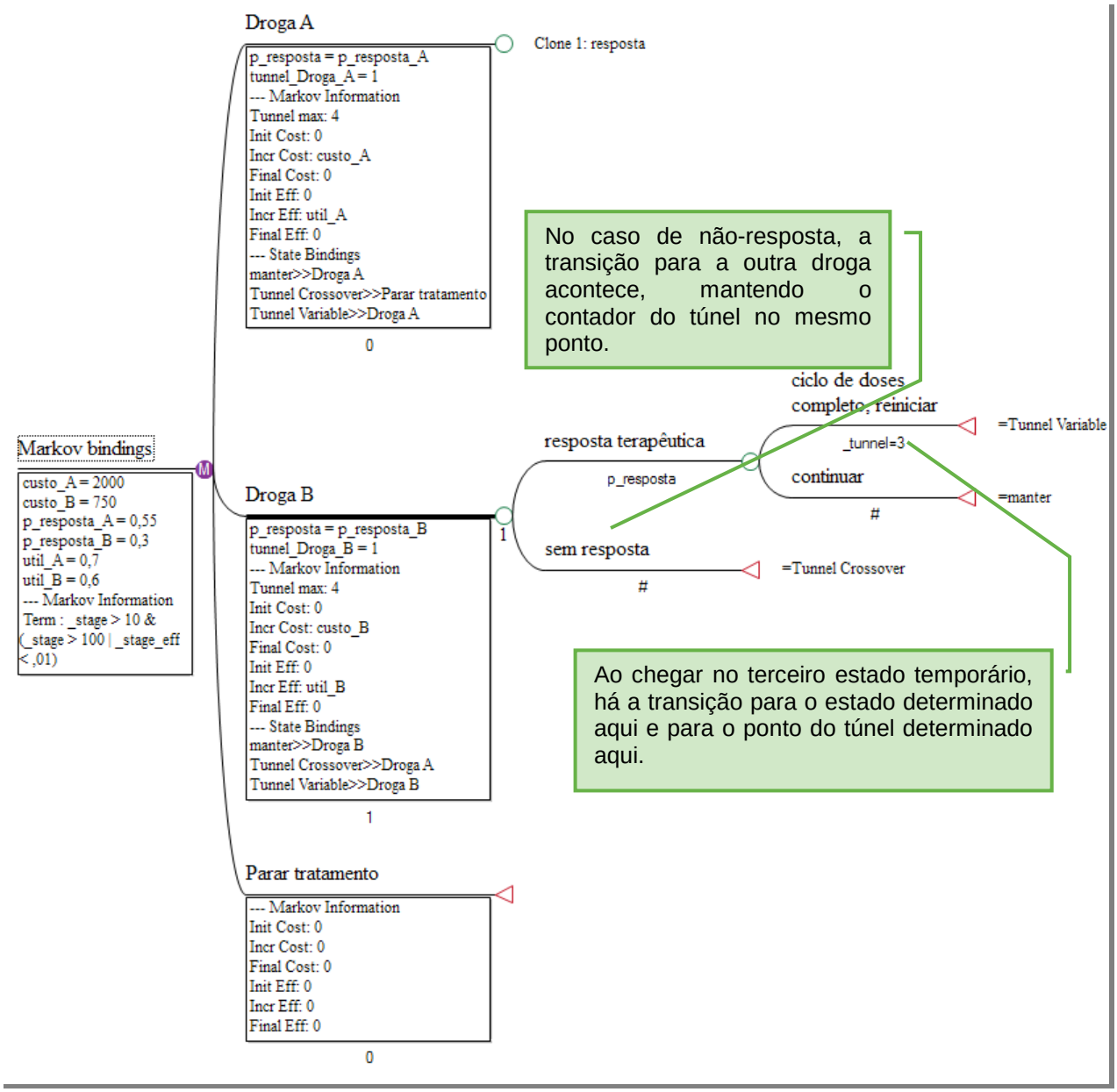
Defina um nodo lógico na(s) saída(s) do túnel e escolha como critério do nodo lógico o **número de estados**.



Finalmente, você poderá combinar os conceitos de *bindings* e de túneis para obter modelos mais versáteis. Acompanhe o passo-a-passo a seguir.

1) Selecione **VIEW>STATE BINDINGS>ADD SPECIAL**.
2) Escolha o *binding* específico para o caso.
3) No caso de **Tunnel Crossover**, defina o estado de destino (onde o túnel continuará a contagem do ponto onde estava).
4) No caso de **Tunnel Variable**, defina o estado de destino e o número que deve ser usado na contagem, usando a variável denominada **TUNNEL+NOME DO ESTADO DE SAÚDE**.

All rights reserved.



All rights reserved.

Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade (AS) são parte fundamental na avaliação de estudos de custo-efetividade. Todo estudo de custo efetividade deve reportar os resultados das AS, sejam para caracterização e magnitude da incerteza do modelo ou dos parâmetros, seja para avaliação exploratória dos dados por alternativas e cenários, demonstrando a robustez dos modelos.

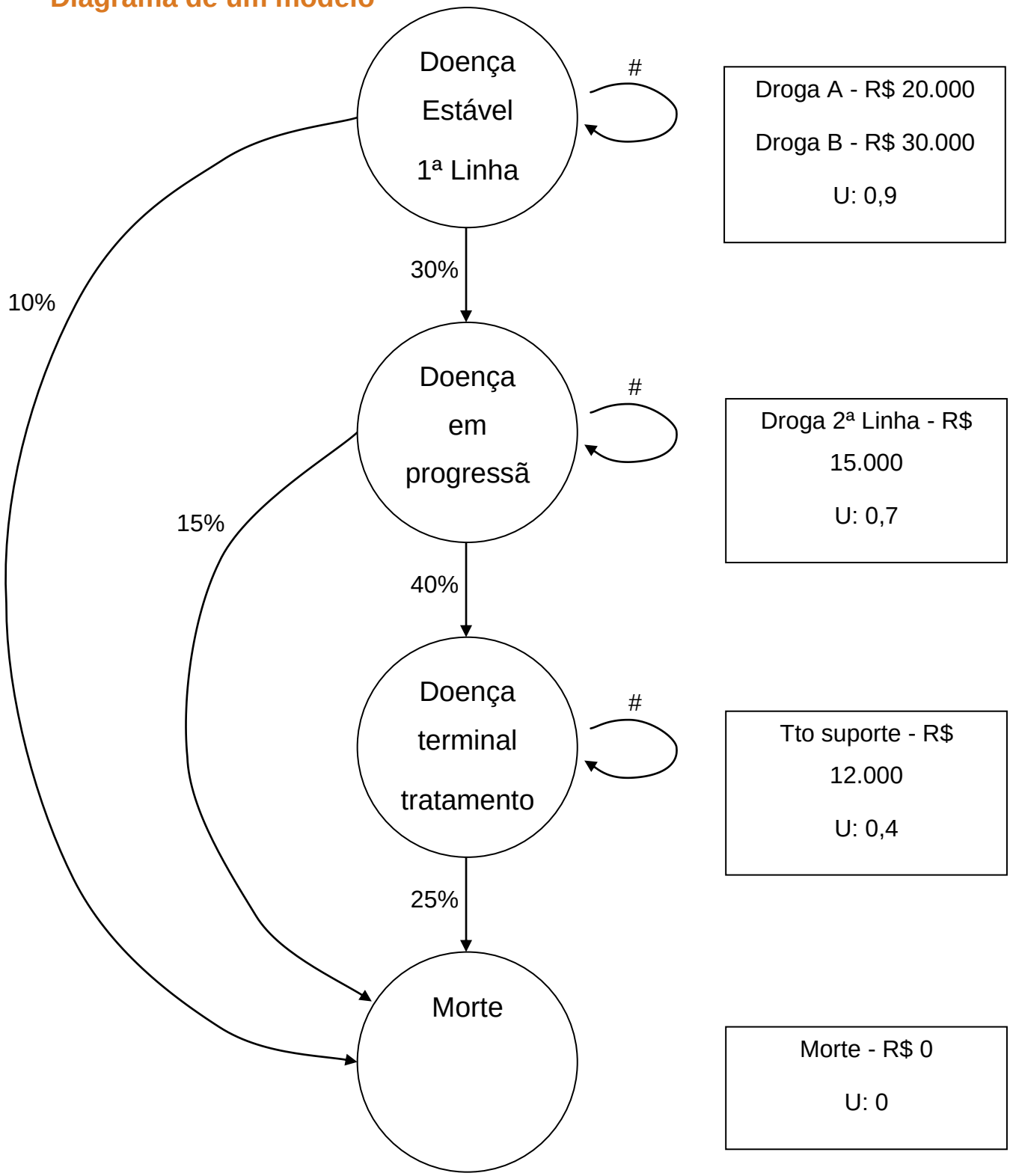
As análises de sensibilidade em duas:

Análise de sensibilidade determinística (ASD)	**Análise de sensibilidade probabilística (ASP) (Simulação de Monte Carlo de 2ª ordem)***
Valores dos parâmetros variam dentro de um intervalo, gerando resultados em termos de ICER para cada diferente valor colocado em análise. A ASD pode ser usada para análise exploratória do modelo, bem como para determinação da importância de cada variável nos resultados, e também como forma de *debbuging* testando-se o modelo em diferentes cenários.	Cada variável do modelo é substituída por uma distribuição de valores adequada para a natureza de cada parâmetro. Assim, ao rodar a análise, cada variável poderá assumir valores dentro do intervalo e da distribuição correspondente. Esse tipo de análise é utilizada para que você possa acessar a incerteza em relação aos parâmetros utilizados no modelo. * A simulação de Monte Carlo de 1ª ordem será abordada no módulo de microssimulação.

All rights reserved.

Atividade prática

Diagrama de um modelo

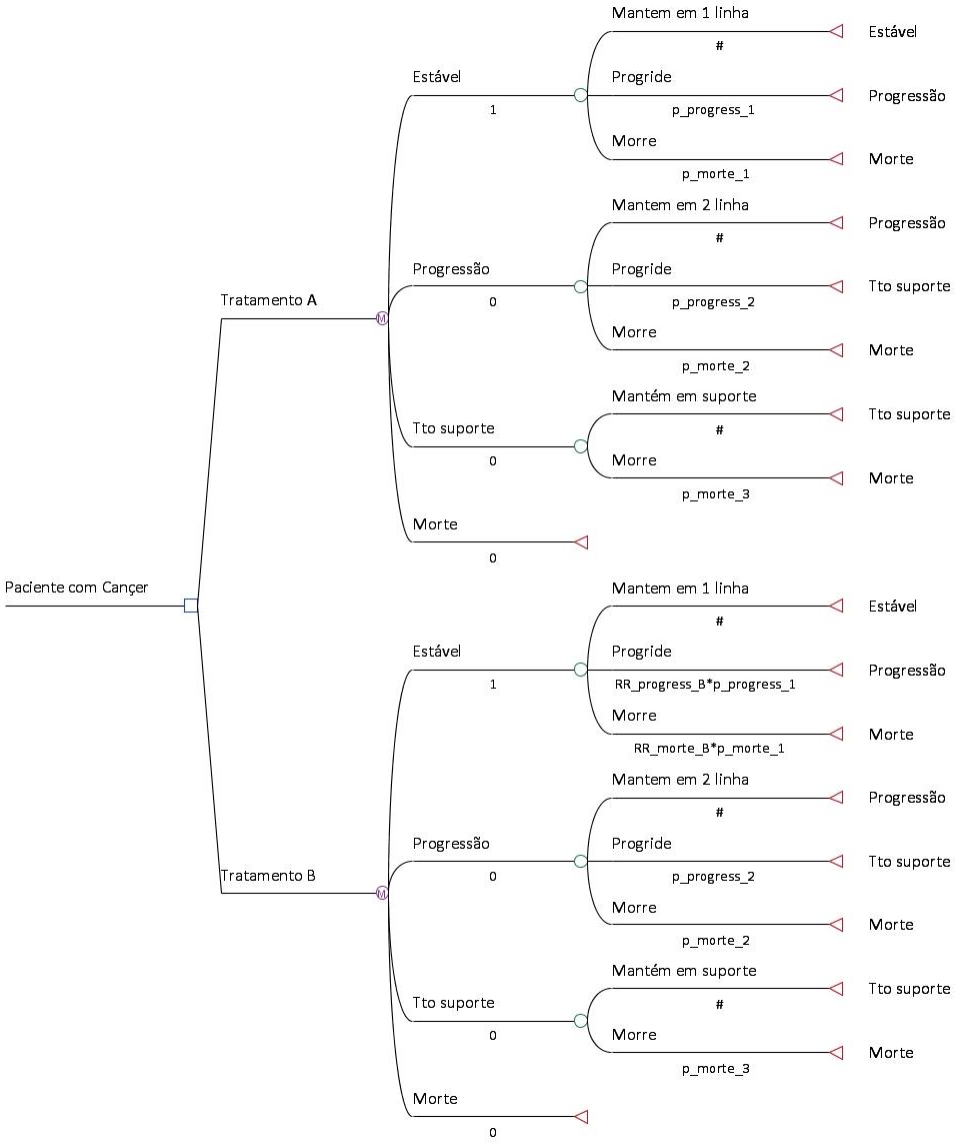


RR Morte	Droga B - 0,87 (IC 95% 0,75-0,93)
RR Progressão	Droga B - 0,67 (IC 95% 0,53-0,84)
WTP	R$ 70.000

All rights reserved.

Atividade prática

Modelo no TreeAge ®



All rights reserved.

Paciente com Cançer

RR_morte_B = 0,87
RR_progress_B = 0,67
_desconto = 0,05
c_droga_A = 20000
c_droga_B = 30000
c_linha_2 = 15000
c_suporte = 12000
p_morte_1 = 0,1
p_morte_2 = 0,15
p_morte_3 = 0,25
p_progress_1 = 0,30
p_progress_2 = 0,40
u_estavel = 0,9
u_progress = 0,7
u_suporte = 0,4

Tratamento A

--- Markov Information
Term (0): _STAGE = 20

Estável

--- Markov Information
Init Cost: (discount(c_droga_A;_desconto;_stage))
Incr Cost: discount(c_droga_A;_desconto;_stage)
Final Cost: (discount(c_droga_A;_desconto;_stage))
Init Effectiveness: (discount(u_estavel;_desconto;_stage))
Incr Effectiveness: discount(u_estavel;_desconto;_stage)
Final Effectiveness: (discount(u_estavel;_desconto;_stage))

1

Progressão

--- Markov Information
Init Cost: 0,5 * (discount(c_linha_2;_desconto;_stage))
Incr Cost: discount(c_linha_2;_desconto;_stage)
Final Cost: 0,5 * (discount(c_linha_2;_desconto;_stage))
Init Effectiveness: 0,5 * (discount(u_progress;_desconto;_stage))
Incr Effectiveness: discount(u_progress;_desconto;_stage)
Final Effectiveness: 0,5 * (discount(u_progress;_desconto;_stage))

0

Tto suporte

--- Markov Information
Init Cost: 0,5 * (discount(c_suporte;_desconto;_stage))
Incr Cost: discount(c_suporte;_desconto;_stage)
Final Cost: 0,5 * (discount(c_suporte;_desconto;_stage))
Init Effectiveness: 0,5 * (discount(u_suporte;_desconto;_stage))
Incr Effectiveness: discount(u_suporte;_desconto;_stage)
Final Effectiveness: 0,5 * (discount(u_suporte;_desconto;_stage))

0

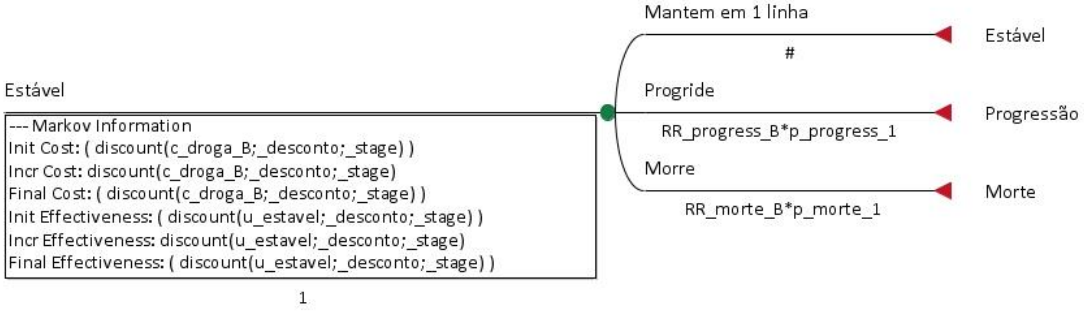
Morte

--- Markov Information
Init Cost: 0
Incr Cost: 0
Final Cost: 0
Init Effectiveness: 0
Incr Effectiveness: 0
Final Effectiveness: 0

0

All rights reserved.

Alternativa tratamento B – Inserção da medida de efeito.

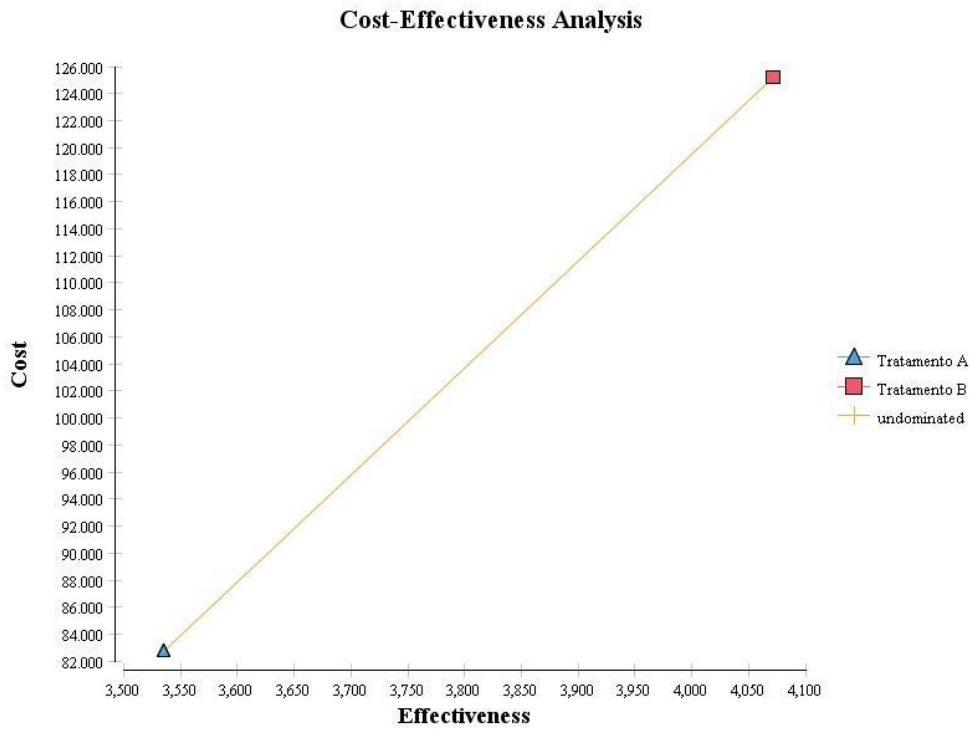


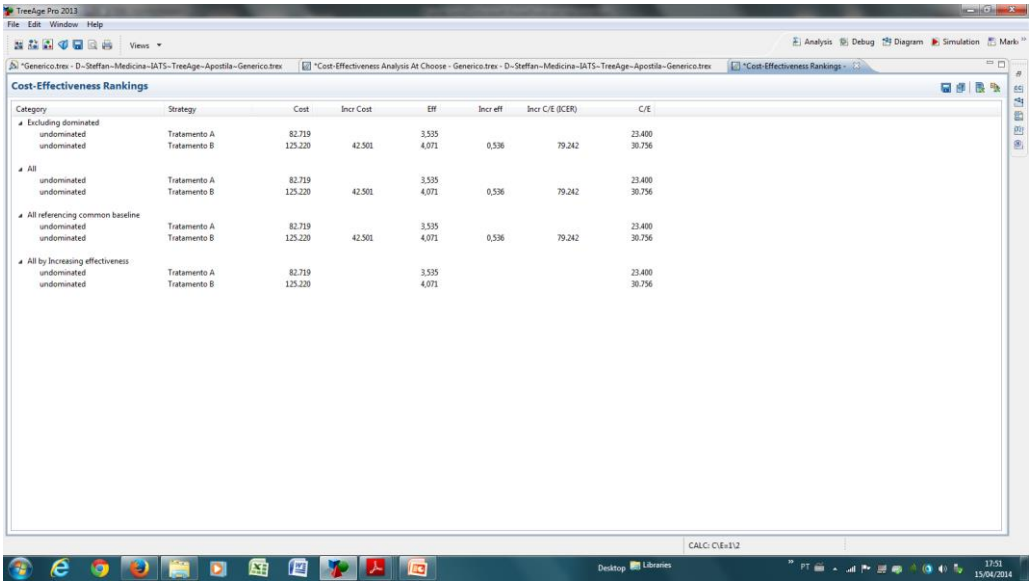
All rights reserved.

Atividade prática

Análise do caso-base

Na barra de menus, selecione **ANALYSIS>COST EFFECTIVENESS (ALT+F6).**





All rights reserved.

5. Análise de Sensibilidade Determinística

5.1. Gráfico de tornado

O gráfico de tornado faz um **apanhado geral** da variação de cada variável em seu intervalo de valores, demonstrando a magnitude da alteração do resultado para cada variável. Quanto maior a barra horizontal, maior a capacidade da variável em alterar o resultado do modelo.

Para utilizá-lo, na barra de menus, selecione **ANALYSIS>SENSITIVITY ANALYSIS>TORNADO DIAGRAM**. Depois, configure cada variável conforme a tabela abaixo:

Name	Description	Definition	Low	High	DP
p_progress_1	Probabilidade de progressão primeira linha	0,3	0,2	0,4	0,045
p_morte_1	Mortalidade primeira linha	0,1	0,05	0,15	0,015
p_progress_2	Probabilidade de progressão segunda linha	0,4	0,3	0,5	0,060
p_morte_2	Mortalidade segunda linha	0,15	0,1	0,2	0,023
p_morte_3	Mortalidade tto suporte	0,25	0,15	0,25	0,038
c_droga_A	Custo da droga A	20000	10000	30000	2000
c_droga_B	Custo da droga B	30000	20000	40000	3000
c_linha_2	Custo da segunda linha	15000	10000	20000	1500
c_suporte	Custo tratamento de suporte	12000	8000	16000	1200
u_estavel	Utilidade doença estável	0,9	0,8	1	0,07
u_progress	Utilidade doença em progressão	0,7	0,6	0,8	0,05
u_suporte	Utilidade tratamento de suporte	0,4	0,3	0,5	0,03

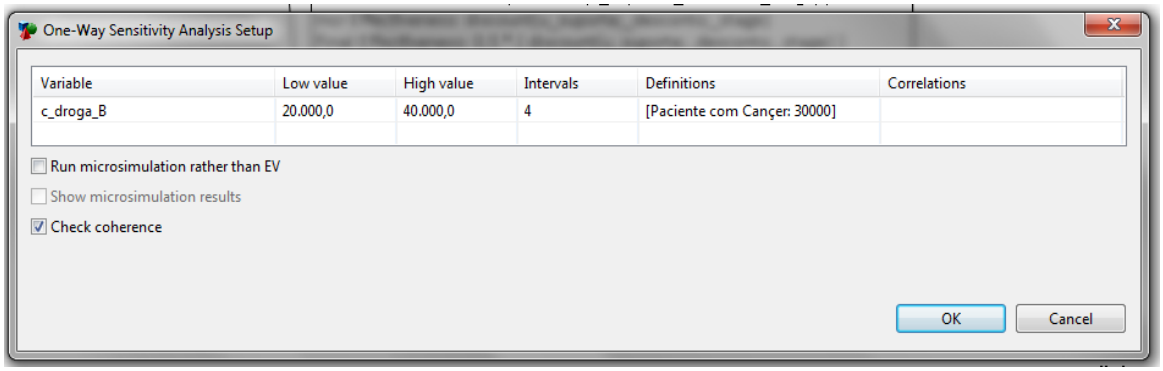
5.2. Análise de sensibilidade univariada (One way)

A análise de sensibilidade univariada varia ponto-a-ponto os valores de uma determinada variável, gerando resultados correspondentes a cada valor analisado. Para utilizá-la, você precisa acessar as opções **ANALYSIS>SENSITIVITY ANALYSIS>1-WAY** na barra de menus.

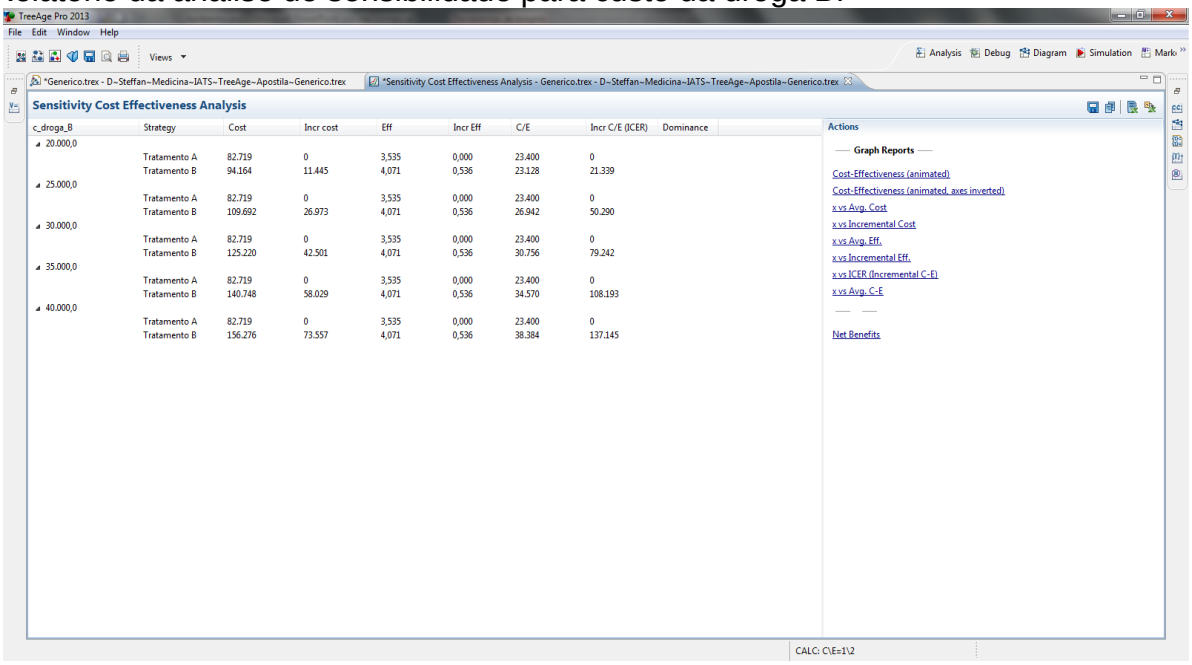
All rights reserved.

Atividade prática

Analise a variável *custo da droga B*, variando entre R$ 20.000 e R$ 40.000, com 4 intervalos.



Relatório da análise de sensibilidade para custo da droga B:



Vamos produzir a análise de sensibilidade 1-way para as variáveis:

- ✓ *RR_progress_B* variando entre 0,53 e 0,84, com 4 intervalos
- ✓ *u_estavel* variando entre 0,8 e 1,0, com 4 intervalos

All rights reserved.

5.3. Análise de sensibilidade bivariada (2 way)

Ela varia ponto-a-ponto os valores de duas variáveis, gerando resultados correspondentes a cada par de valores analisado. Na barra de menus, você deve acessar **ANALYSIS>SENSITIVITY ABALYSIS>2-WAY**.

Atividade prática

Vamos analisar as variáveis:

- ✓ *Custo da droga A*, variando entre R$ 10.000 e R$ 30.000, com 4 intervalos
- ✓ *Custo da droga B*, variando entre R$ 20.000 e R$ 40.000, com 4 intervalos

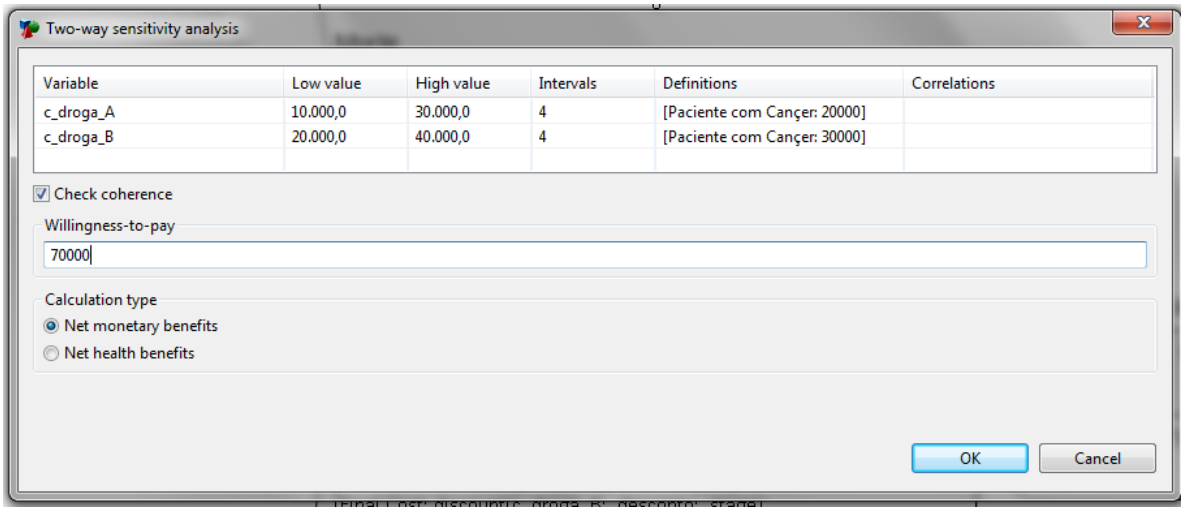
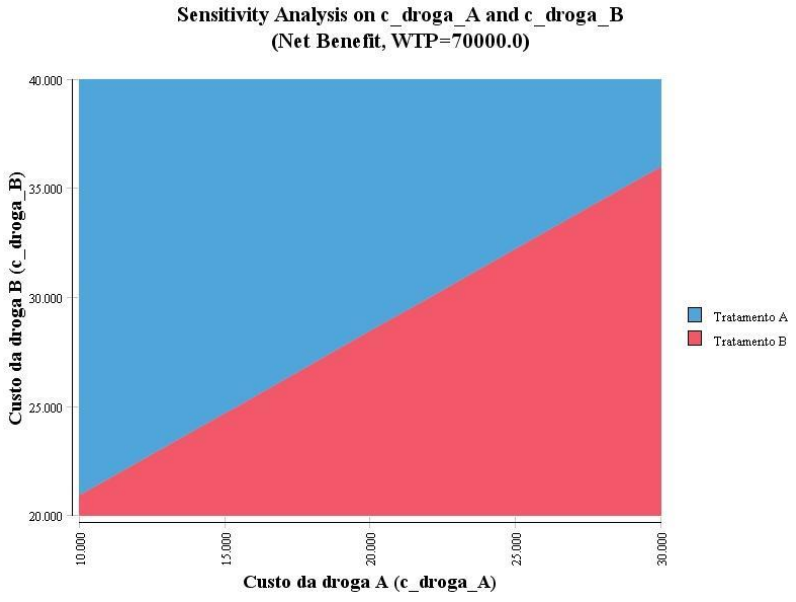


Gráfico da análise de sensibilidade 2 way droga A vs droga B:

All rights reserved.

B:

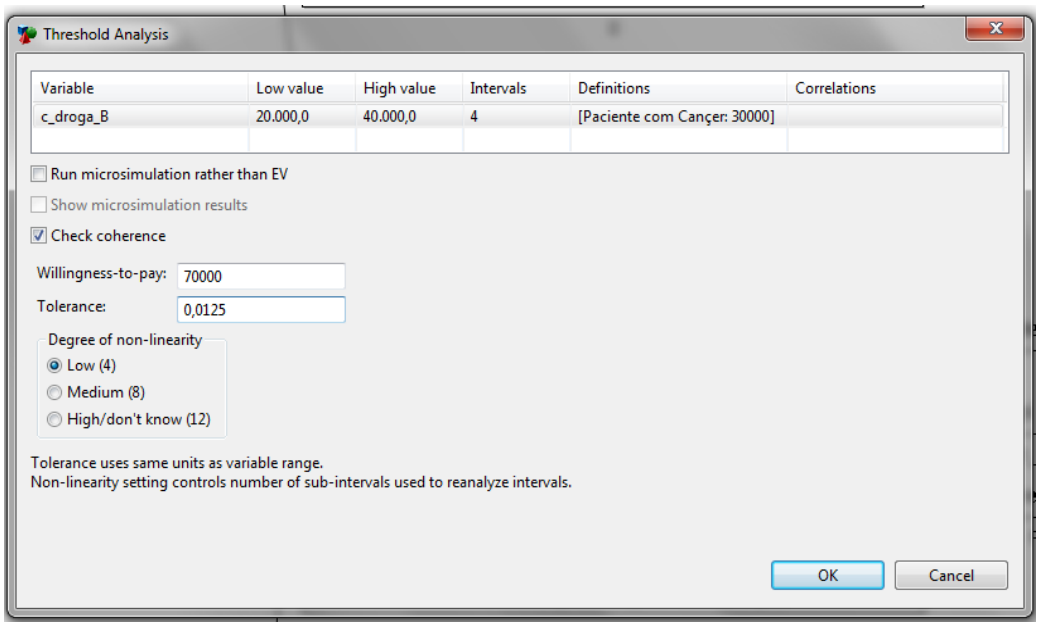


5.4. *Análise de limiar (Threshold)*

Determina o valor exato de uma variável capaz de mudar um resultado em relação a um determinado limiar de disposição a pagar (*Willingness to pay –WTP*). Na barra de menus, acesse as opções **ANALYSIS>SENSITIVITY ANALYSIS>THRESHOLD ANALYSIS**.

Atividade prática

Analise a variável *custo da droga B*, variando entre R$ 20.000 e R$ 40.000.

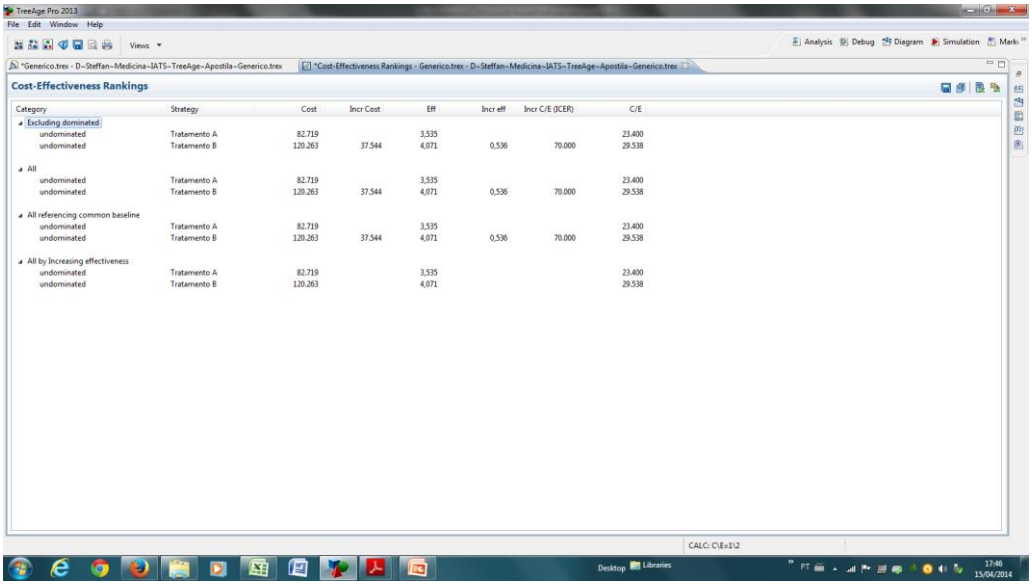


All rights reserved.

Relatório da análise de limiar:

ATTRIBUTE	VARIABLENAME	VARIABLE	COMPARATOR	BASELINE	EXPVALUE	WTP
NMB	c_droga_B	28.403,91	Tratamento B	Tratamento A	2,35337	70000

Agora vamos substituir o valor do *Custo da droga B* por R$ 28.403,91 e refazer a análise do caso base.



All rights reserved.

6. Análise de Sensibilidade Probabilística (Simulação de Monte Carlo 2ª ordem)

6.1. Distribuições

Distribuição uniforme	Igual probabilidade de ocorrência entre um intervalo de valores mínimo e máximo.
Distribuição triangular	Determinada por um valor mais provável, limitada por valores mínimos e máximos com probabilidade nula nas extremidades.
Distribuição normal	Distribuição gaussiana com extremidades não limitadas, porém com probabilidade muito baixas. Necessita de parâmetros de média e desvio padrão.
Distribuição beta	Adequada quando o parâmetro é contínuo e varia entre 0 e 1. Ex.: probabilidades e utilidades Parâmetros Beta(a,b) a →representa o número de sucessos e b → representa o número de fracassos. $a = \frac{p^2(1-p)}{(EP_p)^2}$ $b = \frac{a}{p} - a$ Onde **EP_p** Erro padrão e **p** probabilidade.
Distribuição gama	Adequada quando o parâmetro é contínuo e positivo. Ex.: custos parâmetros Gamma (a, b) $a = \frac{\bar{x}^2}{(EP_{\bar{x}})^2}$ $b = \frac{\bar{x}}{(EP_{\bar{x}})^2}$ Onde $\bar{x}$ é a média da amostra e $EP_{\bar{x}}$ é erro padrão de $\bar{x}$ dado por $EP_{\bar{x}} = \frac{\text{Desvio Padrão}(X)}{\sqrt{n}}$
Distribuição log normal	Adequada quando o parâmetro é contínuo e positivo. Utilizada para modelar OR (Razão de Chances), RR (Risco Relativo) ou HR (*"Hazard Ratio"*). Parâmetros LogNormal (μ, σ). Transformar o RR e o intervalo de confiança em logaritmo natural. ln(RR), Ln (limite inferior) e Ln (limite superior) $EP_{ln(RR)} = \frac{LS - LI}{2 * 1,96}$ $\mu = Ln(RR)$ $\sigma = EP_{ln(RR)}$

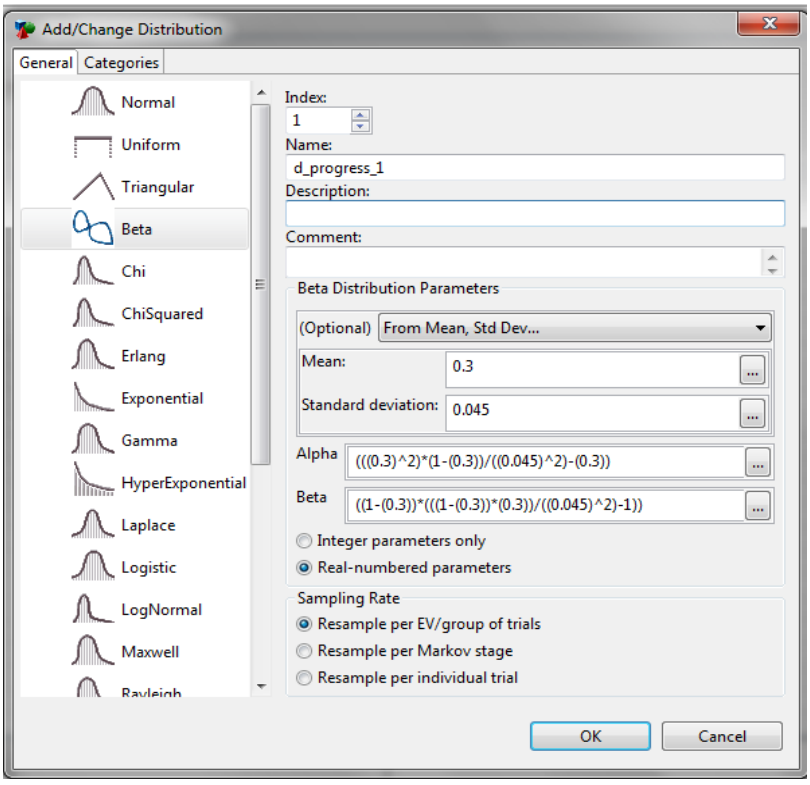
All rights reserved.

6.1.1. Inserindo distribuições nas variáveis

✓ *Variável probabilidade de progressão estável (p_progress_1)*

Na barra de menus: **VALUES>DISTRIBUITIONS VIEW>INSERIR**.

Selecione distribuição beta e aproxime por média e desvio padrão:

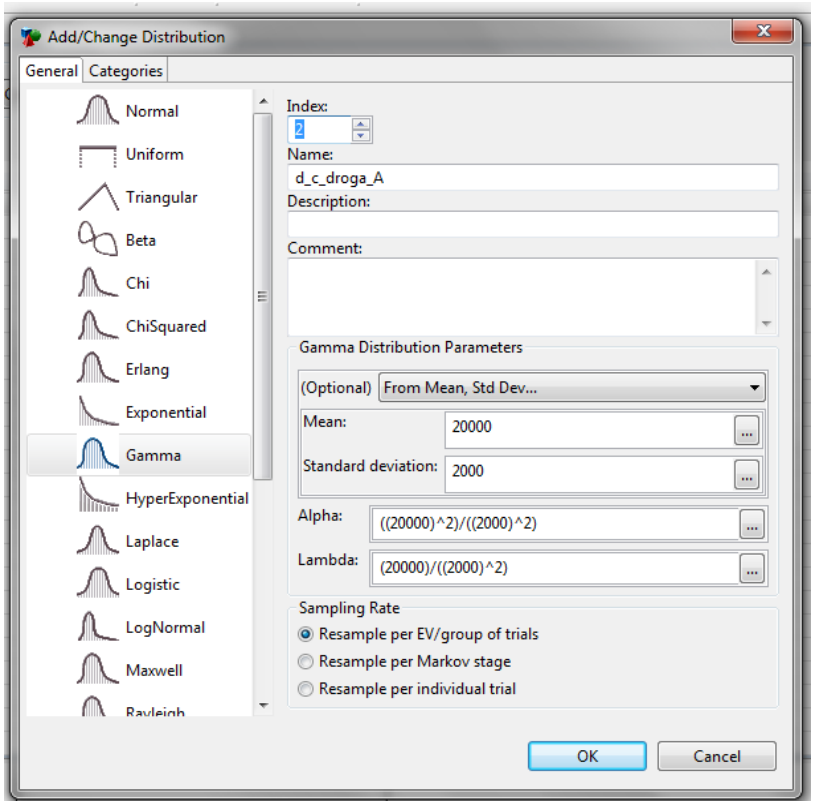


All rights reserved.

✓ *Variável custo da droga A (c_droga_A)*

Na barra de menus: **VALUES>DISTRIBUITIONS VIEW>INSERIR**.

Selecione distribuição gamma e aproxime por média e desvio padrão:



All rights reserved.

✓ *Variável RR morte droga B (RR_morte)*

Na barra de menus: **VALUES>DISTRIBUITIONS VIEW>INSERIR**.

Para calcularmos as estimativas para o RR de morte igual 0,87 (IC 95% 0,75-0,93):

ln(0,87) = -0,139

ln(0,75) = -0,288 e ln(0,93) = -0,073

Estimativa para o ln(RR): -0,139 (-0,288; -0,073)

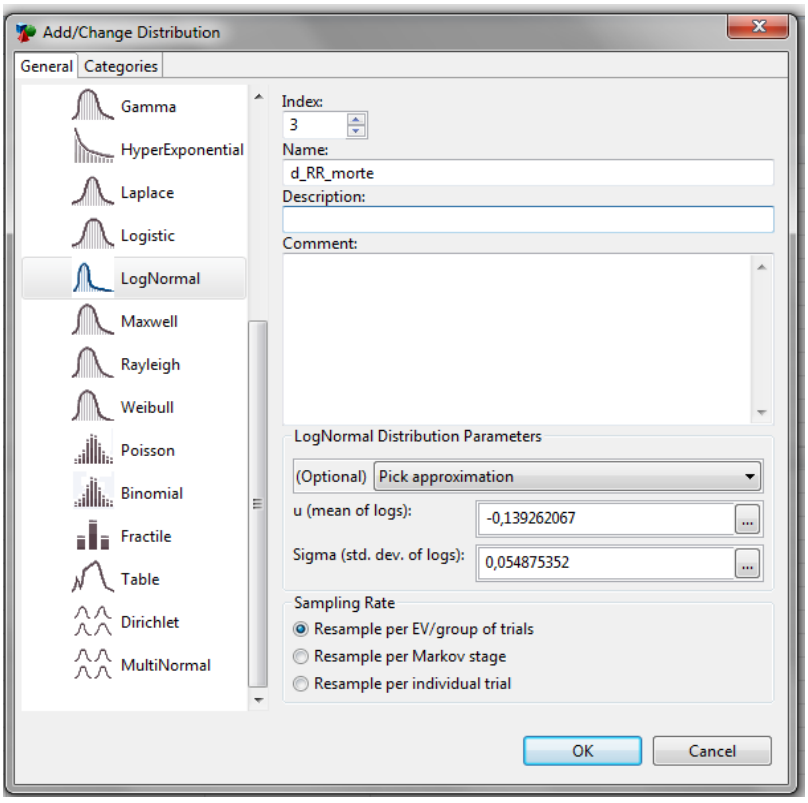
$$EP_{\ln(RR)} = \frac{LS - LI}{2*1{,}96} = \frac{-0{,}073-(-0{,}288)}{2*1.96} = 0{,}055$$

Note: o valor 1.96 é usado quando a confiança do IC for 95%.

Selecione distribuição Log Normal e insira os valores:

μ (mean of logs) = -0,139

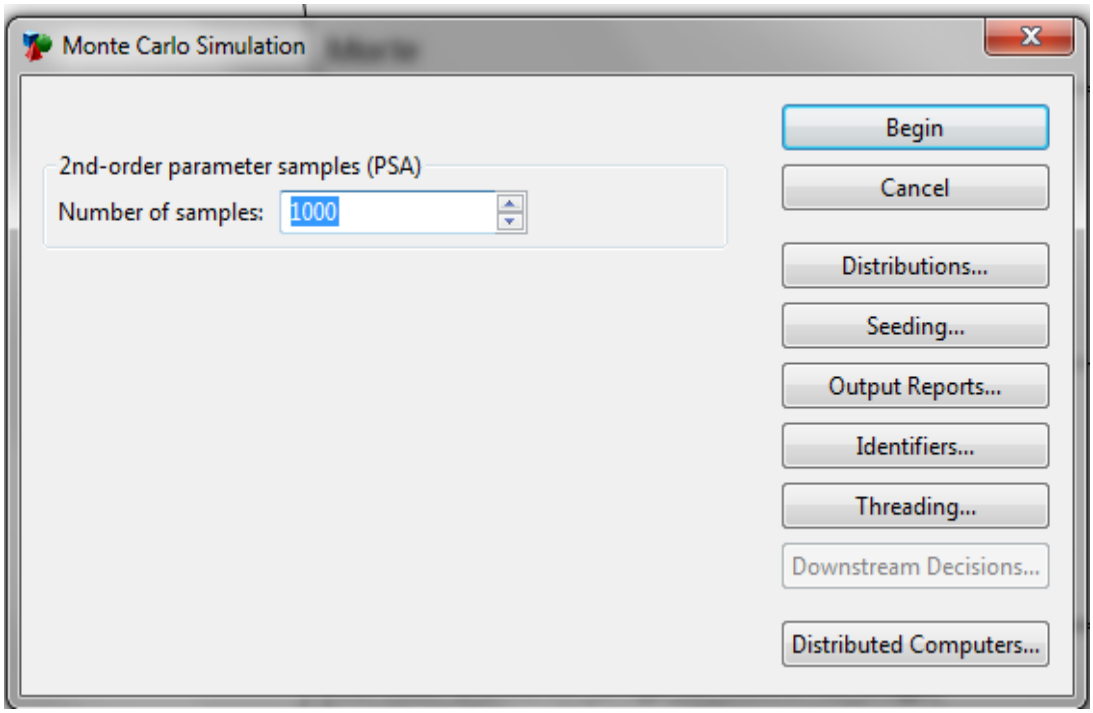
σ (std dev of logs) = 0,055



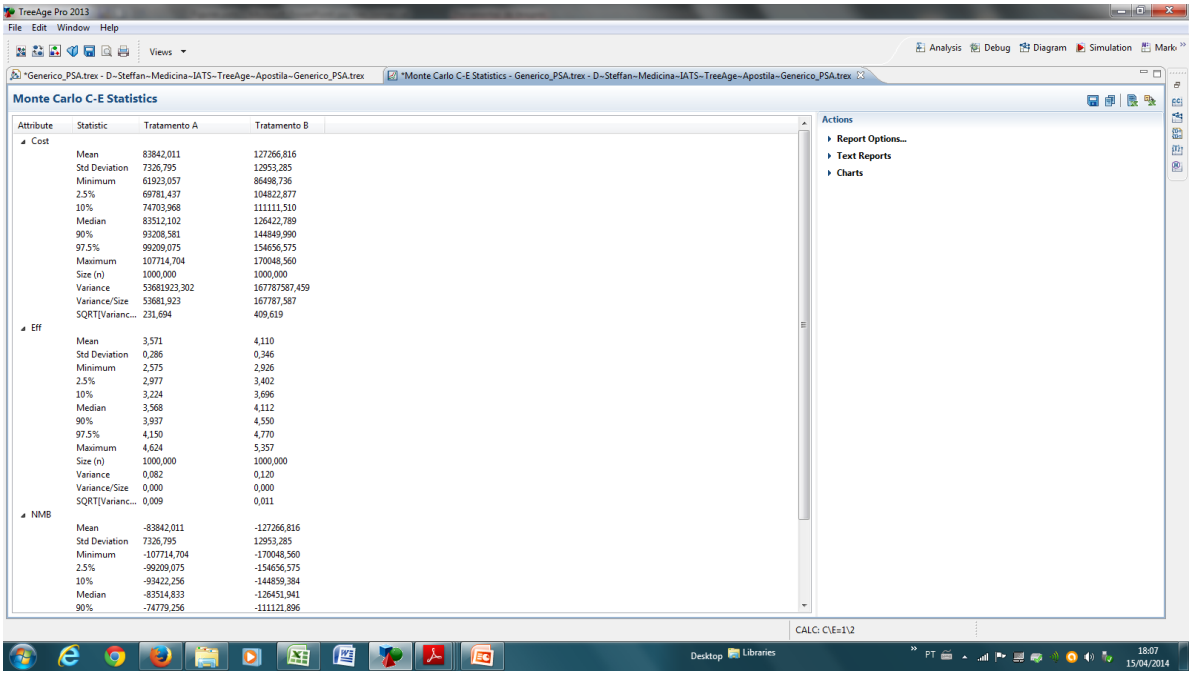
All rights reserved.

6.2. Realizando a Análise de sensibilidade probabilística (ASP)

Na barra de menus: **ANALYSIS>MONTE CARLO SIMULATION>SAMPLING (PROBABILISTIC SENSITIVITY ANALYSIS)>(ALT+SHIFT+F7)**.



✓ *Relatório Análise de sensibilidade probabilística*

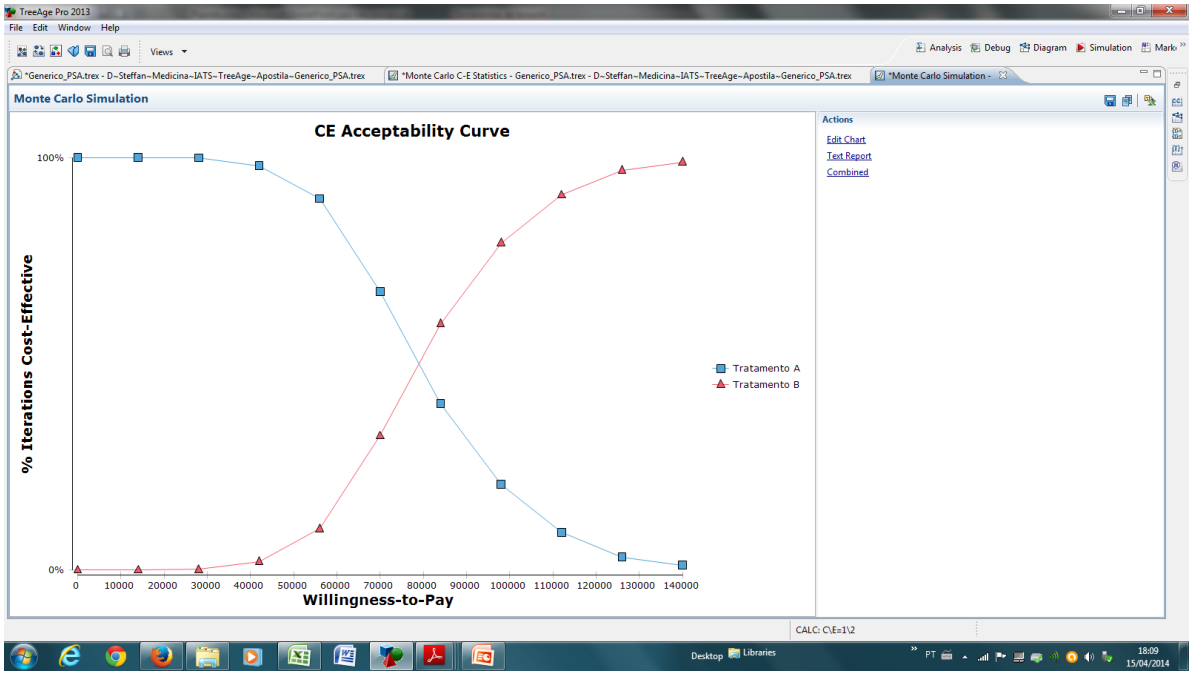


Attribute	Statistic	Tratamento A	Tratamento B
Cost			
	Mean	83842,011	127266,816
	Std Deviation	7326,795	12953,285
	Minimum	61923,057	86498,736
	2.5%	69781,437	104822,877
	10%	74703,968	111111,510
	Median	83512,102	126422,789
	90%	93208,581	144849,990
	97.5%	99209,075	154656,575
	Maximum	107714,704	170048,560
	Size (n)	1000,000	1000,000
	Variance	53681923,302	167787587,459
	Variance/Size	53681,923	167787,587
	SQRT(Varianc...	231,694	409,619
Eff			
	Mean	3,571	4,110
	Std Deviation	0,286	0,346
	Minimum	2,575	2,926
	2.5%	2,977	3,402
	10%	3,224	3,696
	Median	3,568	4,112
	90%	3,937	4,550
	97.5%	4,150	4,770
	Maximum	4,624	5,357
	Size (n)	1000,000	1000,000
	Variance	0,082	0,120
	Variance/Size	0,000	0,000
	SQRT(Varianc...	0,009	0,011
NMB			
	Mean	-83842,011	-127266,816
	Std Deviation	7326,795	12953,285
	Minimum	-107714,704	-170048,560
	2.5%	-99209,075	-154656,575
	10%	-93422,256	-144859,384
	Median	-83514,833	-126451,941
	90%	-74779,256	-111121,896

All rights reserved.

6.3. Curva de aceitabilidade

Demonstra a probabilidade de aceitação de uma alternativa com diferentes disposições a pagar. Na coluna lateral, selecione **CHARTS>CE ACCEPTABILITY CURVE>ACCEPTABILITY CURVE**.

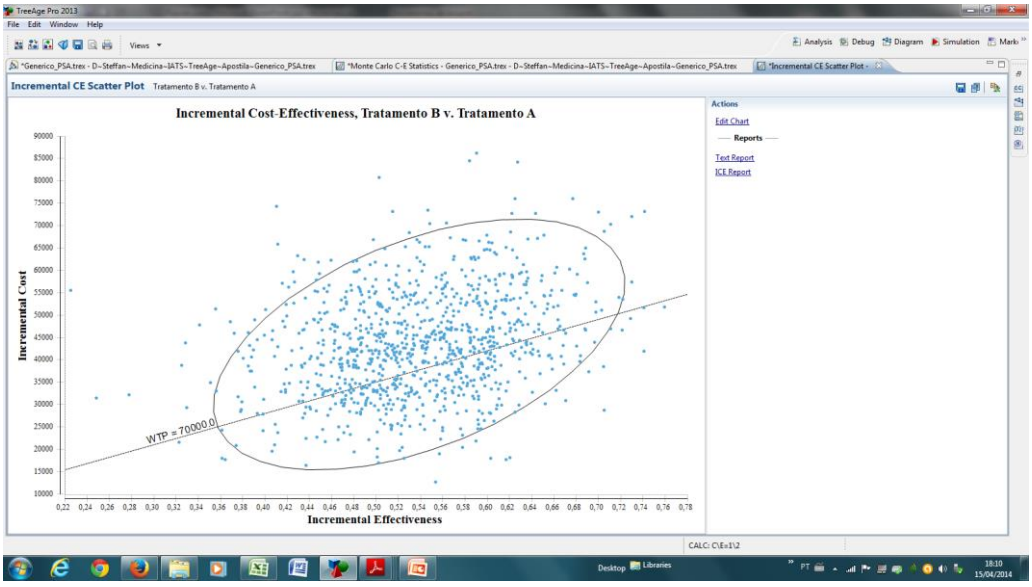


All rights reserved.

6.4. Gráfico de scatter plot

Mostra a dispersão dos pontos da simulação, cada um com seus valores de custo e efetividade. Demonstra também o intervalo de confiança de 95% por meio de uma elipse envolvendo os pontos dentro deste intervalo.

Na coluna lateral, selecione **CHARTS>SCATTER PLOTS…>ICE SCATTER+ELLIPSES>TRATAMENTO B V. TRATAMENTO A>WTP 70000**.

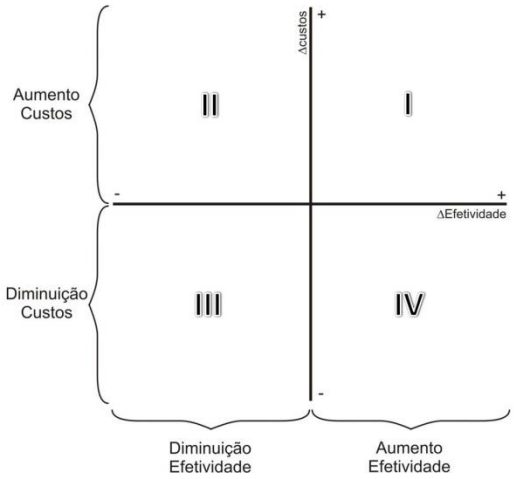


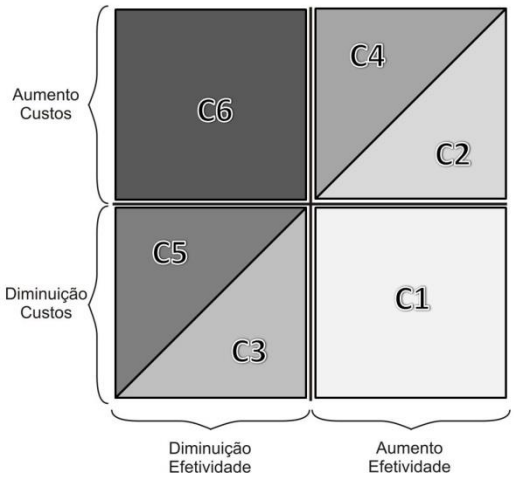
All rights reserved.

✓ *Tabela do plano de CE*

A tabela do plano de custo efetividade (CE) nos mostra a proporção dos pontos da simulação que se encontram em cada quadrante em relação ao um determinado WTP. Na coluna lateral do *scatter plot*, selecionar **ICE REPORTS>WTP 70000**.

COMPONENT	QUADRANT	INCREFF	INCRCOST	INCRCE	FREQUENCY	PROPORTION
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	0	0
C2	I	IE>0	IC>0	ICER<70.000	329	0,329
C3	III	IE<0	IC<0	ICER>70.000	0	0
C4	I	IE>0	IC>0	ICER>70.000	671	0,671
C5	III	IE<0	IC<0	ICER<70.000	0	0
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	0	0
Indiff	origin	IE=0	IC=0	0/0	0	0





C1 – Dominante (mais efetivo e mais barato)
C2 – Mais efetivo e mais caro, com ICER abaixo do WTP
C3 – Menos efetivo e mais barato, com ICER abaixo do WTP
C4 – Mais efetivo e mais caro, com ICER acima do WTP
C5 – Menos efetivo e mais barato, com ICER acima do WTP
C6 – Dominado (menos efetivo e mais caro)

All rights reserved.

7. Modelos de microssimulação

A microssimulação com método de Markov foi desenvolvida para solucionar as limitações inerentes dos modelos de Markov tradicionais, que simulam frações de coortes e que não são capazes de reter informações sobre a ocorrência de eventos prévios.

Os modelos de microssimulação são capazes de armazenar informações de pacientes individuais, além de armazenar informações vinculando a ocorrência de eventos prévios a indivíduos específicos. Essa informação sobre eventos prévios pode ser usada para influenciar a probabilidade de recorrência de eventos futuros no modelo.

A microssimulação utiliza o método de Montecarlo de 1ª ordem (em oposição ao método de 2ª ordem, usado nas análises de sensibilidade probabilísticas). Nesse método são rodados ***trials*** de forma aleatória, o que significa que pacientes são colocados um a um para "percorrer" o modelo, seguindo caminhos de forma randômica nos nodos de chance, havendo influência das probabilidades (processo estocástico). Rodando-se muitos *trials* (por exemplo1000), o valor encontrado será semelhante ao da simulação da coorte.

Esse tipo de modelo é classificado como **não-determinístico** ou **estocástico**, sendo capaz de melhor representar a variabilidade entre indivíduos. A capacidade de memória que pode ser atribuída ao modelo advém do uso de variáveis ***tracker***.

Uma potencial limitação dos modelos de microssimulação é a sobrecarga computacional, que resulta em maior tempo para executar uma simulação. Isso é especialmente verdade quando se realiza análise de sensibilidade probabilística.

All rights reserved.

8. Exemplo de um modelo de microssimulação: progressão de neoplasia

Nesse exemplo, iremos simular progressão de uma neoplasia desde o momento do diagnóstico até a morte, passando por três estádios intermediários de doença. Vamos usar ciclos anuais.

Estados de saúde do modelo:

- ✓ Neoplasia
- ✓ Morte
- ✓ Livres de doença com histórico de neoplasia
- ✓ Lesão pré-maligna

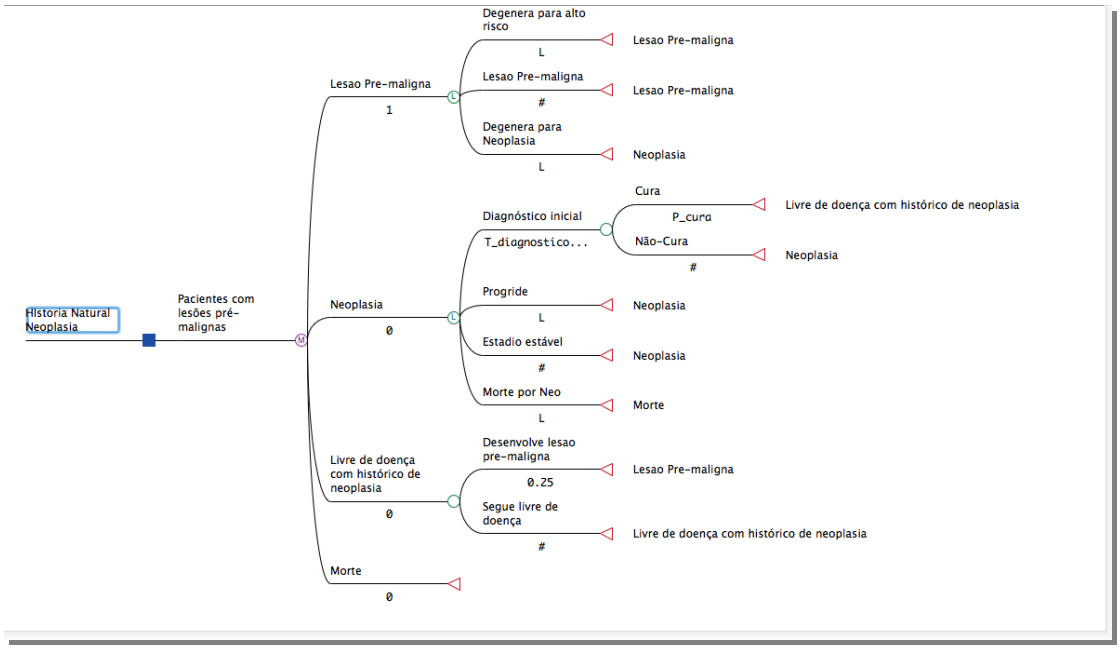
Etapa 1 - Montar a estrutura da árvore

O primeiro passo consiste na elaboração da estrutura da árvore, conforme a figura a seguir. Note que a distribuição dos pacientes nos sub-ramos de "Lesão pré-maligna" e "Neoplasia" não é dada por um nodo de chance, mas sim por outro tipo de nodo, chamado de NODO LÓGICO. Esse tipo de nodo é representado por um círculo verde contendo a letra "L" e significa que o valor usado nesse ramo responde a um comando de lógica formado por "se a condição tal for satisfeita, então o valor será x; do contrário, o valor será y". Na formulação desse comando, usa-se a função IF (teste lógico; valor se teste verdadeiro; valor se teste falso).

O número 1 sob o ramo "lesão pré-maligna" indica que 100% dos pacientes desse modelo iniciarão seu "caminho" nesse ramo. Os demais ramos indicam a proporção de pacientes: "0" = nenhum paciente; L = valor dependente de comando LÓGICO programado em uma variável chamada "L"; "P_cura" = valor dependente de um comando LÓGICO programado em uma variável de mesmo nome.

All rights reserved.

Veja a figura que mostra a estrutura da árvore para microssimulação da evolução de uma neoplasia hipotética:



Etapa 2 - Definição de variáveis universais na raiz

O segundo passo consiste na inserção de variáveis cujo valor numérico será definido na raiz da árvore, sendo, portanto, constantes em qualquer ponto da árvore em que forem usadas. O quadro abaixo apresenta as variáveis e valores que devem ser definidas na raiz da árvore.

Nome da variável	Descrição	Valor na raiz
p_cura_Neo_Mx	Probabilidade de cura de neoplasia com metástases à distância	0.04
p_diag_Neo_Mx	Probabilidade de diagnosticar neoplasia com metástase à distância	1
p_morte_Neo_Mx	Probabilidade de morte em pacientes com neoplasia com metástases à distância	0.55
p_lesao_pre_alto_risco	Probabilidade inicial da lesão pré-maligna ser de alto risco	0.12
p_lesao_pre_alto_para_Neo_Inicial	Probabilidade de uma lesão pré-maligna de alto-risco degenerar para neoplasia em estádio inicial	0.017
p_Neo_inicial_para_Invasao_regional	Probabilidade de uma neoplasia em estádio inicial evoluir para invasão regional	0.22
p_cura_Neo_inicial	Probabilidade de cura de uma neoplasia em estádio	0.65

All rights reserved.

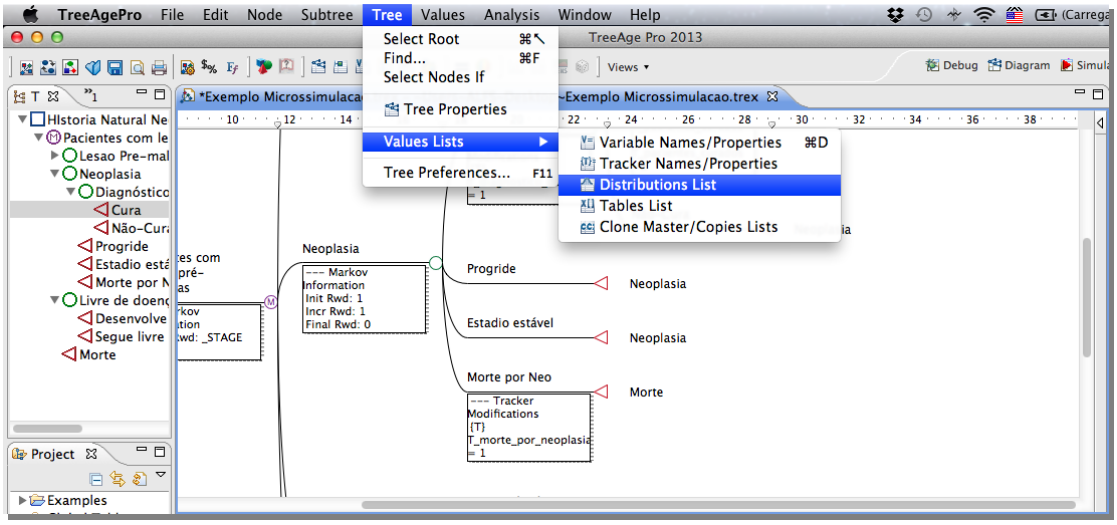
	inicial	
p_diag_neo_inicial	Probabilidade de diagnosticar neoplasia em estádio inicial	0.17
p_morte_neo_inicial	Probabilidade de morte em pacientes com neoplasia em estádio inicial	0.23
p_lesao_baixo_para_alto_risco	Probabilidade de lesão de baixo-risco degenerar para lesão de alto-risco	0.024
p_neo_invasao_regional_para_Mx	Probabilidade de neoplasia com invasão regional evoluir para metástases à distância	0.5
p_cura_neo_inv_regional	Probabilidade de cura de neoplasia com invasão regional	0.45
p_diag_neo_inv_regional	Probabilidade de diagnosticar uma neoplasia com invasão regional	0.45
p_morte_neo_inv_regional	Probabilidade de morte em pacientes com neoplasia com invasão regional	0.28

Etapa 3 - Criação de um "gerador de números aleatórios" para uso no "sorteio" da ocorrência de certas condições no modelo conforme probabilidades predefinidas

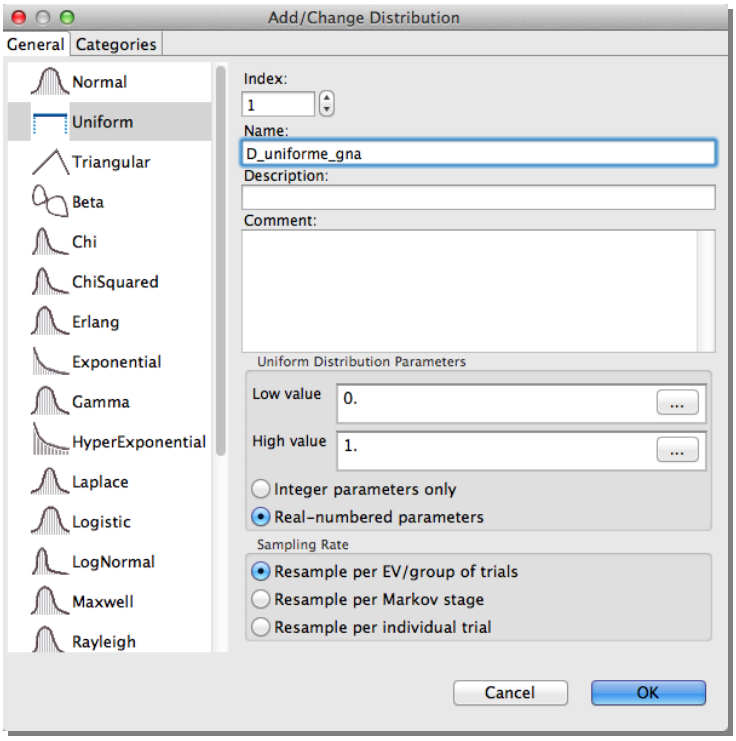
Será necessário criar uma variável que retomará um número aleatório a partir de uma distribuição uniforme a fim de se reproduzir no modelo a possibilidade de certas transições ocorrerem ou não a pacientes individuais conforme probabilidades de ocorrência pré-definidas.

Em primeiro lugar, clique no ramo-raiz. Então acesse o menu **TREE>VALUE LISTS>DISTRIBUTIONS LISTS** para criar uma nova distribuição a ser usada no gerador de números aleatórios. Acompanhe essa inserção na imagem a seguir:

All rights reserved.



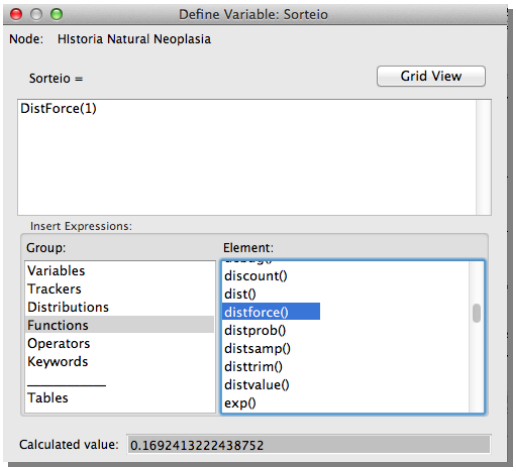
Selecione a distribuição uniforme, variando de 0 a 1 (opção padrão, deve ser mantida). Vamos atribuir o nome de "D_uniforme_gna" a essa distribuição, que também será referenciada como distribuição "1"(index) - figura 3:



A seguir, ainda no ramo-raiz, crie uma nova variável chamada "Sorteio". Essa variável será definida como igual ao valor obtido aleatoriamente da distribuição uniforme de 0 a 1 que acabamos de criar. Para "chamar" a distribuição, utilizamos a função "Distforce(1)", sendo o número 1 usado para referenciar a distribuição criada

All rights reserved.

anteriormente (figura 4). A partir de agora, a variável "Sorteio", sempre que referenciada em uma fórmula, irá retomar um valor aleatório entre 0 e 1 a partir de uma distribuição uniforme, conforme imagem abaixo:



Etapa 4 - Definição de variáveis marcadoras - Trackers

A criação das variáveis *tracker* é o que torna possível a geração de um "registro do histórico do paciente". Essas variáveis funcionam como memória para a simulação.

Variáveis *tracker* podem ser aplicadas a diferentes características:

- ✓ Contadores de eventos;
- ✓ Memorizadores do estado atual;
- ✓ Memorizadores do histórico do paciente para influenciar transições futuras.

A tabela a seguir apresenta as variáveis *tracker* que deverão ser inseridas no modelo e o local de sua inserção.

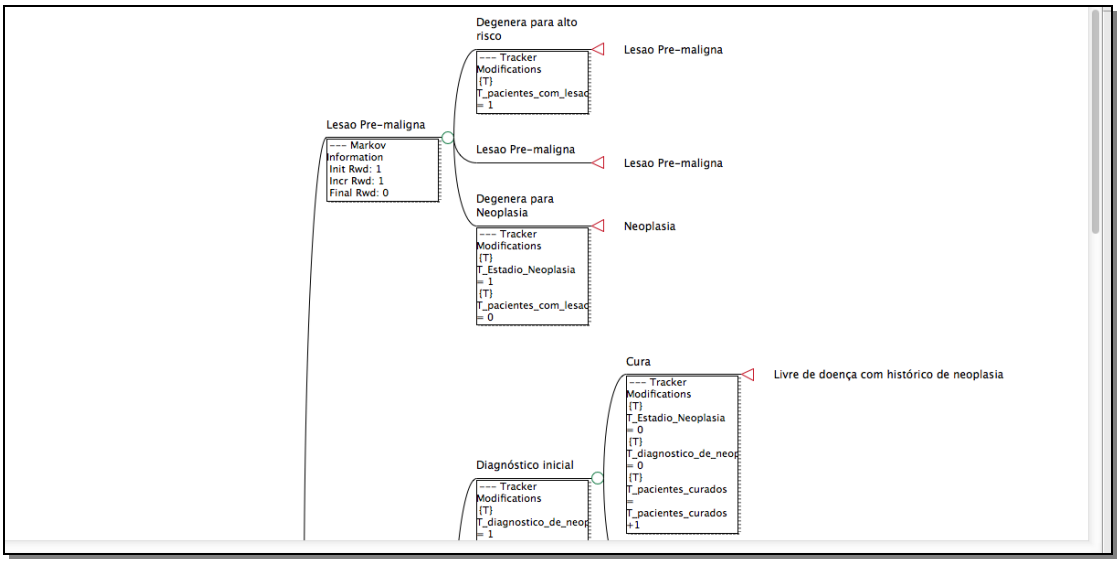
All rights reserved.

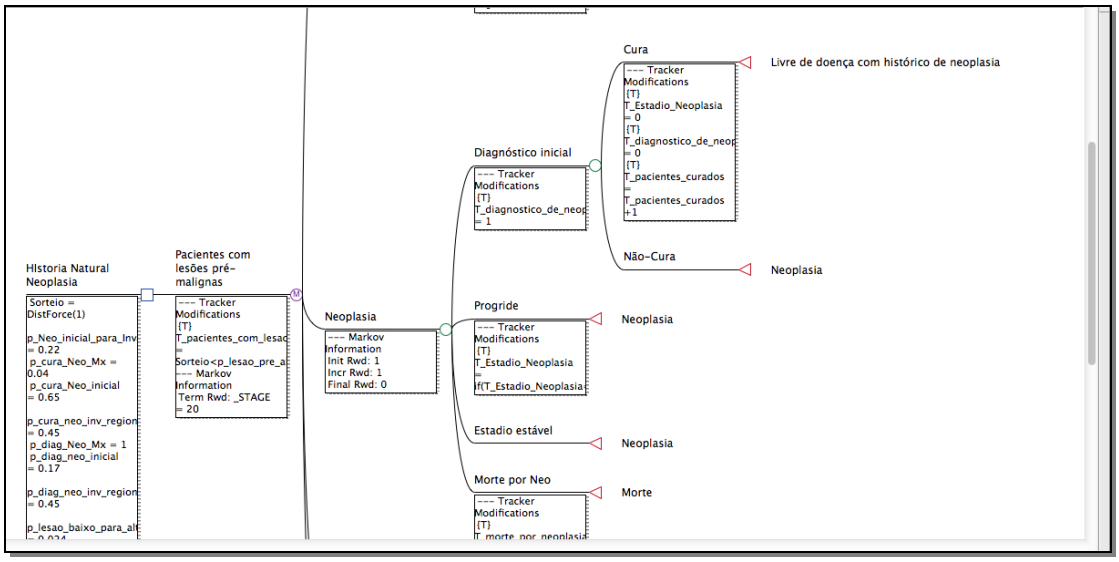
Nome do Tracker	Descrição	Ramo e valor em cada ramo
T_pacientes_curados	Contador de pacientes curados	Cura = "T_pacientes_curados+1"
T_morte_por_neoplasia	Contador de pacientes mortos	Morte por neoplasia = "1"
T_diagnostico_de_neoplasia	Contador de pacientes com diagnóstico de neoplasia	Diagnóstico de neoplasia = "1" Cura = "0"
T_pacientes_com_lesao_alto_risco	Contador de pacientes com lesão de alto-risco	Pacientes com lesões pré-malignas = "sorteio<p_lesao_pre_alto_risco Degeneração para alto-risco = "1" Degeneração para neoplasia = "0"
T_Estadio_Neoplasia	Indicador do estádio da neoplasia (0,1 ,2 ou 3)	Degeneração para neoplasia = "1" Progride = "if(T_estadio_neoplasia=2;3;2) Cura = "0"

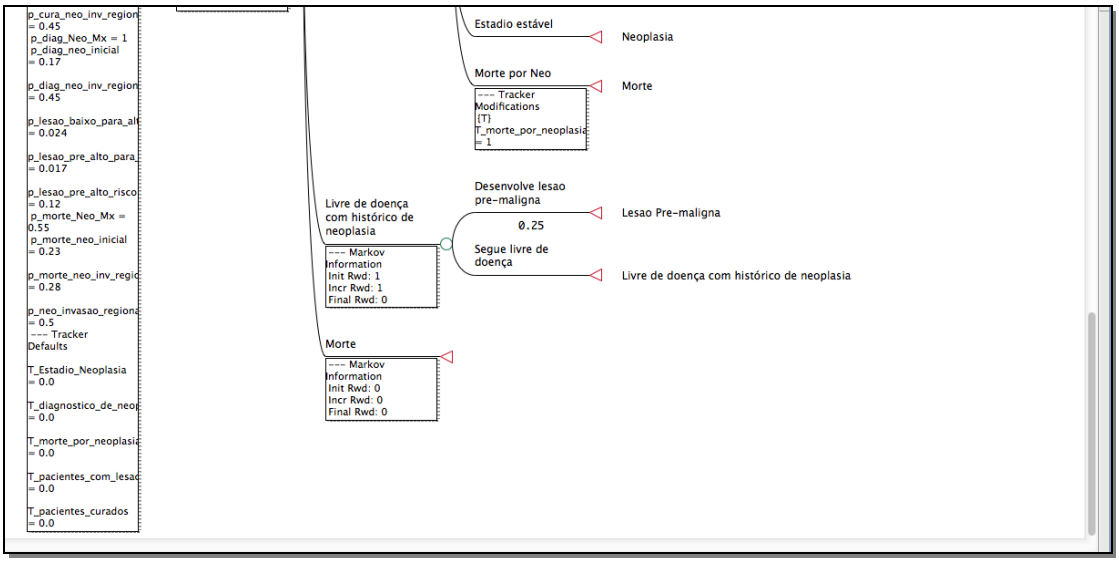
Após a criação e colocação de cada uma das variáveis *tracker* indicadas em cada um dos ramos especificados, será necessário definir a ação do *tracker* por ocasião da passagem de um paciente simulado por aquele ramo. Por exemplo, se um paciente passa pelo *tracker* de "diagnóstico de neoplasia", recebe o rótulo de "1" para esse marcador (indicando a presença de neoplasia); por outro lado, se, adiante no modelo, esse mesmo paciente passar pelo ramo "cura", o *tracker* de "diagnóstico de neoplasia" será modificado novamente para "0", indicando a ausência de neoplasia em função da cura.

Abaixo seguem instruções detalhadas sobre os valores que devem ser atribuídos às variáveis *tracker* no modelo. As figuras a seguir apresentam a estrutura geral da árvore após a criação das variáveis na raiz e a colocação das variáveis *tracker* nos ramos indicados.

All rights reserved.



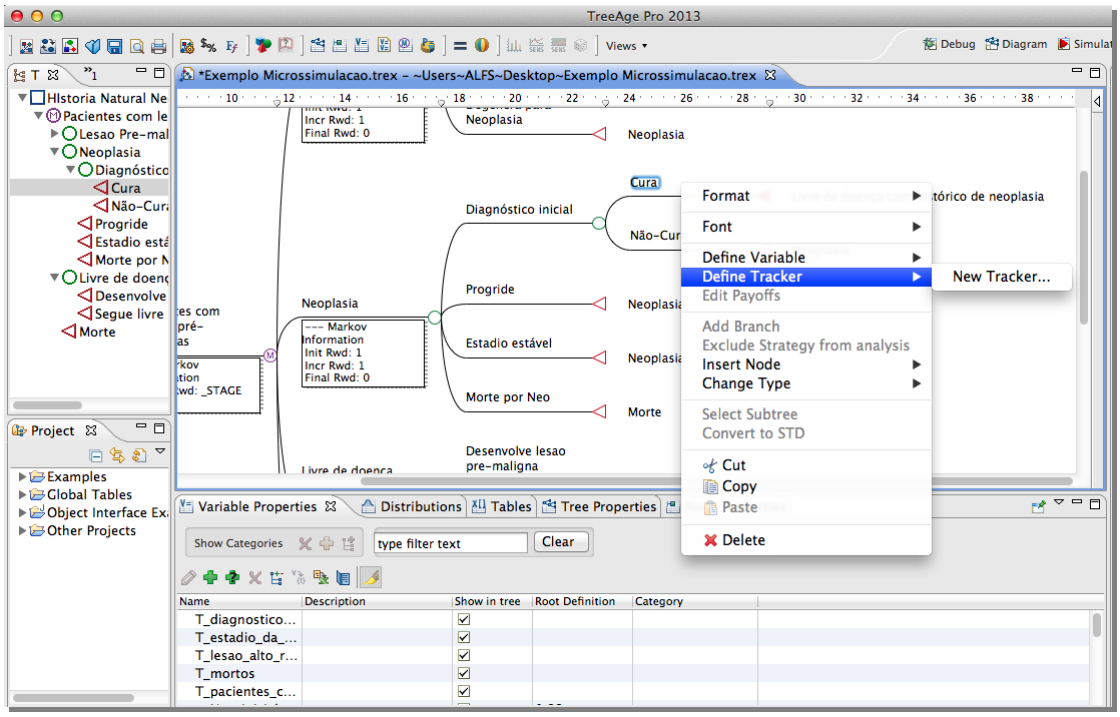




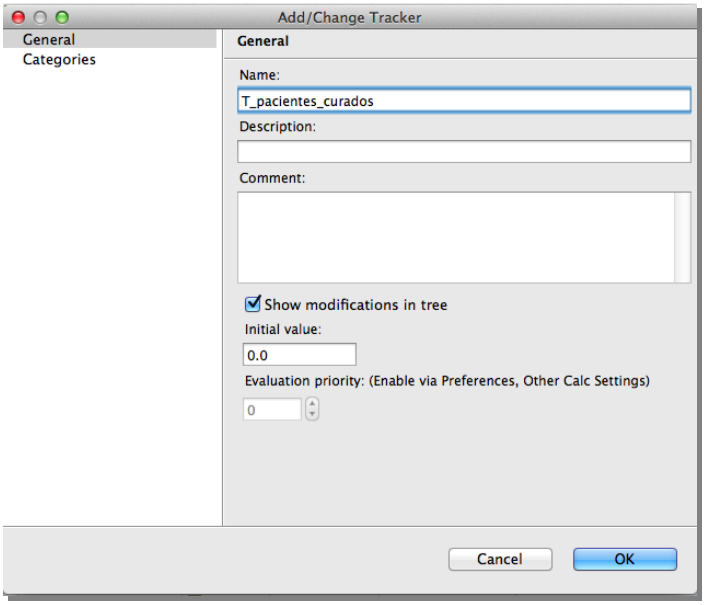
All rights reserved.

Para criar e definir uma nova variável *tracker*, basta clicar com o botão direito sobre o ramo no qual se deseja inserir o marcador e selecionar a opção **DEFINE TRACKER**. Pode-se definir um *tracker* novo ou selecionar um *tracker* existente para o qual se deseja atribuir um valor que terá efeito somente no ramo em questão.

- ✓ Acesso ao menu de definição de *tracker:*

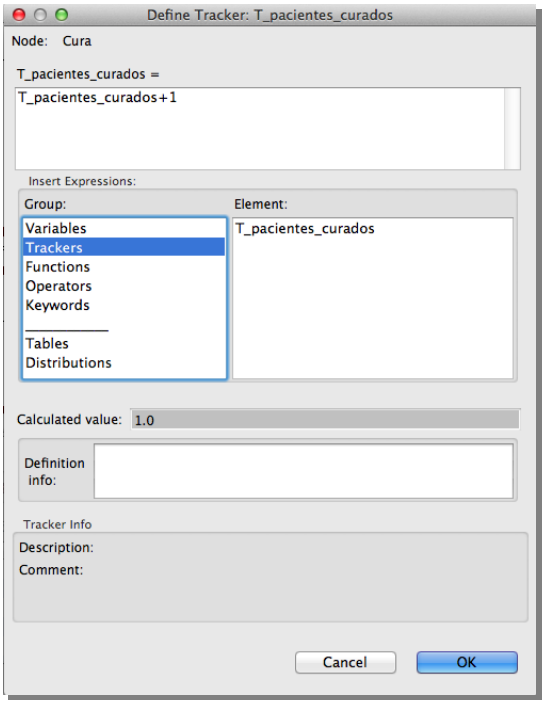


- ✓ Criando um novo *tracker* - atribuindo um nome:



All rights reserved.

✓ Atribuindo um valor ao *tracker*:



Etapa 5 - Programando as expressões lógicas nos ramos dos nodos lógicos

Agora, é preciso definir as expressões lógicas dos ramos que emergem dos nodos lógicos. A tabela 3 informa as expressões apropriadas. Note que é utilizada a função "Choose", cuja sintaxe funciona da seguinte forma: "Escolha (Variável indicadora do que escolher; opção 1; opção 2; opção 3...)". Em nosso modelo, a função *choose* é usada para que a probabilidade apropriada seja utilizada de acordo com o estádio da doença.

Condições lógicas e probabilidades de transição	
Ramo	**Expressão Lógica / Probabilidade de Transição**
Degenera para alto risco (L)	"T_pacientes_com_lesao_alto_risco=0 & Sorteio<p_lesao_baixo_para_alto_risco"
Degenera para neopla	"T_pacientes_com_lesao_alto_risco=1 & Sorteio<p_lesao_pre_alto_para_Neo_Inicial"

All rights reserved.

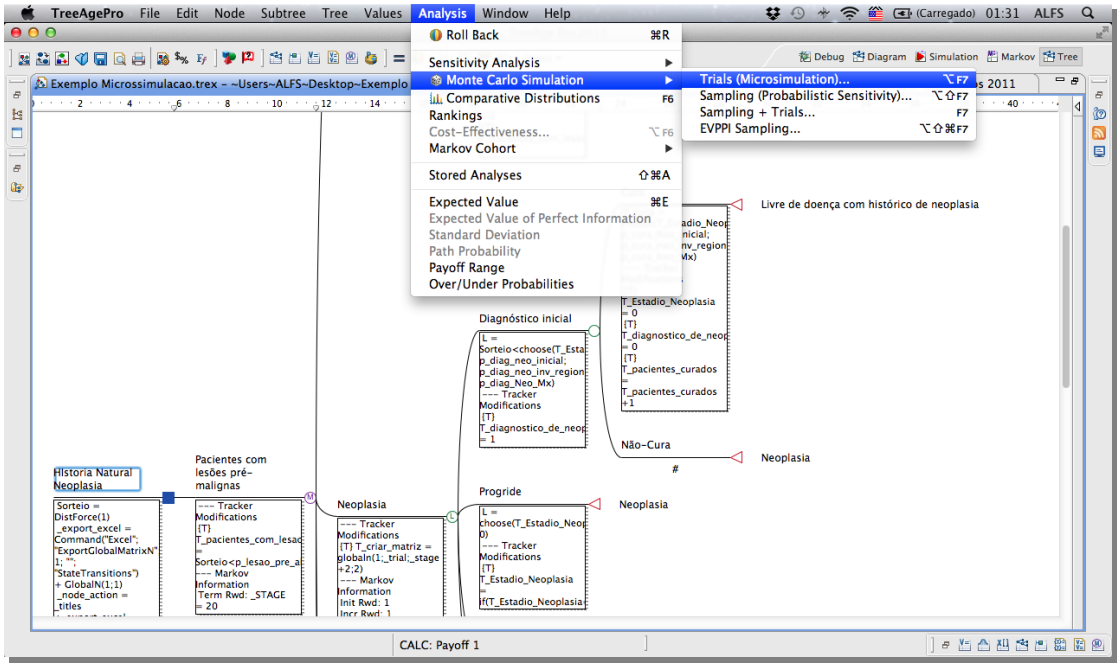
sia (L)	
Lesão Pre-malignа	#
Morte por neoplasia (L)	"Sorteio<choose(T_Estadio_Neoplasia; p_morte_neo_inicial;p_morte_neo_inv_regional;p_morte_Neo_Mx)"
Progride (L)	"choose(T_Estadio_Neoplasia;Sorteio<p_Neo_inicial_para_Invasao_regional;Sorteio<p_neo_invasao_regional_para_Mx;0)"
Diagnostico inicial (L)	"Sorteio<choose(T_Estadio_Neoplasia; p_diag_neo_inicial; p_diag_neo_inv_regional; p_diag_Neo_Mx)"
Estadio estável	#
Cura (P_cura)	"choose(T_Estadio_Neoplasia; p_cura_Neo_inicial; p_cura_neo_inv_regional; p_cura_Neo_Mx)"

Etapa final: rodar e interpretar a microssimulação.

Antes de rodar a microssimulação, certifique-se de clicar no ramo-raiz (nodo de decisão) e de modificar a condição de terminação do modelo para 20 ciclos (20 anos). Isso pode ser feito através do menu **WINDOWS>VIEWS>MARKOV INFO** e a condição de terminação deverá ser digitada no formado **_stage = 20**. A seguir, acesse o menu **ANALYSIS>MONTE CARLO SIMULATION>TRIALS** (figura a seguir).

All rights reserved.

✓ Iniciando a análise da microssimulação



Selecione o número de *trials* que será executado. Para esse exemplo, modifique para 10.000 *trials*. Nas microssimulações, cada *trial* corresponde a um paciente.

Embora seja tentador elevar o número de *trials* a fim de se obter maior estabilidade nos valores simulados, adverte-se que um número elevado de *trials* poderá levar muito tempo para ser executado, podendo chegar a horas de análise em modelos complexos.

Após executar a microssimulação, será apresentada uma tela de resultado sintetizado, informando a duração média de cada *trial* (isto é, o tempo médio de seguimento dos pacientes simulados), além da duração mínima e máxima. Veja imagem a seguir.

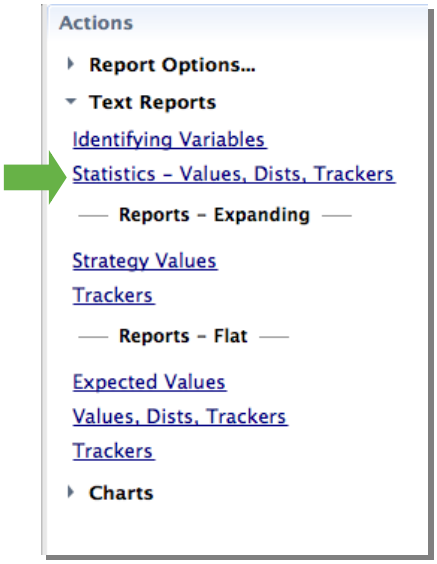
All rights reserved.

*Exemplo Microssimulacao.trex – ~Users~ALFS~D

Monte Carlo Statistics

Statistic	Pacientes com lesões pré-malignas
Mean	19.80
Std Deviation	1.43
Minimum	2.00
2.5%	19.00
10%	20.00
Median	20.00
90%	20.00
97.5%	20.00
Maximum	20.00
Sum (n*Mean)	0.00
Size (n)	10000.00
Variance	2.05
Variance/Size	0.00
SQRT[Variance/Size]	0.01

Entretanto, a microssimulação tem sua utilidade na possibilidade de se analisar os resultados de pacientes individuais, retendo-se a "memória" dos eventos ocorridos (evolução da doença, cura ou morte). Para acessar essas informações, expanda o menu de opções "Text reports", à direita da tela com a síntese dos resultados:



Selecione a opção **STATICS – VALUES, DISTS, TRACKERS** e será apresentada uma tela com informações de *trials* individuais (ou seja, paciente por paciente). Esses valores poderão ser exportados para o programa Excel (botão à direita com o "x" verde) para análise detalhada.

É possível obter resultado da microssimulação com informações de pacientes individuais, informando o estado de cada um deles ao final da simulação em relação aos *trackers* criados (ex.: curado, morto, estádio). Veja imagem seguinte.

All rights reserved.

Monte Carlo Simulation Report

ITERATION	STRATEGY_1	T_CRIAR_MATRIZ	T_DIAGNOSTICO_DE_NEOPLASIA	T_ESTADIO_NEOPLASIA	T_MORTE_POR_NEOPLASIA	T_PACIENTES_COM_
1	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
2	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
3	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
4	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
8	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
9	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
10	20.00	2.00	0.00	0.00	0.00	0.00
11	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
12	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
13	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
14	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
16	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
17	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
18	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
19	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
20	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
21	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
22	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
23	20.00	2.00	0.00	0.00	0.00	0.00
24	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
25	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
26	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
27	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
28	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
29	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
30	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
31	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
32	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
33	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
34	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
35	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
36	20.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

9. Modelos de simulação de eventos discretos (SED)

A simulação de eventos discretos é uma técnica de modelagem para a avaliação de sistemas complexos. Foi inicialmente concebida na década de 1960 para a análise de processos nas áreas de engenharia industrial e logística, como ferramenta para o aprimoramento de processos industriais e de negócios.

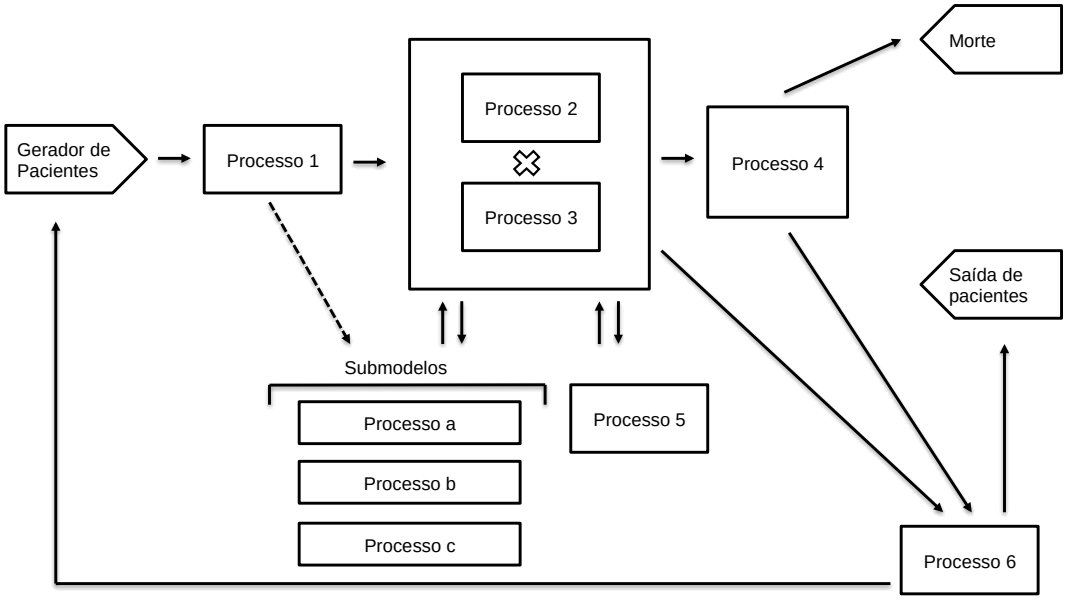
O termo "discreto" refere-se à forma como o tempo é contabilizado no modelo, que ocorre em intervalos definidos pela duração de um processo ou evento. Isso significa que o tempo simulado "salta" a intervalos de tempo mutuamente excludentes (discretos) entre um evento e outro.

Essencialmente, uma SED é um algoritmo de eventos ou processos e de suas probabilidades de ocorrência ao longo do tempo, bem como das consequências desses eventos para indivíduos e para o sistema simulado (observe na imagem colocada ao final deste texto). Nesse tipo de modelo, elementos individuais que

All rights reserved.

representam seres, objetos ou sinais de comunicação (entidades) percorrem as trilhas do fluxograma, podendo sofrer eventos (ou serem submetidos a processos) que consomem uma quantidade estimada de tempo (fixa ou variável, de acordo com uma distribuição estatística definida). Os eventos sofridos pelas entidades podem alterar características individualmente associadas a cada entidade (atributos), como características clínicas ou a probabilidade subsequente da ocorrência de novos eventos. Existe ainda a possibilidade de dependência e interação entre as entidades que circulam pelo modelo através da competição por um determinado recurso limitado, o que possibilita a contabilização do número de entidades em espera (fila), bem como do tempo decorrido nessa espera. Embora a flexibilidade da SED favoreça sua ampla aplicação nos estudos de modelagem de análise de decisão e custo-efetividade, o método apresenta desvantagens conhecidas. Em primeiro lugar, existe uma necessidade maior de dados que permitam uma reprodução fidedigna do sistema a ser simulado. Por exemplo, são necessárias estimativas da duração dos processos incluídos no modelo e os cálculos de probabilidade de ocorrência de eventos na unidade de tempo simulada (ex.: risco diário de evento). Outra desvantagem diz respeito à complexidade da programação requerida para a realização desse modelo. Há basicamente três opções de programas de computador para a realização desse tipo de estudo: as (1) linguagens de programação de uso geral (como C++, R e Fortran) apresentam as vantagens de maior flexibilidade, maior rapidez na execução e menor dependência de softwares específicos; no entanto requerem habilidades avançadas de programação de computadores, o que resulta em menor transparência quanto ao funcionamento do modelo; os (2) pacotes de programação matemática semiestruturados (como MATLAB) oferecem blocos de programação pré-estruturada, mas que requerem uso em combinações e programação adicional na representação dos elementos de uma SED; por fim, os softwares específicos para SED (como Arena) oferecem a vantagem de uma interface gráfica intuitiva e amigável, com blocos de programação pré-estruturados para representar especificamente os elementos usados nas SEDs, porém apresentam menor flexibilidade e menor velocidade de execução, dada a construção baseada nos módulos pré-programados e a possibilidade do uso de animação para ilustrar o comportamento das entidades no modelo.

All rights reserved.



All rights reserved.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

TreeAge Pro 2013 User's Manual. 2013 TreeAge Software, Inc. Disponível em: http://installers.treeagesoftware.com/treeagepro/TP2013/TreeAgePro-2013-Manual.pdf. Último acesso: 06 de maio de 2014

Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O´Brien B, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford University Press, Oxford 2005.

Modeling Approaches for HTA: A practical hands-on workshop. 2012, Oslo, Noruega. Disponível em http://smdm2012.com/news/. Último acesso em 06 de maio de 2014.

A Practical Hands-On Workshop Haji Ali Afzali H, Karnon J, Gray J. A critical review of model-based economic studies of depression: modelling techniques, model structure and data sources. Pharmacoeconomics 2012;30:461-82.

Hamrock E, Paige K, Parks J, Scheulen J, Levin S. Discrete event simulation for healthcare organizations: a tool for decision making. J Healthc Manag 2013;58:110-24; discussion 24-5.

Karnon J, Stahl J, Brennan A, et al. Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--4. Value Health 2012;15:821-7.

Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. Value Health 2012;15:812-20.

Detsky AS, Naglie G, Krahn MD, Naimark D, Redelmeier DA. Primer on medical decision analysis: Part 1--Getting started. Med Decis Making 1997;17:123-5.

Detsky AS, Naglie G, Krahn MD, Redelmeier DA, Naimark D. Primer on medical decision analysis: Part 2--Building a tree. Med Decis Making 1997;17:126-35.

Krahn MD, Naglie G, Naimark D, Redelmeier DA, Detsky AS. Primer on medical decision analysis: Part 4--Analyzing the model and interpreting the results. Med Decis Making 1997;17:142-51.

All rights reserved.

Naglie G, Krahn MD, Naimark D, Redelmeier DA, Detsky AS. Primer on medical decision analysis: Part 3--Estimating probabilities and utilities. Med Decis Making 1997;17:136-41.

Naimark D, Krahn MD, Naglie G, Redelmeier DA, Detsky AS. Primer on medical decision analysis: Part 5--Working with Markov processes. Med Decis Making 1997;17:152-9.

All rights reserved.