



Implementação de uma interface gráfica para Análise de Custo Efetividade no R

Isaiás V. Prestes
UFRGS em Porto Alegre

Suzi A. Camey
UFRGS em Porto Alegre

Abstract

A Análise de Custo-Efetividade (ACE) é uma técnica econômico-estatística que objetiva identificar, entre dois ou mais procedimentos, aquele que consegue obter o melhor resultado por unidade monetária aplicada. Essa técnica tem se mostrado de fundamental importância, principalmente em países onde existe uma carência de recursos financeiros disponíveis à saúde, porquanto possibilita que esses recursos sejam aplicados de forma mais adequada, ou seja, com a finalidade de promover a saúde. O pacote **ArvoRe** é uma implementação de ACE para o R, orientada a computar problemas que envolvam modelos de decisão simples e modelos de decisão com cadeias de Markov. O seu uso se dá exclusivamente por meio de uma Interface Gráfica para o Usuário (GUI) desenvolvida em Tcl/Tk. Essa interface gráfica simplifica a tarefa de criação da árvore de decisão e a sua manipulação. Neste artigo apresentaremos o pacote **ArvoRe**, a sua instalação e principais funcionalidades através de exemplos.

Keywords: statistical GUI, statistical software, CEA, Cost-effectiveness, Markov chain, Monte Carlo Simulation, R.

1. Motivação

A Análise de Custo-Efetividade (ACE) Briggs and Willan (2006) tem se mostrado, nos últimos anos, uma técnica econômico-estatística de fundamental importância, sobretudo em países onde existe uma carência de recursos financeiros disponíveis à saúde e que, portanto, precisam otimizar a aplicação desses recursos. Muitas pesquisas científicas conseguem, com o uso da ACE, comparar procedimentos clínicos, os quais têm a finalidade de melhorar a saúde e/ou prolongar a vida do paciente, com base em seus valores relativos. As informações obtidas a partir desses estudos permitem aos administradores aplicar recursos financeiros de forma mais eficiente.

Vista essa crescente utilização da ACE na área da saúde e a sua considerável importância

para pesquisadores da área médica, faz-se necessário o desenvolvimento de uma ferramenta livre e de código fonte aberto capaz de solucionar problemas de ACE. O **R Development Core Team** (2008) apareceu como o ambiente ideal para o desenvolvimento do **ArvoRe** por possibilitar a criação de uma interface gráfica para o usuário (GUI) via pacote **tcltk** Dalggaard (2001, 2002). Além disso, a integração com a Tcl/Tk foi de grande importância por esta linguagem estar disponível para várias plataformas (Windows, Linux, Mac e Unix), bem como o ambiente de desenvolvimento estatístico R. Naturalmente que também foi de fundamental valia o R ser um programa livre, amparado pela *GNU General Public License Version 2* (vide <http://www.R-project.org/licenses/>), e contar com diversos contribuidores em torno do globo - o que permite uma alta velocidade de atualização e correção de código. Até o presente momento, não se encontra disponível para download na Internet um programa de computador que realize os cálculos necessários para a ACE e que apresente uma interface homem-máquina simples, seja livre, gratuito e de código fonte aberto.

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

2. A Análise de Custo-Efetividade

A Análise de Custo-Efetividade (ACE) é uma técnica econômico-estatística que objetiva identificar, entre dois ou mais procedimentos, aquele que consegue obter o melhor resultado por unidade monetária aplicada. Daqui em diante descreveremos o método supondo que queremos comparar um tratamento alternativo (A) com o tratamento padrão (P).

Uma busca por ACE nos principais periódicos internacionais sobre tomada de decisão revela o crescente desenvolvimento da técnica. O periódico *Medical Decision Making* é o mais importante deles na área médica. Nos últimos 10 anos surgiram, por exemplo, intervalos de confiança para os parâmetros, métodos para o cálculo de tamanho de amostra, cálculo de poder para testes de hipóteses, estimadores dos parâmetros da ACE com dados censurados, aplicação de métodos de simulação MCMC e foco bayesiano para estimação de parâmetros Briggs and Willan (2006). Em verdade, a ACE parece ter encontrado seu lar na área da saúde. Hoje há, em vários países, trabalhos publicados nos mais diversos segmentos da área da saúde que lançaram mão dessa técnica. Como exemplo podemos citar: utilização de stents na cardiologia Polanczyk, Wainstein, and Ribeiro (2007), métodos de vasectomia Seamans and Harner-Jay (2007) e benefícios resultantes do ato de parar de fumar Hurley and Matthews (2007).

Na área da saúde, definidos os recursos utilizados nos tratamentos A e P e o número de resultados clínicos positivos obtidos como consequência de cada um desses tratamentos, o objetivo dessa técnica é encontrar o tratamento que possibilita obter o maior número de unidades de bons resultados clínicos para cada unidade monetária investida. A busca pelo melhor tratamento se dá por meio da comparação de seus valores relativos, isto é, razões

que expressam o custo adicional necessário para atingir uma unidade de resultado clínico positivo. Essa razão pode ser a razão média de custo-efetividade (*Cost-effectiveness ratio* - CER), a razão adicional de custo-efetividade (*Incremental Cost-effectiveness ratio* - ICER), a rede de benefícios (*Net Benefit* - NB) ou o incremento da rede de benefícios (*Incremental Net Benefit* - INB). Neste trabalho será dado destaque apenas a ICER e INB, por ser a primeira a razão mais difundida na área da saúde e a segunda por apresentar melhores propriedades matemáticas e de interpretação.

Existem outros tipos de análise econômica, como por exemplo: Minimização de Custo, Custo-utilidade, Custo-benefício, etc. A ACE é melhor por ser ajustada por qualidade de vida.

Vamos agora definir os parâmetros de interesse e seus respectivos estimadores para os casos em que os dados não apresentam observações faltantes (*censored data*).

2.1. Custo

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

$$\nu_j, j = \{A, P\} \quad (1)$$

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

$$\hat{\nu}_j = \frac{1}{n_j} \sum_{i=1}^{n_j} C_{ji} \quad (2)$$

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

$$\Delta_c = \nu_A - \nu_P \quad (3)$$

e estimada por

$$\hat{\Delta}_c = \hat{\nu}_A - \hat{\nu}_P = \frac{1}{n_A} \sum_{i=1}^{n_A} C_{Ai} - \frac{1}{n_P} \sum_{i=1}^{n_P} C_{Pi} \quad (4)$$

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

$$\hat{V}(\hat{\Delta}_c) = \hat{V}(\hat{\nu}_A) + \hat{V}(\hat{\nu}_P) = \frac{1}{n_A(n_A-1)} \sum_{i=1}^{n_A} (C_{Ai} - \hat{\nu}_A)^2 + \frac{1}{n_P(n_P-1)} \sum_{i=1}^{n_P} (C_{Pi} - \hat{\nu}_P)^2 \quad (5)$$

A medida de efetividade em uma ACE está associada a um evento clínico vivido pelo paciente, o qual geralmente é a morte e que utilizaremos sem perda de generalidade. Costuma-se utilizar três tipos de medida de efetividade em uma ACE, a saber, 1) probabilidade de sobrevivência

no intervalo de tempo observado, 2) tempo médio de sobrevivência neste intervalo e 3) o tempo médio de sobrevivência ajustado para qualidade de vida (*Quality Adjusted Life Years* - QALYs), também conhecida como ganho em anos de vida ajustados para qualidade de vida. A seguir são explicitadas as medidas de efetividade utilizadas na ACE.

2.2. Efetividade baseada na probabilidade de sobrevivência

Seja $S_A(t) = \Pr(D_{Ai} \geq t)$, $t < \tau$ onde D_{Ai} é o tempo até a ocorrência do óbito no i -ésimo paciente submetido ao procedimento A e τ é o período de tempo de avaliação da coorte. Logo, $S_A(t)$ é a função de sobrevivência para os pacientes do procedimento A e é usada como medida de efetividade, podendo ser denotada por π_A . Seja $\delta_{ji} = 1$ se o ji -ésimo paciente sobreviveu no intervalo de tempo de interesse e zero em caso contrário. A diferença de efetividade entre dois procedimentos [Briggs and Willan \(2006\)](#) é o parâmetro de interesse associado à efetividade, a qual é denotado por Δ_e e definida por

$$\Delta_e = S_A - S_P = \pi_A - \pi_P \quad (6)$$

Essa diferença é estimada por

$$\hat{\Delta}_e = \hat{\pi}_A - \hat{\pi}_P = \frac{1}{n_A} \sum_{i=1}^{n_A} \iota_{Ai} - \frac{1}{n_P} \sum_{i=1}^{n_P} \iota_{Pi} \quad (7)$$

Onde $\iota_{ji} = 1$ se o i -ésimo paciente do j -ésimo procedimento sobreviveu no intervalo de tempo de interesse e zero em caso contrário. A variância de $\hat{\Delta}_e$, supostos independentes os procedimentos, é estimada por

$$\hat{V}(\hat{\Delta}_e) = \hat{V}(\hat{\pi}_A) + \hat{V}(\hat{\pi}_P) = \frac{\hat{\pi}_A(1-\hat{\pi}_A)}{n_A} + \frac{\hat{\pi}_P(1-\hat{\pi}_P)}{n_P} \quad (8)$$

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

$$C\hat{o}v(\hat{\Delta}_e, \hat{\Delta}_c) = C\hat{o}v(\hat{\pi}_A, \hat{\nu}_A) + C\hat{o}v(\hat{\pi}_P, \hat{\nu}_P) = \left[\frac{\left(\sum_{i=1}^{n_A} \delta_{Ai} C_{Ai} \right) - n_A \hat{\pi}_A \hat{\nu}_A}{n_A(n_A-1)} \right] + \left[\frac{\left(\sum_{i=1}^{n_P} \delta_{Pi} C_{Pi} \right) - n_P \hat{\pi}_P \hat{\nu}_P}{n_P(n_P-1)} \right] \quad (9)$$

2.3. Efetividade baseada no tempo médio de sobrevivência

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

$$X_{ji} = \min(D_{ji}, \tau) \quad (10)$$

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

$$\hat{\mu}_j = \frac{1}{n_j} \sum_{i=1}^{n_j} X_{ji} \quad (11)$$

Assim a diferença de efetividade entre dois tratamentos é estimada por

$$\hat{\Delta}_e = \hat{\mu}_A - \hat{\mu}_P = \frac{1}{n_A} \sum_{i=1}^{n_A} X_{Ai} - \frac{1}{n_P} \sum_{i=1}^{n_P} X_{Pi} \quad (12)$$

e o estimador para a variância de $\hat{\Delta}_e$, supostos independentes os procedimentos, é

$$\begin{aligned} \hat{V}(\hat{\Delta}_e) &= \hat{V}(\hat{\mu}_A) + \hat{V}(\hat{\mu}_P) = \\ &= \frac{1}{n_A(n_A-1)} \sum_{i=1}^{n_A} (X_{Ai} - \hat{\mu}_A)^2 + \frac{1}{n_P(n_P-1)} \sum_{i=1}^{n_P} (X_{Pi} - \hat{\mu}_P)^2 \end{aligned} \quad (13)$$

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

$$\begin{aligned} C\hat{o}v(\hat{\Delta}_e, \hat{\Delta}_c) &= C\hat{o}v(\hat{\mu}_A, \hat{\nu}_A) + C\hat{o}v(\hat{\mu}_P, \hat{\nu}_P) = \\ &= \frac{\sum_{i=1}^{n_A} (X_{Ai} - \hat{\mu}_A)(C_{Ai} - \hat{\nu}_A)}{n_A(n_A-1)} + \frac{\sum_{i=1}^{n_P} (X_{Pi} - \hat{\mu}_P)(C_{Pi} - \hat{\nu}_P)}{n_P(n_P-1)} \end{aligned} \quad (14)$$

2.4. Efetividade baseada no tempo médio de sobrevivência ajustado para qualidade de vida

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

A QoL é avaliada nos paciente em vários instantes do período de tempo de interesse. Considere m_{ji} medidas de QoL, $Q_{ij1}, Q_{ij2}, \dots, Q_{ijm_{ji}}$, do i -ésimo paciente submetido ao j -ésimo tratamento nos tempos $0 \leq t_{j1} < t_{j2} < \dots < t_{jm_{ji}} \leq \tau$. A QALY (q_{ji}) do i -ésimo paciente submetido ao j -ésimo procedimento é dada por

$$q_{ji} = \int_0^{X_{ji}} Q_{ji}(t) dt \quad (15)$$

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

$$Q_{ji}(t) = \begin{cases} Q_{ji1}, & 0 \leq t < t_{j1} \\ Q_{jih}, & t_{jih} \leq t < t_{ji,h+1} \\ Q_{jim_{ji}}, & t_{jim_{ji}} \leq t < X_{ji} \\ 0, & t \geq X_{ji} \end{cases} \quad (16)$$

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

$$\hat{\Delta}_e = \hat{\varphi}_A - \hat{\varphi}_P = \frac{1}{n_A} \sum_{i=1}^{n_A} q_{Ai} - \frac{1}{n_P} \sum_{i=1}^{n_P} q_{Pi} \quad (17)$$

e a variância de $\hat{\Delta}_e$, supondo-se independentes os procedimentos, é estimada por

$$\begin{aligned} \text{Var}(\hat{\Delta}_e) &= \hat{V}(\hat{\varphi}_A) + \hat{V}(\hat{\varphi}_P) = \\ &= \frac{1}{n_A(n_A-1)} \sum_{i=1}^{n_A} (q_{Ai} - \hat{\varphi}_A)^2 + \frac{1}{n_P(n_P-1)} \sum_{i=1}^{n_P} (q_{Pi} - \hat{\varphi}_P)^2 \end{aligned} \quad (18)$$

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

$$\begin{aligned} \text{Cov}(\hat{\Delta}_e, \hat{\Delta}_c) &= \text{Cov}(\hat{\varphi}_A, \hat{\nu}_A) + \text{Cov}(\hat{\varphi}_P, \hat{\nu}_P) = \\ &= \frac{\sum_{i=1}^{n_A} (q_{Ai} - \hat{\varphi}_A)(C_{Ai} - \hat{\nu}_A)}{n_A(n_A-1)} + \frac{\sum_{i=1}^{n_P} (q_{Pi} - \hat{\varphi}_P)(C_{Pi} - \hat{\nu}_P)}{n_P(n_P-1)} \end{aligned} \quad (19)$$

2.5. A razão adicional de custo-efetividade

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

O ato de decidir qual é o melhor procedimento está fundamentalmente ligado ao quanto se está disposto a pagar a mais para se intervir em um problema. Essa disposição a pagar para se obter uma unidade adicional de efetividade se adotado o procedimento alternativo é chamada de WTP (*willingness-to-pay*) e representada por λ . Na representação gráfica do Custo-Efetividade, o WTP é representado por uma linha limítrofe que facilita a visualização de quais procedimentos são ou não custo-efetivos.

A ICER é estimada por \hat{R} , um estimador consistente e viciado, definido por:

$$\hat{R} = \frac{\hat{\Delta}_c}{\hat{\Delta}_e} \quad (20)$$

Um dos problemas da construção de intervalos de confiança para a ICER é que a $\hat{\Delta}_e$ pode assumir valor nulo. Isso implica que \hat{R} é indefinido para este caso. O intervalo de confiança

para a ICER considera a variância de estimada via expansão de séries de Taylor, a qual é dada por

$$\hat{V}(\hat{R}) = \hat{R}^2 \left(\frac{\hat{V}(\hat{\Delta}_e)}{\hat{\Delta}_e} + \frac{\hat{V}(\hat{\Delta}_c)}{\hat{\Delta}_c} - \frac{2C\hat{ov}(\hat{\Delta}_e, \hat{\Delta}_c)}{\hat{\Delta}_e\hat{\Delta}_c} \right) \quad (21)$$

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

$$\hat{R} \pm z_{1-\alpha} \sqrt{\hat{V}(\hat{R})} \quad (22)$$

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

A precisão dessa aproximação da variância, usando-se expansão de séries de Taylor, é comprometida em casos de amostras pequenas, ou quando $\hat{\Delta}_e / \sqrt{\hat{V}(\hat{\Delta}_e)}$ ou $\hat{\Delta}_c / \sqrt{\hat{V}(\hat{\Delta}_c)}$ são menores que 0,1. Uma alternativa é o uso do intervalo de confiança baseado no teorema de Fieller [Briggs and Willan \(2006\)](#), entretanto é suposto neste caso que $\hat{\Delta}_e$ e $\hat{\Delta}_c$ são não viesados e normalmente distribuídos. Os limites para esse intervalo de $(1 - 2\alpha)\%$ de confiança para a ICER são dados por

$$\hat{R} \left[\frac{\left(1 - cz_{1-\alpha}^2 \pm z_{1-\alpha} \sqrt{a + b - 2c - z_{1-\alpha}^2(ab - c^2)}\right)}{(1 - az_{1-\alpha}^2)} \right] \quad (23)$$

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

2.6. Incremento da rede de benefícios (INB)

O incremento da rede de benefícios [Briggs and Willan \(2006\)](#) é, por definição, a diferença entre o valor médio adicional gasto ($\Delta_e\lambda$) e o custo médio adicional (Δ_c). Noutras palavras, é a diferença entre o quanto se deseja pagar a mais pelo incremento na efetividade e o incremento no custo se adotado o procedimento alternativo. Os problemas relatados sobre a inferência estatística para a ICER fazem muitos pesquisadores utilizar o INB, pois conhecemos um estimador não viciado para o INB se os estimadores para a variação da efetividade e para a variação do custo entre tratamentos também forem não viciados.

O estimador não viciado para o INB é definido por

$$\hat{b}_\lambda = \hat{\Delta}_e\lambda - \hat{\Delta}_c \quad (24)$$

e a sua variância é dada por

$$\hat{V}(\hat{b}_\lambda) = \lambda^2\hat{V}(\hat{\Delta}_e) + \hat{V}(\hat{\Delta}_c) - 2\lambda C\hat{ov}(\hat{\Delta}_e, \hat{\Delta}_c) \quad (25)$$

A testagem de hipóteses para o INB envolve as seguintes hipóteses: a hipótese nula $H_0 : \Delta_e\lambda - \Delta_c \leq 0$ e a hipótese alternativa $H_1 : \Delta_e\lambda - \Delta_c > 0$. Rejeita-se a hipótese nula se a estatística de teste $\hat{b}_\lambda / \sqrt{\hat{V}(\hat{b}_\lambda)}$ exceder o ponto crítico de uma normal padrão $z_{\alpha-1}$ ao nível

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

$$\hat{b}_\lambda \pm z_{(1-\alpha)} \sqrt{\hat{V}(\hat{b}_\lambda)} \quad (26)$$

Falaremos agora sobre modelos de árvore de decisão utilizados na ACE e os benefícios trazidos pelos modelos de Markov.

2.7. A Árvore de Decisão Simples e os Modelos de Markov

Os problemas de ACE costumam ser resolvidos com o auxílio de modelos de árvores de decisão. Os possíveis desfechos e eventos dos procedimentos comparados na ACE são representados pelos nodos de uma árvore de decisão. Como exemplificam [Sonnenberg and Beck \(1993\)](#), um problema médico envolvendo cirurgia apresenta eventos como complicações cirúrgicas, morte do paciente, e diversos desfechos próprios de um tratamento cirúrgico. Cabe ao pesquisador atribuir valores de probabilidades, custos e efetividades aos nodos da árvore de decisão que modela o problema.

Um modelo de árvore de decisão simples, como descrito acima, apresenta uma séria limitação para o pesquisador: não soluciona problemas de ACE em que o risco de um dado evento muda ao longo do tempo. A modelagem desse tipo de problema se torna possível com o uso de um modelo de Markov. Os estados de Markov, no caso de um problema médico, representam possíveis estados de saúde do paciente. Os eventos associados a cada um desses estados de saúde são representados por uma árvore simples associada a cada estado de Markov. Uma grande vantagem desse tipo de modelagem é a simulação de uma coorte hipotética de pacientes. O paciente inicia a simulação em um dos estados de saúde e percorre a árvore associada até um desfecho desta. Cada desfecho da árvore associada conduz esse paciente a um dos estados de saúde e o processo recomeça. A transição do paciente de um estado de saúde para outro (ou ao mesmo) acontece apenas uma vez em uma unidade de tempo estabelecida - semana, mês, ano, etc. Chama-se ciclo ou estágio (*stage*) essa unidade de tempo. Dessa forma o horizonte de tempo da análise é medido em ciclos e, por razões práticas, finito.

Apresentada a ACE ao leitor, trataremos agora do pacote **ArvoRe**, mostrando suas principais características e exemplos de ACE solucionados com o seu uso.

3. Apresentação do ArvoRe

O pacote **ArvoRe** é uma implementação de ACE para o R orientada a computar problemas que envolvam modelos de decisão simples e modelos de cadeias de Markov. O seu uso se dá exclusivamente por meio de uma interface gráfica para o usuário (GUI) desenvolvida em Tcl/Tk. Essa interface gráfica simplifica a tarefa de criação da árvore de decisão e a sua manipulação, como por exemplo, adição de nodos, definição de valores de probabilidade, configuração de tipo de nodo, etc.

Os gráficos, tabelas e estatísticas de resumo mais importantes para a realização de uma ACE estão disponíveis por meio de janelas, as quais os concentram em um único local. Pode-se exportar gráficos para arquivos de imagem nos formatos PNG, JPG e BMP. Algumas tabelas com resumo estatístico de um problema de ACE executado nesse pacote podem ser

exportadas para arquivos no formato CSV (*comma separated values*) ou TXT (*text plain*). Outra implementação importante do **ArvoRe** é a solução de problemas de ACE que envolvem cadeias de Markov. Esses problemas são resolvidos por meio de simulação Monte Carlo de primeira ordem. Um modelo criado para um problema de Custo-Efetividade no **ArvoRe** pode ser salvo em um arquivo com extensão ARV. Os principais ajustes feitos pelo usuário no programa - como tipo de árvore a se exibir, definições do que deve ser exibido - também são conservados nesse arquivo de extensão ARV.

3.1. Instalação

O download do pacote **ArvoRe** pode ser feito através do endereço <http://www.mat.ufrgs.br/~camey/ArvoRe> e futuramente em <http://www.R-project.org> no *Comprehensive R Archive Network*, CRAN. Caso o usuário opte por baixar o pacote **ArvoRe** em formato ZIP (binário para plataforma Windows) na página de internet citada acima, sua instalação deve ser feita seguindo o este procedimento: com o R aberto, clicar em “Pacotes” no menu da janela principal da R-GUI; escolher o subitem “Instalar pacote(s) a partir de zip locais...” e então informar onde está o arquivo baixado.

O **ArvoRe** requer a instalação de uma versão mais completa da linguagem Tcl/Tk do que aquela que acompanha o R originalmente. Muitas funcionalidades do Tk utilizados para a simplificação de tarefas e apresentação de resultados não acompanham o pacote **tcltk** utilizado pelo R. Essas funcionalidades, a saber *BWidget*, *Img* e *TkTable*, são extensões para a Tk. Para a plataforma Windows, recomenda-se o uso e a devida configuração do Tcl/Tk versão 8.4 distribuída gratuitamente pela ActiveState (em <http://www.activestate.com>), chamada ActiveTcl 8.4.

Considerando-se que a versão do Tcl/Tk sugerido acima já esteja instalada no sistema e o seu caminho de instalação seja, por exemplo, “c:\tcl”, faz-se necessária a definição de algumas variáveis de ambiente. Essas variáveis de ambiente indicam ao R que o Tcl/Tk a ser usado é esta que apresenta as extensões necessárias para correta execução do **ArvoRe**. Em caso contrário, muitos erros aparecerão ao longo da execução do **ArvoRe**.

Na plataforma Windows, a definição de uma variável de sistema pode ser feita ao se seguir estes passos: 1) acessar o botão do menu “Iniciar”, 2) selecionar “Painel de Controle”, 3) clicar sobre o ícone “Sistema”, 4) escolher a aba “Avançado” e então clicar sobre o botão intitulado “Variáveis de Ambiente”. As variáveis de ambiente a serem criadas são a `TCL_LIBRARY`, com o valor “c:\tcl\lib\tcl8.4”; a `MY_TCLTK`, com o valor “Yes”; e a `TK_LIBRARY` com o valor “c:\tcl\lib”. Um tutorial muito claro de como se proceder para a configuração e uso do Tcl/Tk (ActiveTcl) com o R, na plataforma Windows, pode ser encontrado na página R TclTk Examples de James Wettenhall, em <http://bioinf.wehi.edu.au/~wettenhall/RTclTkExamples>. Outra ajuda muito útil para quem enfrenta problemas com o Tcl/Tk é a R for Windows FAQ de B. D. Ripley e D. J. Murdoch, em <http://www.stats.ox.ac.uk/pub/R/rw-FAQ.html> - esta documentação acompanha o R distribuído para plataforma Windows.

Além dos requisitos supracitados, para se executar o **ArvoRe**, é necessário o R em versão 2.6.2 e que os pacotes **abind**, **grid**, **gplots** e **tcltk** se encontrem instalados no sistema. A instalação desses pacotes pode ser feita ao se clicar em “Pacotes” no menu da janela principal da R-GUI e então ao se selecionar o subitem “Instalar pacote(s)...”. Esse procedimento de instalação requer acesso à Internet para que seja feito o download dos arquivos. Uma alternativa para instalação dessas dependências, útil quando o computador em que se deseja instalar o **ArvoRe**

não tem acesso à Internet, é realizar o download dos pacotes em formato ZIP no site do CRAN. As versões posteriores do R, como a 2.7, não são compatíveis com o **ArvoRe**, pois a Tcl/Tk utilizada por elas é a 8.5.

Após completar esses passos de instalação, o **ArvoRe** pode ser carregado com o comando

```
> library(ArvoRe)
> arvore( )
```

Se os requisitos estão atendidos, aparecerá a tela de apresentação do programa (*splashscreen*) e, a seguir, a tela principal para a montagem da árvore de decisão (figura 3.1).

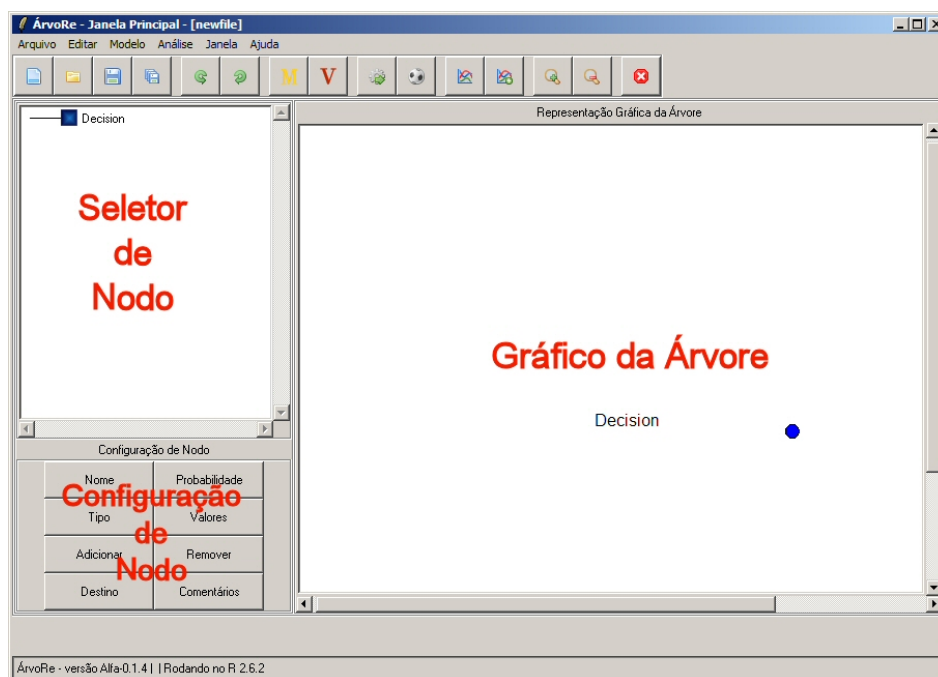


Figure 1: Janela principal do ArvoRe apresentando as sub-janelas Gráfico da árvore, Seletor de Nodos e botões Configuração de Nodo.

Os principais elementos para a criação da árvore de decisão são o conjunto de botões *Configuração de Nodo* e as sub-janelas *Gráfico da Árvore* e *Seletor de Nodos*.

A sub-janela Gráfico da Árvore possibilita a visualização da árvore de decisão e suas diversas características. Por exemplo, tipo, custo, efetividade e probabilidade associados ao nodo, e anotações feitas pelo usuário para ele. A exibição em gráfico de uma árvore de decisão grande pode não apresentar um bom aspecto. Esse problema é facilmente solucionado ao se realizar ajustes de zoom e de tamanho de fonte para o texto no menu “Editar”, “Configurações”.

O Seletor de Nodo é o local onde se seleciona o nodo a ser editado ou para o qual se deseja realizar alguma tarefa. Esse seletor é uma representação hierárquica da árvore de decisão, o qual serve para que o usuário selecione o nodo que será editado ou removido. Ademais, exhibe o nome e o tipo de cada nodo. Os nodos que compõem a árvore de decisão podem ser de um dos seguintes tipos:

- Decisão : representa um problema de decisão, o que faz com que os nodos filhos sejam interpretados como procedimentos (alternativas) a serem comparados.
- Markov : indica que os nodos filhos fazem parte de um modelo de Markov. Os nodos filhos de um nodo do tipo markov são estados da cadeia de Markov e a ramificação desses a árvore associada.
- Chance : consiste em um nodo intermediário da árvore de decisão. Representa um procedimento se é filho de um nodo do tipo decisão; um estado da cadeia de Markov se é filho de um nodo do tipo Markov.
- Terminal : nodo final de uma ramificação.



Figure 2: Representação gráfica dos tipos de nodos.

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

- Adicionar : criação de um novo nodo da árvore de decisão e definição de seu nome, probabilidade e valores de custo e/ou efetividade.
- Remover : remove um nodo previamente selecionado no Seletor de Nodo com toda sua sub-árvore.
- Nome : definição de um nome para o nodo.
- Tipo : configuração do tipo do nodo (Decisão, Chance, Markov ou Terminal).
- Probabilidade : atribuição da probabilidade de ocorrência do nodo.
- Valores : determinação dos valores de custo e/ou efetividade a um nodo.
- Comentários : adicionar comentário sobre o nodo.
- Destino : definição do estado da cadeia de Markov que é destino do nodo Terminal selecionado.

Além desses principais elementos para a criação da árvore de decisão, existem no **ArvoRe** os menus da parte superior da janela principal e o conjunto de botões superior. Através deles o usuário pode acessar funções secundárias. Segue uma descrição desses menus e botões:

- Arquivo - itens de menu para que se possa criar uma nova árvore de decisão; abrir ou salvar um trabalho em arquivo de extensão ARV; exportar o gráfico da árvore de decisão nos formatos PNG, BMP e JPG (este com nível de compactação a se escolher) ou sair do ArvoRe.
- Editar - subitens de menu com as funções de adicionar, remover nodos (com sub-árvore); desfazer ou refazer uma ação do usuário; e alterar configurações do programa.
- Modelo - neste menu é possível definir rapidamente se o trabalho envolve um modelo de decisão simples ou de custo-efetividade.
- Análise - contém subitens de menu onde se pode ter acesso a ferramentas para ACE (gráficos e tabelas), visualizar uma tabela resumo da árvore de decisão e realizar a verificação das probabilidades associadas aos nodos.
- Janela - apresenta subitens para configuração de zoom para o gráfico da árvore de decisão.
- Ajuda - itens de menu que permitem acesso à documentação HTML do R e a informações sobre o ArvoRe.

O conjunto de botões superior fornece o acesso a algumas funções já existentes no menu superior e algumas novas. Segue abaixo uma descrição de cada botão existente neste conjunto:


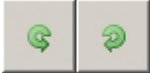



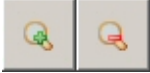

	Nova árvore de decisão, abrir ou salvar um trabalho em arquivo de extensão ARV.
	Desfazer ou refazer uma ação do usuário.
	Definição de propriedades para nodos representando um estado da cadeia de Markov (custo e efetividade iniciais, adicionais e finais).
	Simulação da árvore de decisão.
	Roll-Back: exibe uma tabela com o valor esperado de cada nodo da árvore de decisão.
	Aumento e diminuição de zoom para o gráfico da árvore de decisão.
	Encerrar a execução do programa.

Table 1: Descrição dos botões superiores

3.2. Um exemplo de Custo-Efetividade

Considere-se a solução do problema básico e hipotético de Custo-Efetividade apresentado na figura 3 e tabela 2 usando o **ArvoRe**. Deve-se comparar dois tratamentos (Tratamento A e B), onde o desfecho possível para ambos é a sobrevivência do paciente ou sua morte.

Parâmetros	Tratamento A	Tratamento B
Probabilidade de escolha do tratamento	0,5	0,5
Probabilidade de morte inicial	0,25	0,12
Anos de vida salvos ajustados para qualidade de vida (QALYs)	15,5 anos	12,7 anos
Custo inicial do tratamento	R\$ 58,90	R\$ 46,50
Custo adicional para pacientes sobreviventes	R\$ 240,00	R\$ 273,30

Table 2: Dados do problema básico e hipotético de Custo-Efetividade.

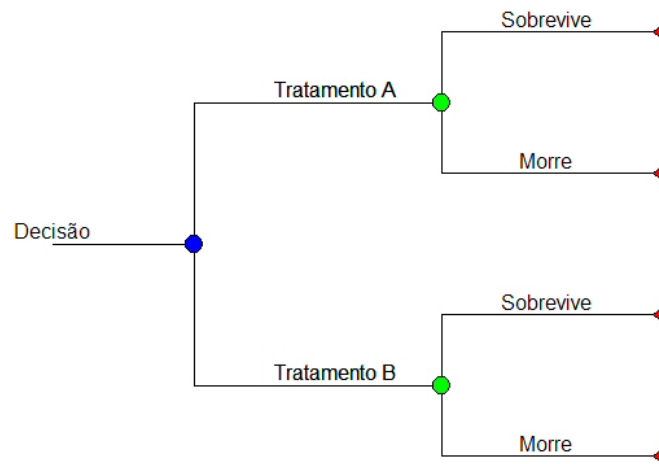


Figure 3: Problema hipotético de decisão entre dois tratamentos.

O programa inicia exibindo apenas o nó “Decision” na sub-janela Gráfico da Árvore. Faz-se necessário selecionar o nó “Decision” no Seletor de Nódo para se adicionar os nodos dos tratamentos à árvore de decisão. Uma vez selecionado esse nódo, clica-se no botão “Adicionar” em Configuração de Nódo. A janela que se abrirá contém um campo para que seja informado o nome do novo nódo, probabilidade de ocorrência e seus valores de custo e efetividade (figura 4). Seguindo-se esse procedimento para incluir na árvore de decisão todos os nodos envolvidos pelo problema (vide figura 3), deve-se ajustar os tipos dos nodos nos finais de cada ramificação para Terminal. A mudança do tipo de um nódo pode ser feita ao se clicar no botão “Tipo” -

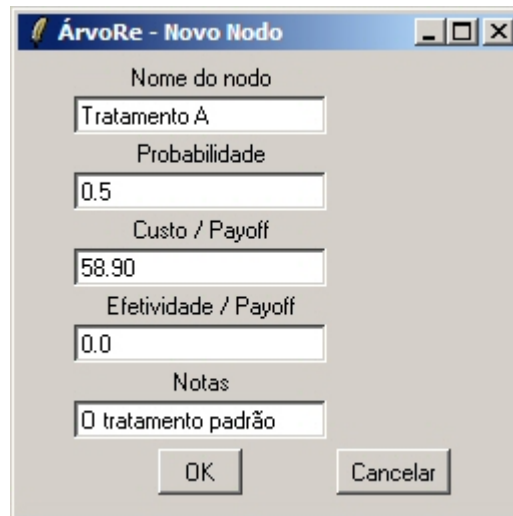


Figure 4: Janela para adição de um novo nodo a árvore de decisão.

tendo previamente se selecionado um nodo em Seletor de Nodo (figura 5).

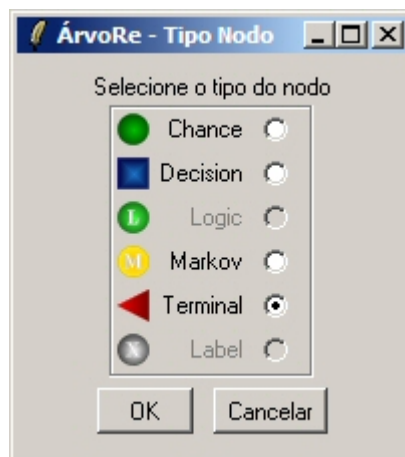


Figure 5: Janela para configuração do tipo de um nodo a árvore de decisão.

Os valores de custo e de efetividade apropriados para cada nodo são exibidos na tabela 2. Realiza-se a definição desses valores para um nodo via botão “Valores” em Configuração de Nodo. Define-se para o nodo “Tratamento A” o custo de R\$58,90 e efetividade zero, para o nodo “Sobrevive” o custo de R\$240,00 e efetividade 15,5 anos (figura 6). O nodo “Morre” recebe valor zero para custo e efetividade. O **ArvoRe** permite que valores sejam definidos para nodos intermediários e não apenas para nodos terminais. Dessa forma, um paciente com desfecho “Sobrevive” custa $R\$240,00 + R\$58,90 = R\$ 298,90$.

Se o objetivo é computar um problema de decisão envolvendo Custo-Efetividade, deve-se ajustar o método de cálculo do programa para “Custo-Efetividade” acessando-se o menu “Editar”, “Configurações”. Quando o método do problema estiver ajustado para “decisão simples”, campo “Efetividade / Payoff” aparecerá desativado para modificação de valor.

A probabilidade associada a um nodo é definida ao se clicar no botão “Probabilidade” em

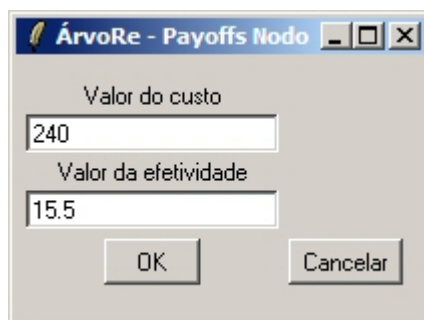


Figure 6: Janela para o ajuste de valores para um nodo da árvore de decisão.

Configuração de Nodo (figura 7). Após o ajuste dos valores de probabilidade para os nodos da árvore de decisão, pode-se fazer uma verificação desses valores: no menu “Análise” selecionar “Verificar probabilidades”.

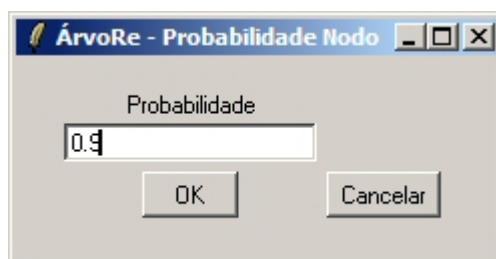


Figure 7: Janela para definição da probabilidade de ocorrência de um nodo.

Geralmente é importante adicionar ao trabalho uma descrição mais elaborada de um nodo para que outras pessoas compreendam o que ele significa, ou até mesmo sirva como lembrete para o usuário. Isso pode ser feito através do botão “Comentários” em Configuração de Nodo (figura 8).

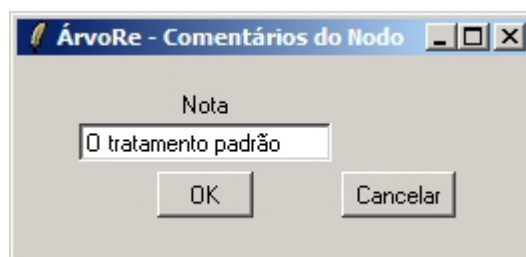


Figure 8: Janela para criação de um comentário sobre um nodo.

A tarefa de criar a árvore de decisão está quase concluída - falta apenas modificar o nome do nodo “Decision”. Seu novo nome é “Decisão” e este ajuste se faz utilizando o botão “Nome”, o qual apenas modifica o nome de um nodo (figura 9).

A árvore de decisão completa para o problema de Custo-Efetividade é mostrada na figura 10. Um resumo da árvore de decisão pode ser visto ao se acessar o menu “Análise” e “Resumo da árvore”. A figura 11 mostra a tabela que fornece informações sobre cada nodo existente (janela

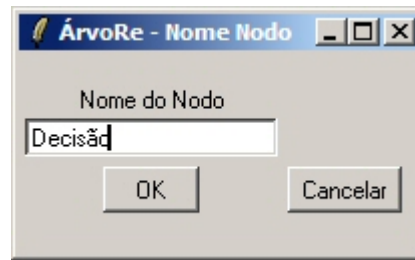


Figure 9: Janela para modificação do nome de um nodo.

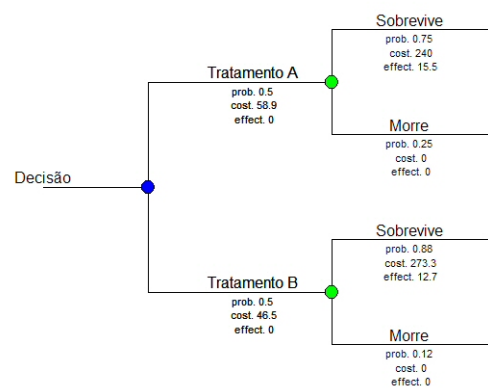


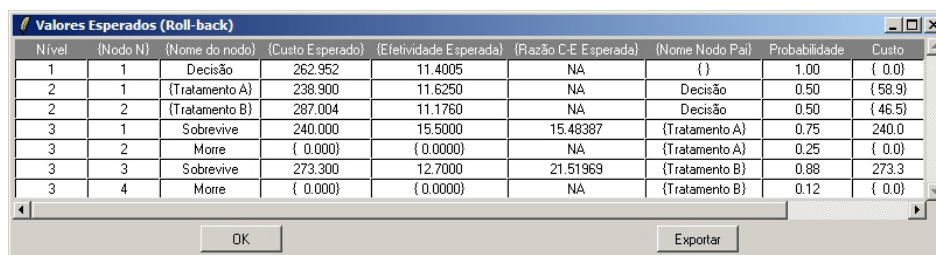
Figure 10: Árvore de decisão completa.

“Informação da árvore”). Da esquerda para direita são exibidas as seguintes informações: o nível de um nodo na árvore, seu número estrutural, nome, número estrutural do seu nodo pai, nome do nodo pai, probabilidade de ocorrência, tipo, comentários, destino (caso se trate de um nodo da árvore associada a um estado Markov), valor de custo (Payoff1) e valor de efetividade (Payoff2). O botão “Exportar” permite ao usuário salvar os dados exibidos nesta janela para os formatos CSV e TXT.

Level	Node.N	Node.name	Father	Father Name	Prob	Type	Note	Destiny
1	1	Decisão	0	root	1.00	D	{}	{}
2	1	{Tratamento A}	1	Decisão	0.50	C	{0 tratamento padrão}	{}
2	2	{Tratamento B}	1	Decisão	0.50	C	{Tratamento alternativo}	{}
3	1	Sobrevive	1	{Tratamento A}	0.75	T	{}	{}
3	2	Morre	1	{Tratamento A}	0.25	T	{}	{}
3	3	Sobrevive	2	{Tratamento B}	0.88	T	{}	{}
3	4	Morre	2	{Tratamento B}	0.12	T	{}	{}

Figure 11: Janela com resumo da árvore de decisão.

Os valores esperados para custo e efetividade dos procedimentos deste problema de ACE (e também cada nodo da árvore de decisão) estão acessíveis no menu “Análise”, “Valores Esperados (Roll Back)” (figura 12).



Nível	{Nodo N}	{Nome do nodo}	{Custo Esperado}	{Efetividade Esperada}	{Razão C-E Esperada}	{Nome Nodo Pai}	Probabilidade	Custo
1	1	Decisão	262.952	11.4005	NA	{}	1.00	{ 0.0}
2	1	{Tratamento A}	238.900	11.6250	NA	Decisão	0.50	{ 58.9}
2	2	{Tratamento B}	287.004	11.1760	NA	Decisão	0.50	{ 46.5}
3	1	Sobrevive	240.000	15.5000	15.48387	{Tratamento A}	0.75	240.0
3	2	Morre	{ 0.000}	{ 0.0000}	NA	{Tratamento A}	0.25	{ 0.0}
3	3	Sobrevive	273.300	12.7000	21.51969	{Tratamento B}	0.88	273.3
3	4	Morre	{ 0.000}	{ 0.0000}	NA	{Tratamento B}	0.12	{ 0.0}

Figure 12: Janela com valores esperados para custo e efetividade.

Na figura 12, pode-se observar que alguns nodos apresentam Razão de Custo-Efetividade Esperada como valores faltantes - isso se deve ao fato de algum nodo descendente apresentar efetividade nula.

As informações relacionadas a custo e efetividade adicional, razão de custo-efetividade e ICER estão disponíveis no menu “Análise”, subitem “Resumo da ACE (ICER)”. Para realizar essa tarefa, deve-se selecionar um nodo do tipo decisão, seguir o caminho indicado no menu e escolher o tratamento que será a base de comparação para os demais (figura 13).

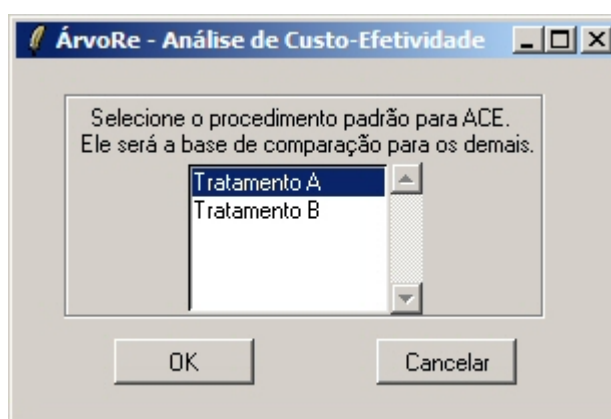



Figure 13: Janela da escolha do tratamento padrão para a ACE.

A figura 14 mostra a tabela com informações sobre a ACE, onde, da esquerda para a direita, tem-se o procedimento adotado e seus respectivos custo médio, custo médio adicional, efetividade média, efetividade adicional, razão de custo-efetividade e ICER.

Analisando-se a coluna ICER da tabela, tem-se que o retorno monetário adicional esperado pela perda de um ano de vida ajustado para qualidade de vida, ao se adotar o Tratamento B em substituição ao Tratamento A, é de -R\$107,14.



Procedimento	{Custo médio}	{Custo adicional}	{Efetividade média}	{Efetividade adicional}	{Razão C-E}	ICER
{Tratamento A}	238.9	NA	11.625	NA	20.55054	NA
{Tratamento B}	287.004	48.104	11.176	-0.449	25.68039	-107.1359

Figure 14: Janela de resultados para a ACE.

A ICER apresenta uma interpretação complicada quando o seu denominador é negativo. Considerando-se o plano Δ_e (diferença de efetividade média) versus (diferença de custo médio) para a ICER, em um caso de minimização de custo, um tratamento alternativo pode ser considerado custo-efetivo se o ponto (Δ_e, Δ_c) se encontrar no quarto quadrante, ou no primeiro quadrante abaixo da reta WTP, ou então no terceiro quadrante acima da reta WTP. Se esse ponto se encontrar no segundo quadrante, o tratamento alternativo pode não ser considerado custo-efetivo.

Um problema ao se comparar mais que dois procedimentos pela ICER é que ambos podem apresentar o mesmo custo médio adicional por ganho de unidade de efetividade - isso dificulta a escolha entre qual deles seria o mais custo-efetivo. Mesmo uma tentativa de comparação, com base na ICER, entre esses dois procedimentos não é possível. Lembre-se que a ICER é se torna indeterminada por ter denominador zero. Além disso, a ICER apresenta uma interpretação complicada quando o seu denominador é negativo.

Para tais casos é mais apropriada a escolha do procedimento custo-efetivo com base no INB, o qual não apresenta esses problemas e tem a vantagem de levar em conta o quanto se está disposto a pagar um incremento na efetividade. As informações sobre INB estão disponíveis no **ArvoRe** via menu “Análise”, subitem “Rede de Benefício (INB)”. Na janela “ArvoRe - INB” é possível escolher o procedimento padrão para a análise, exportar os resultados em formato CSV ou TXT e exportar o gráfico exibido (figura 15).

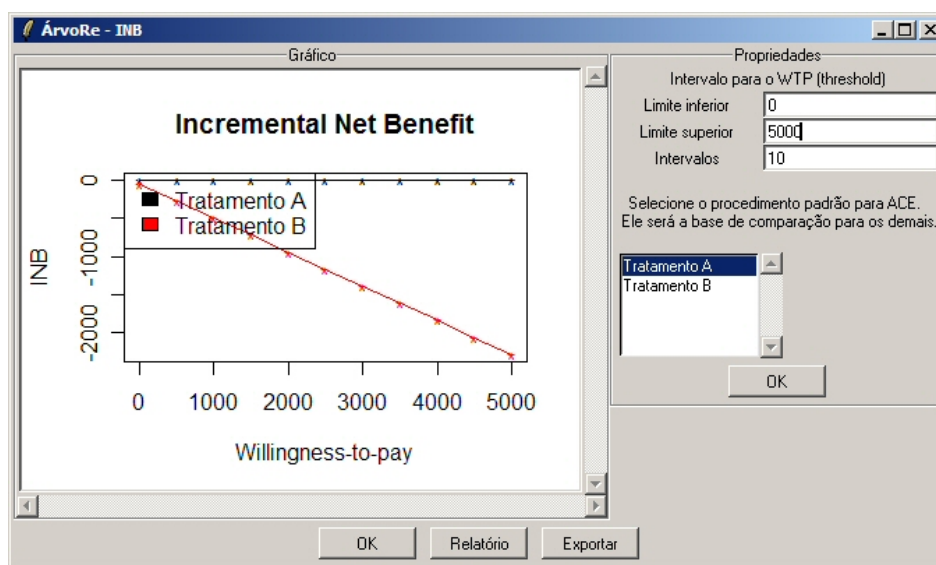


Figure 15: Janela para análise do INB.

O INB revela a diferença entre o quanto se deseja pagar a mais pelo incremento na efetividade e o incremento no custo se adotado o procedimento alternativo em substituição ao padrão. Considerando que o objetivo é poupar recursos financeiros e com base no INB, o tratamento alternativo só será custo-efetivo quando o custo médio adicional a que se está disposto a arcar por um incremento na efetividade, proporcionado pelo seu uso em substituição ao padrão, for maior que o custo médio adicional. Dessa forma, um procedimento é custo-efetivo quando seu INB é maior que zero. O tratamento B não parece ser custo-efetivo para qualquer valor de WTP maior e diferente de zero (figura 15).

O plano de Custo-Efetividade (figura 16) pode ser acessado no menu “Análise”, subitem “Plano Custo-Efetividade”. Apenas com base neste gráfico, um procedimento é custo-efetivo se o coeficiente angular da reta que passa pelo ponto de origem e o ponto onde ele é representado no gráfico for menor que o coeficiente angular do procedimento padrão. Naturalmente que se considerando minimização de custo. Neste caso, pode-se observar que o tratamento B não parece ser custo-efetivo, pois a reta que o representa se encontra sempre acima da reta representante do tratamento A.

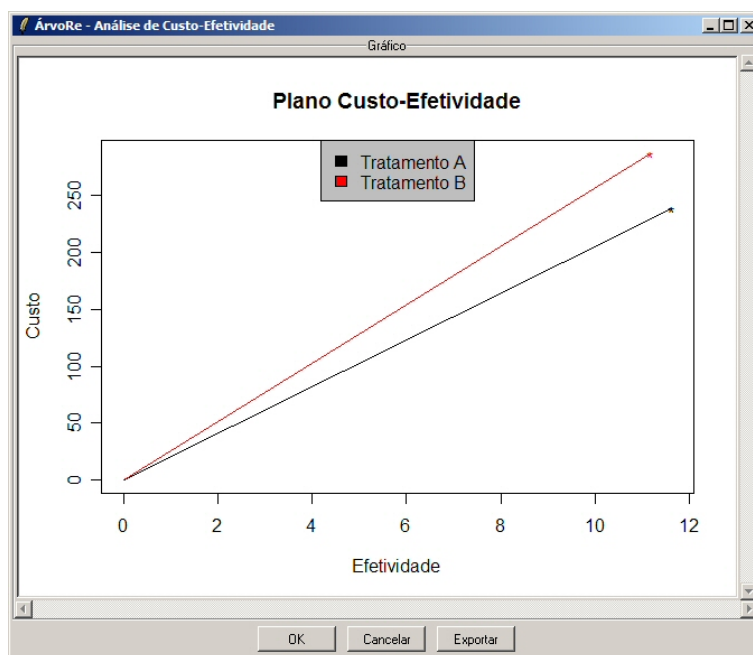


Figure 16: Janela com o plano de Custo-Efetividade.

O gráfico da árvore de decisão pode ser salvo em um arquivo de imagem. Há a possibilidade de se escolher entre os formatos de imagem *Bitmap*, *Jpeg* e *Portable Network Graphics*. Essa tarefa é realizada se seguindo o menu “Arquivo” e então “Exportar”.

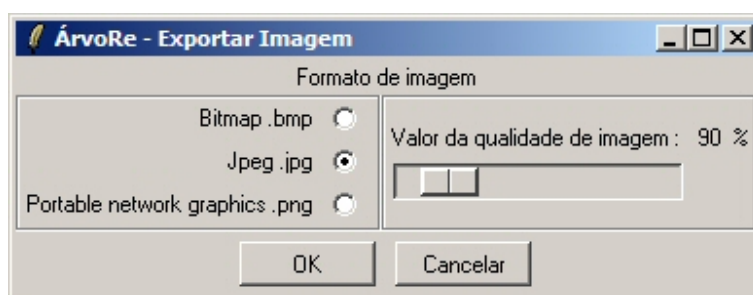


Figure 17: Janela para se exportar gráfico da árvore de decisão.

As configurações do **ArvoRe** estão acessíveis no menu “Editar”, subitem “Configurações”. Nesta janela é permitido ao usuário configurar o método de cálculo, ou seja, se o problema envolve apenas custo, ou se trata de uma ACE. Além disso, nela se encontram personalizações

para formato numérico de resultados, forma de exibição da árvore e elementos do gráfico existente na janela principal (figura 18).

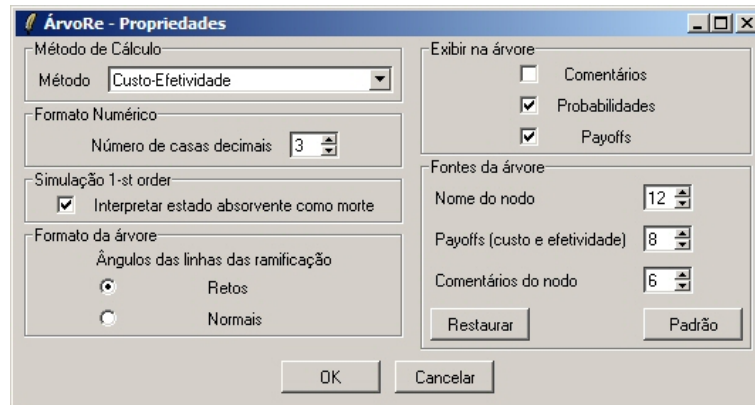


Figure 18: Janela de configurações ajustáveis do **ArvoRe**.

3.3. Um exemplo de Custo-Efetividade usando simulação

O modelo de árvore de decisão apresentado acima (árvore simples) para o problema fictício de ACE é um tanto limitado, pois não é possível avaliar o comportamento dos pacientes em um intervalo de tempo. Para casos em que o risco de morte de um paciente, por exemplo, muda ao longo do tempo é mais adequado o uso de uma modelagem por cadeia de Markov.

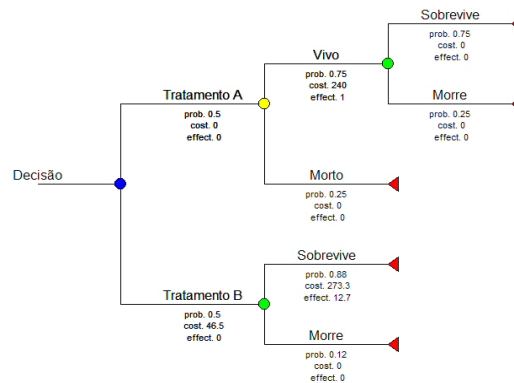
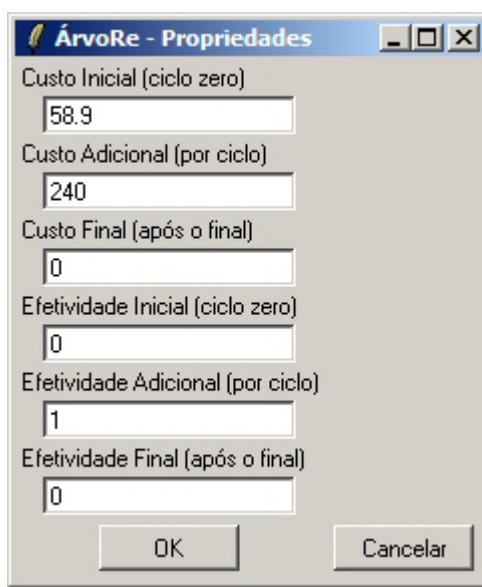


Figure 19: Árvore de decisão com cadeia de Markov.

Para tal, substitui-se o tipo do nodo “Tratamento A” de “Chance” para “Markov” e se remove seus nodos filhos. A nova árvore deve incluir os nodos “estado de Markov” que representam os estados de saúde do paciente submetido ao tratamento. Os dados do problema revelam que o paciente, quando submetido ao Tratamento A, sobrevive ou morre. Tem-se então que os estados de saúde do paciente são “Vivo” e “Morto”. Como o problema agora se desenrola no tempo, é como se fosse o acompanhamento de uma coorte, deve-se criar a árvore associada

ao estado “Vivo”, que são os nodos “Sobrevive” e “Morre”. A figura 19 mostra a árvore de decisão com a cadeia de Markov pronta para o Tratamento A.

A distribuição inicial da coorte simulada, ou seja, a fração de pacientes da coorte que se encontram em um determinado estado de saúde no início da simulação, é sorteada com base nas probabilidades dos nodos “estado de saúde”. Os dados do problema indicam que a mortalidade inicial do Tratamento A é de 0,25.

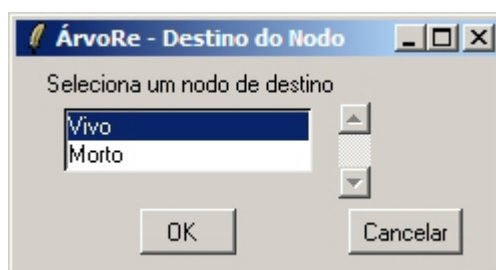


The dialog box titled "ÁrvoRe - Propriedades" has the following fields and values:

Label	Value
Custo Inicial (ciclo zero)	58.9
Custo Adicional (por ciclo)	240
Custo Final (após o final)	0
Efetividade Inicial (ciclo zero)	0
Efetividade Adicional (por ciclo)	1
Efetividade Final (após o final)	0

Figure 20: Janela para definição de valores para um estado de saúde.

Os valores de custo e efetividade para um nodo “estado de Markov” são os seguintes: Inicial, Adicional ou Final. Inicial significa que este valor será computado no ciclo zero da coorte, o Adicional no desenrolar da simulação e o Final depois de terminada a simulação - um ciclo último. Deve-se então ajustar o custo adicional do tratamento e o custo para cada paciente sobrevivente. Isso pode ser feito pelo botão “M” do conjunto de botões superior (vide figura 20).




The dialog box titled "ÁrvoRe - Destino do Nodo" shows a list box with the following items:

- Vivo
- Morto

Figure 21: Janela de destino de um nodo da árvore associada.

O problema da montagem da árvore de decisão tem seu fim com a definição do destino de cada nodo terminal da árvore associada ao nodo “Vivo”. O destino indica em qual estado de saúde o paciente estará no próximo ciclo. Essa tarefa é realizada com o uso do botão “Destino” em “Configuração de Nodo”. Ajusta-se, portanto “Vivo” como destino de “Sobrevive” e “Morto”

para “Morre” (figura 21).

A simulação para um nodo da árvore é iniciada ao se clicar no botão  do conjunto de botões superior. Desejando-se simular o Tratamento A e B, deve-se selecionar o nodo “Decisão” antes de se iniciar a simulação. A janela da simulação (figura 22) solicita que o usuário entre com a semente desejada para o gerador de números pseudo-aleatórios. O valor zero para a semente indica que o R se encarregará de escolher este valor. O conhecimento da semente utilizada na simulação permite que ela seja repetida outras vezes com o mesmo resultado. Informa-se no segundo campo de cima para baixo o número de pacientes que integrarão a coorte, caso o nodo selecionado para a simulação seja do tipo Markov.

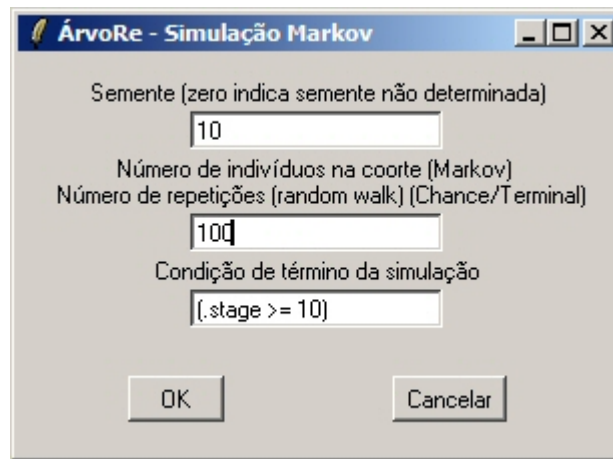


Figure 22: Janela de configuração da simulação.

A condição de término da simulação é fornecida ao programa em forma de condição lógica, a qual pode ser combinada seguindo a sintaxe da linguagem R. A tabela 3 exibe as palavras-chave a serem usadas na condição lógica para o término da simulação. Neste exemplo, a simulação termina ao se atingir um ciclo maior ou igual a 10.

Palavra-Chave	Descrição
.stage	Ciclo
.stage.cost	custo total de um ciclo
.stage.eff	efetividade total de um ciclo
.total.cost	custo total de todos os ciclos
.total.eff	efetividade total de todos os ciclos

Table 3: Palavras-chave para término da simulação.

O resultado da simulação é apresentado na janela “Simulação Monte Carlo” (figura 23), nela as estatísticas de resumo são apresentadas por procedimento, um em cada aba. O conjunto de botões à direita dão acesso a estatísticas apresentadas em tabelas, gráficos e relatórios completos da simulação.

Em “Estatísticas” são encontradas tabelas com estatísticas descritivas sobre a NB, custo, efetividade, razão média de custo-efetividade, ICER e INB estimados. Para a ICER, via botão “Razão adicional de C-E (ICER)”, encontra-se também o intervalo de 95% de confiança baseado na expansão de séries de Taylor. As estatísticas exibidas para estimativas de

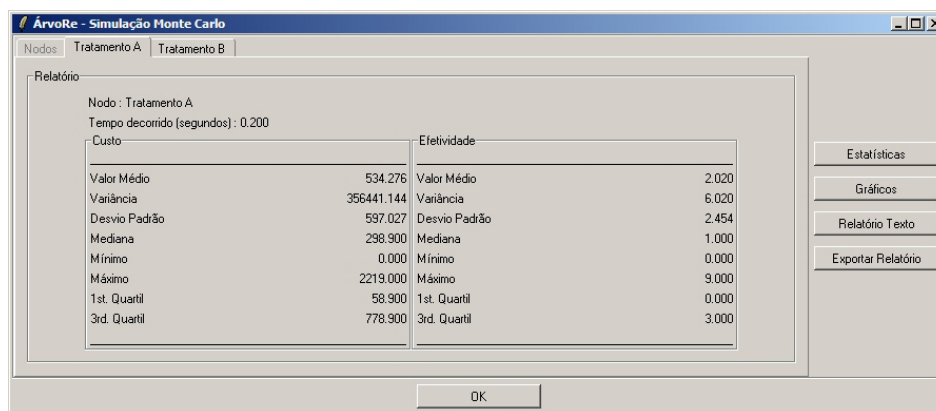


Figure 23: Janela de resultados da simulação.

parâmetros que envolvem o WTP são calculadas a partir do valor de WTP fornecido na janela “MC Simulação - Estatísticas” (figura 24).

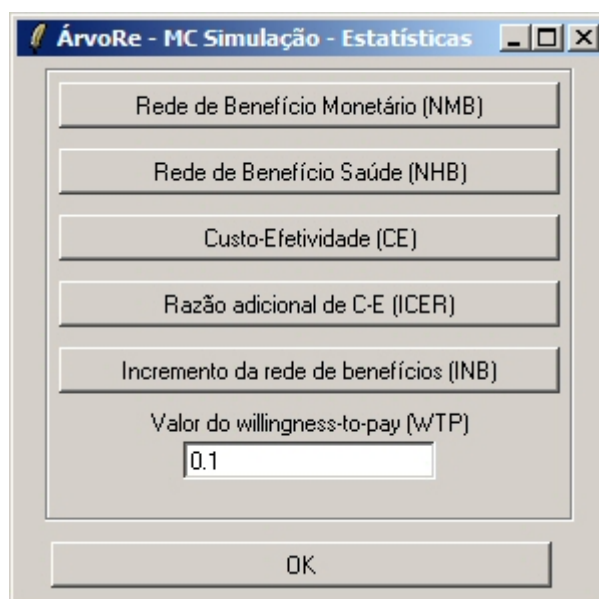


Figure 24: Janela de estatísticas exibidas em tabelas para parâmetros estimados.

Assim como acontece para árvores de decisão simples, gráficos importantes para a ACE se encontram disponíveis para os resultados de simulação. Clicando-se em “Gráficos” na janela de resultados (figura 25), são oferecidos ao usuário histogramas de custo, efetividade e razão custo-efetividade observado para cada paciente simulado (no caso Markov) ou passeio aleatório (caso Chance). Além disso, pode-se analisar o plano de custo-efetividade, o gráfico de dispersão (*scatterplot*) de custo-efetividade, a curva de aceitabilidade e a curva de sobrevivência (função de sobrevivência estimada) da coorte.

Relatórios de NB e custo-efetividade para cada paciente (ou passeio aleatório) simulado são obtidos em “Relatórios Texto”, localizado na janela de resultado da simulação. Verificou-se que é demorado o tempo de processamento para criação das janelas de relatórios quando as

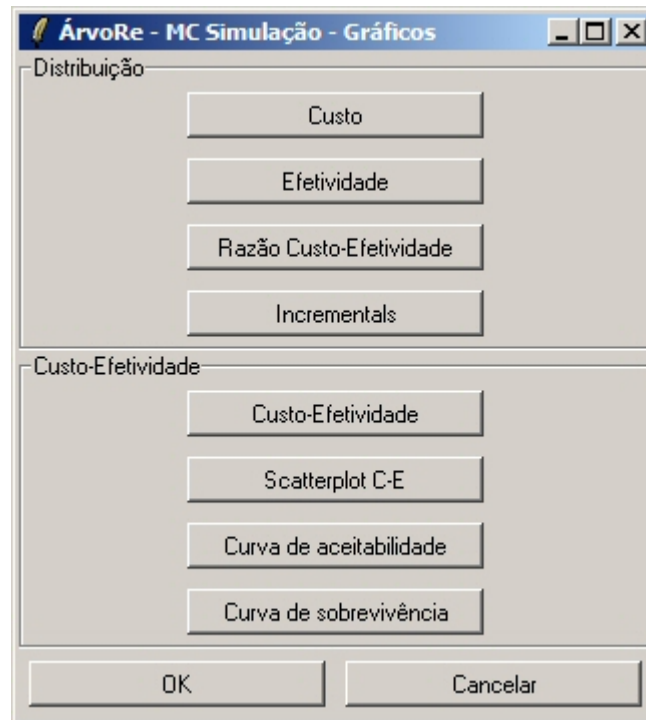


Figure 25: Janela de gráficos para ACE.

simulações são muito extensas (muitos pacientes e/ou passeios aleatórios simulados).

Os relatórios completos com os dados brutos da simulação podem ser apenas salvos em arquivos de formato CSV ou TXT. Eles não se encontram disponíveis para visualização por meio de GUI (figura 26).

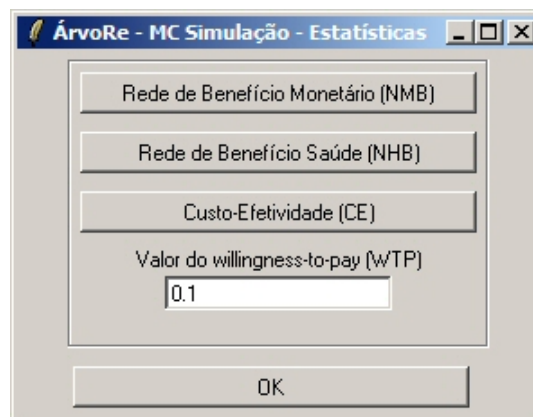


Figure 26: Janela de relatórios completos da simulação.

4. Conclusão

O **ArvoRe** é capaz de resolver problemas de Custo-Efetividade envolvendo árvores de decisão simples e árvores de decisão com cadeias de Markov. Ele oferece ao usuário as principais ferramentas de ACE, como razão de custo-efetividade, ICER e INB. A modelagem do problema e a análise estatística dos dados, realizadas totalmente por GUI Tcl/Tk, é facilitada por meio de tabelas e gráficos. Os resultados obtidos para o problema e a sua árvore de decisão podem ser exportados para arquivos que poderão ser utilizados para criar gráficos e tabelas sem o uso do R. Além disso, é possível a simulação de uma coorte por meio de simulação Monte Carlo de primeira ordem.

Ainda são necessárias mais implementações para realizar ACEs mais complexas, como por exemplo, simulação de árvores de decisão com processos de Markov (onde as probabilidades de transição entre estados são tempo-dependentes), entrada da função de sobrevivência por meio de tabela, variáveis do modelo com distribuição de probabilidade, simulação Monte Carlo de segunda ordem (tipo de simulação onde a incerteza se encontra a nível dos parâmetros, também conhecida como análise de sensibilidade probabilística) e curva de aceitabilidade com métodos bayesianos. No que tange a relação velocidade dos algoritmos de simulação e consumo de recursos computacionais, optou-se por favorecer a velocidade dos algoritmos. Esta escolha implicou uma maior necessidade de memória do tipo RAM - uma vez que o processo de simulação é vetorial (abrindo mão de iterações) e todo desenrolar da coorte simulada é armazenado em memória para futura recuperação.

A melhoria dos algoritmos de simulação, objetivando maior velocidade e menor consumo de recursos computacionais, e o desenvolvimento das implementações ausentes supracitadas são os próximos pontos a serem atacados em futuras versões do programa. Além dessas implementações, é objetivo futuro o desenvolvimento de um sistema de ajuda ao usuário em formato HTML e acessível via página da internet. Esse sistema possibilita um auxílio extra e eficaz para resolução de dúvidas em relação ao ArvoRe.

5. Agradecimentos

Minha profunda gratidão a Profa Suzi A. Camey por introduzir o R em suas disciplinas de Probabilidade, orientar-me neste trabalho, e tudo que pude aprender ao longo do tempo em que fui seu aluno. Meus agradecimentos à Profa Luciana Neves pelo fornecimento de referências bibliográficas sobre ACE. Agradeço também ao Peter Dalgaard pelo pacote **tcltk** e a sua página de Internet “R Tck/Tk Examples” e às pessoas que desenvolveram os pacotes utilizados pelo **ArvoRe**.

References

- Briggs AH, Willan AR (2006). *Statistical Analysis of Cost-effectiveness Data*. John Wiley & Sons, Chichester, West Sussex.
- Dalgaard P (2001). “A Primer on the **R-Tcl/Tk** Package.” *R News*, **1**(3), 27–31.
- Dalgaard P (2002). “Changes to the **R-Tcl/Tk** Package.” *R News*, **2**(3), 25–71.

- Hurley SF, Matthews JP (2007). “The Quit Benefits Model: a Markov model for assessing the health benefits and health care cost savings of quitting smoking.” *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, **5**(2).
- Polanczyk CA, Wainstein MV, Ribeiro JP (2007). “Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents in percutaneous coronary interventions in Brazil.” *Arq. Bras. Cardiol.*, **88**(4). URL http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2007000400017&lng=en&nrm=iso.
- R Development Core Team (2008). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
- Seamans Y, Harner-Jay CM (2007). “Modelling cost-effectiveness of different vasectomy methods in India, Kenya, and Mexico.” *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, **5**(8).
- Sonnenberg FA, Beck JR (1993). “Markov models in medical decision making: a practical guide.” *Medical Decision Making*, **13**(4), 322–38.

Affiliation:

Isaías Valente Prestes
Departamento de Estatística
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) em Porto Alegre
Av. Bento Gonçalves, 9500, Brasil
E-mail: isaias.prestes@ufrgs.br
URL: <http://mat.ufrgs.br/~camey/ArvoRe>

Suzi Alves Camey
Departamento de Estatística
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) em Porto Alegre
Av. Bento Gonçalves, 9500, Brasil
E-mail: camey@ufrgs.br
URL: <http://mat.ufrgs.br/~camey/ArvoRe>