

Análise de custo-efetividade e análise de sensibilidade, um roteiro para execução de uma abordagem probabilística: execução da análise da sensibilidade probabilística no Microsoft Excel (Parte II)

Cost-Effectiveness Analysis and Sensitivity Analysis, a guide for a probabilistic approach: Execution of probabilistic sensitivity analysis in Microsoft Excel (Part II)

Bruno Salgado Riveros¹

Farmacêutico. Mestre em Ciências Farmacêuticas, Discente no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR.

Rosa Camila Lucchetta

Farmacêutica. Mestre em Ciências Farmacêuticas, Discente no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFPR. Curitiba, PR.

Mariana Rosim – Bióloga. Doutora em Biologia Molecular, Discente no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo (USP). São Paulo, SP.

Lucas Miyake Okumura

Farmacêutico. Residente em Oncologia e Hematologia, Pediatria, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, (HCUFPR). Porto Alegre, RS.
Marcelo Eidi Nita – Médico. Doutor em Ciências Médicas, Unidade de Avaliação de Tecnologia em Saúde, Instituto de Educação e Ciências da Saúde, Hospital Alemão Osvaldo Cruz. São Paulo, SP.

Resumo: Este é o segundo de dois artigos, em que se discorre sobre o contexto em que as análises de sensibilidade probabilísticas devem ser realizadas (parte I) e a execução da análise de sensibilidade probabilística no Microsoft Excel (parte II). Nesse artigo expõe-se de maneira lúdica o racional como transformar um modelo determinístico em probabilístico, como organizar um modelo de avaliação econômica no Microsoft Excel, focando na construção de uma análise de sensibilidade probabilística no mesmo programa. Dentre os diversos programas existentes utilizados para o desenvolvimento desses estudos, o Microsoft Excel permite maior transparência e versatilidade para a criação de modelos econômicos em saúde. Os resultados obtidos pela análise de sensibilidade probabilística são sumarizados em forma de tabela, gráfico de dispersão representando o plano de custo-efetividade e, por fim, pela curva de aceitabilidade de custo-efetividade. Essa última evidencia a probabilidade de uma determinada tecnologia ser a mais custo-efetiva de acordo com o limiar ou disposição a pagar da perspectiva do estudo.

Palavras-chave: Avaliação Econômica em Saúde; Análise de Sensibilidade; Farmacoeconomia; Metodologia.

Abstract: This article is the second of two studies that discuss the context in which probabilistic sensitivity analysis are required (Part I) and how to develop such assessment in Microsoft Excel (Part II). In this report, it is described in a ludic and rational way, how to make a deterministic model become probabilistic, how to organize an economic evaluation in Microsoft Excel and also focus in how to create a probabilistic sensitivity analysis in the same software. Among the existing softwares used to develop economic evaluations, Microsoft Excel remains as the most transparent and versatile to create economic models in Health. The probabilistic sensitivity analysis results are summarized in table format, scatterplot chart representing cost-effectiveness plane and also in cost-effectiveness acceptability curve. This one shows the probability of a given technology be the most cost-effective according to a threshold or willingness to pay value.

Keywords: Economic Evaluation; Sensitivity Analysis; Pharmacoeconomic; Methodology.

¹riveros.bs@gmail.com

Introdução

Análise de sensibilidade probabilística (ASP ou *probabilistic sensitivity analysis*, PSA no inglês) é um passo mandatório em estudos de avaliações econômicas em saúde de acordo com muitas diretrizes¹⁻⁴. Seu objetivo é avaliar incerteza paramétrica em um modelo. Para isso distribuições estatísticas apropriadas são ajustadas para um subconjunto dos parâmetros do modelo.

Este é o segundo de dois artigos onde os autores elaboram, baseados em experiência, sobre a construção da análise de sensibilidade probabilística. Na parte I, denominada “Introdução à Análise de Sensibilidade Probabilística”, foi apresentado o contexto em que as análises de sensibilidade devem ser realizadas, bem como o racional por trás das duas principais curvas de distribuição estatística utilizadas na farmacoeconomia – curvas Gama e Beta – e como calcular os seus hiperparâmetros⁵. Na parte II, abordaremos a “Execução da Análise de Sensibilidade Probabilística no Microsoft Excel”, contemplando a organização das planilhas, funções e comandos no *Visual Basic for Applications (VBA)* para criação de uma macro, bem como a utilização da decomposição de Cholesky para ajuste pela covariância. Com isto os autores pretendem contribuir com a literatura nacional, ilustrando de maneira didática a construção de análises de sensibilidade no âmbito dos estudos de custo-efetividade.

Construção das planilhas ‘Parâmetros’, ‘Simulação’ e ‘Resultados’

Uma forma sistemática e clara de se organizar um modelo de custo-efetividade no Microsoft Office Excel® é pela organização dos dados segundo as planilhas ‘Introdução’, ‘Análise’, ‘Parâmetros’, ‘Modelo de Decisão’, ‘Simulação’ e ‘Resultados’, ou equivalentes. Modelos mais complexos podem depender de outras planilhas que não serão abordados nesse documento. Nesta organização básica, para realização da análise de sensibilidade probabilística dependeremos das planilhas ‘Parâmetros’, ‘Simulação’ e ‘Resultados’.

Na planilha Parâmetros podem ser inseridos dados populacionais, probabilidades, eficácia, efetividade, segurança e custos das tecnologias e da doença, entre outros, segundo sua representação determinística (médias) e probabilística, considerando função estatística (p. ex. Beta, Gama, Log-normal etc.) e respectivos hiperparâmetros (α , β) apresentados na Parte I⁵ (Figura 1).

Na mesma planilha recomendamos inserir um marcador que alterará a análise para determinística e probabilística via macro (célula A2). Assim, quando A2 assumir o valor de 0 via macro, o valor atribuído será o da coluna D (determinístico) e, quando a célula assumir o valor de 1, será atribuído o valor da coluna E (probabilístico), obedecendo as distribuições beta para probabilidades ou gama para custos.

Na planilha Simulação é onde serão inseridos via macro os resultados probabilísticos para as diferentes iterações de cada um dos parâmetros inseridos na planilha anterior (Figura 2). Uma macro corresponde a um conjunto de comandos redigidos utilizando linguagem VBA que devem ser executados de forma lógica para obter um determinado resultado; falaremos da elaboração da macro na próxima seção.

Na planilha Resultados é onde serão inseridos os resultados determinísticos e probabilísticos: no exemplo gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental (scatter plot) e curva de aceitabilidade de custo-efetividade (Figura 3).

Elaboração da macro via VBA

Para acessar o VBA e construir uma macro, devemos ativar a aba ‘Desenvolvedor’ do Microsoft Office Excel®; na aba desenvolvedor clicamos em macro, atribuímos um nome a ela e clicamos em *criar* para abrir o VBA, onde redigiremos os comandos do Quadro 1.

Gráficos para interpretação da análise probabilística

Os principais gráficos utilizados para interpretação da análise probabilística são o gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental e a curva de aceitabilidade de custo-efetividade.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1		0 - determinístico									
2		1 - probabilístico									
3											
4	Parâmetros	Valor	Determinístico	Probabilístico	se	Distribuição	Alfa	Beta	dp		
5											
6	Probabilidades										
7											
8	A_sucesso_clinico	=SE(\$A\$2=0,D8,E8)	0,9	=INV.BETA(ALEATÓRIO();H8,I8)	=I8/RAIZ(50)	Beta	=D8*(D8*(1-D8)/F8^2-1)	=(H8/D8)-H8	0,1		
9	A_fracasso_clinico	=SE(\$A\$2=0,D9,E9)	0,1	=1-E8	=J9/RAIZ(50)	Beta	=D9*(D9*(1-D9)/F9^2-1)	=(H9/D9)-H9	0,1		
10	B_sucesso_clinico	=SE(\$A\$2=0,D10,E10)	0,8	=INV.BETA(ALEATÓRIO();H10,I10)	=I10/RAIZ(50)	Beta	=D10*(D10*(1-D10)/F10^2-1)	=(H10/D10)-H10	0,15		
11	B_fracasso_clinico	=SE(\$A\$2=0,D11,E11)	0,2	=1-E10	=J11/RAIZ(50)	Beta	=D11*(D11*(1-D11)/F11^2-1)	=(H11/D11)-H11	0,15		
12	A_sem_RAM	=SE(\$A\$2=0,D12,E12)	0,9	=INV.BETA(ALEATÓRIO();H12,I12)	=I12/RAIZ(50)	Beta	=D12*(D12*(1-D12)/F12^2-1)	=(H12/D12)-H12	0,05		
13	A_com_RAM	=SE(\$A\$2=0,D13,E13)	0,1	=1-E12	=J13/RAIZ(50)	Beta	=D13*(D13*(1-D13)/F13^2-1)	=(H13/D13)-H13	0,08		
14	B_sem_RAM	=SE(\$A\$2=0,D14,E14)	0,85	=INV.BETA(ALEATÓRIO();H14,I14)	=I14/RAIZ(50)	Beta	=D14*(D14*(1-D14)/F14^2-1)	=(H14/D14)-H14	0,06		
15	B_com_RAM	=SE(\$A\$2=0,D15,E15)	0,15	=1-E14	=J15/RAIZ(50)	Beta	=D15*(D15*(1-D15)/F15^2-1)	=(H15/D15)-H15	0,09		
16											
17											
18											
19	Custos										
20											
21	c_A	=SE(\$A\$2=0,D21,E21)	600	=INV.GAMA(ALEATÓRIO();H21,I21)	=I21/RAIZ(50)	Gama	=D21^2/F21^2	=F21^2/D21	85		
22	c_B	=SE(\$A\$2=0,D22,E22)	500	=INV.GAMA(ALEATÓRIO();H22,I22)	=I22/RAIZ(50)	Gama	=D22^2/F22^2	=F22^2/D22	48		
23	c_tx_RAM	=SE(\$A\$2=0,D23,E23)	1000	=INV.GAMA(ALEATÓRIO();H23,I23)	=I23/RAIZ(50)	Gama	=D23^2/F23^2	=F23^2/D23			

Figura 1. Exemplo de planilha Parâmetros construída no Microsoft Office Excel. Tendo-se em mente que o valor determinístico (coluna D) corresponde à média e que o erro padrão corresponde ao desvio padrão dividido pela raiz quadrada do tamanho da amostra ($n=50$) (Erro padrão = σ/\sqrt{n}), a probabilidade de sucesso clínico para a tecnologia A (A_sucesso_clinico) (linha 8) pode assumir valores compreendidos pela curva **beta** e para isso o cálculo do hiperparâmetro **alfa** é calculado pela função $=D8*(D8*(1-D8)/F8^2-1)$ e o hiperparâmetro **beta** pela função $=(H8/D8)-H8$, os valores probabilísticos assumidos nas n iterações são determinados pela função $=INV.BETA(ALEATÓRIO();H8;I8)$; o custo da tecnologia A (c_A) pode assumir valores compreendidos pela curva **gama** e para isso o hiperparâmetro **alfa** é calculado pela seguinte função $=D21^2/F21^2$ e o hiperparâmetro **beta** pela função $=F21^2/D21$, os valores probabilísticos assumidos nas n iterações são determinados pela função $=INV.GAMA(ALEATÓRIO();H21;I21)$.

	A	B	C	D	E
1	Simulação				
2					
3		A [C]	B [C]	A [E]	B [E]
4		700	650	0,90	0,80
5					
6	média	713	651	0,89	0,78
7					
8	iteração				
9	1	787,440	528,620	0,997	0,905
10	2	677,949	507,772	0,912	0,906
11	3	686,574	676,691	0,917	0,726
12	4	818,066	704,774	0,994	0,840
13	5	733,440	564,629	0,983	0,760
14	6	687,603	633,502	0,925	0,347
15	7	577,225	525,576	0,985	0,845
16	8	714,689	777,569	0,982	0,940
17	9	621,793	544,732	0,806	0,887
18	10	721,542	621,213	0,728	0,813
19	11	692,543	675,664	0,836	0,637
20	12	784,248	697,893	0,913	0,594
21	13	661,724	732,656	0,962	0,842

Figura 2. Exemplo de planilha Simulação. Nas células B4:E4 inserimos os resultados determinísticos (p. ex. =resultados!E4), em que A [C], B [C], A [E] e B [E] correspondem respectivamente ao custo da tecnologia A, custo da tecnologia B, efetividade da tecnologia A e efetividade da tecnologia B; as células B6:E6 inserimos função para calcular média (p. ex. =MÉDIA(B9:B108)) dos valores probabilísticos assumidos para as n iterações; resultados probabilísticos para as n iterações (B9:E9 em diante) são inseridos via macro.

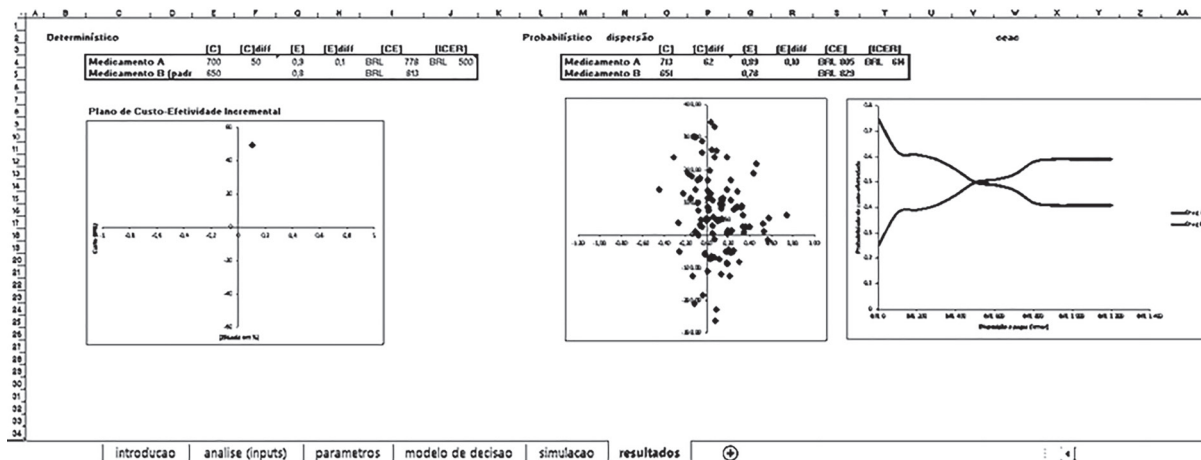


Figura 3. Exemplo de planilha Resultados. Nas células E4:J5 inserimos por meio de funções os resultados determinísticos oriundos da planilha *Modelo de Decisão*, os quais alimentarão o plano de custo-efetividade incremental abaixo; nas células O4:T5 inserimos por meio de funções os resultados probabilísticos oriundos da planilha *Simulação*, os quais alimentarão o gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental e curva de aceitação de custo-efetividade.

Gráficos para interpretação da análise probabilística

Os principais gráficos utilizados para interpretação da análise probabilística são o gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental e a curva de aceitação de custo-efetividade.

No primeiro, representa-se um ponto para cada iteração, formado pelo custo incremental (eixo y) e efetividade incremental (eixo x) (Figura 3, coluna M) – por meio dele é possível identificar a proporção de iterações que concordam com o valor médio/determinístico. No exemplo da Figura 3, obtivemos um resultado com uma incerteza grande, já que a depender da iteração o resultado pode ser dominante, dominado ou de escolha conflitiva.

No segundo gráfico, as curvas são dadas pela probabilidade de uma tecnologia ser mais custo-efetiva que outra (eixo y) a depender da disposição a pagar (eixo x) (Figura 3, coluna T). No exemplo da Figura 3 é possível identificar que para disposições a pagar igual ou menores que BRL 500 a droga B tem maior probabilidade de ser mais custo-efetiva que a droga A.

Ao definir a matriz de dados que alimentará os gráficos, os mesmos serão atualizados a cada simulação executada. Os dados que alimentarão o gráfico de dispersão serão os intervalos compreendidos pelas colunas I (eixo x) e H (eixo y) da Figura 4. Os dados que alimentarão as curvas de aceitação serão os intervalos compreendidos pelas colunas S e

T (curva droga A) e S e U (curva droga B) da Figura 4. Para isso, serão calculados o benefício monetário líquido (do inglês *net monetary benefit*, NMB) para as duas tecnologias e para cada iteração pela fórmula $NMB = E \cdot \lambda - C$ (Figura 4, colunas M e N), onde E corresponde à efetividade da tecnologia em questão, λ corresponde à disposição a pagar, $E \cdot \lambda$ corresponde ao quanto o pagador está disposto a pagar pela efetividade da tecnologia e C ao valor da tecnologia em questão. Assim, se $E \cdot \lambda > C$ a incorporação da tecnologia A é favorável.

Para calcular a probabilidade da tecnologia A ser mais custo-efetiva que a tecnologia B, utilizaremos do artifício representado nas colunas P e Q, onde em $P9 = SE(MÁXIMO(M9:N9)=M9;1;0)$, o que significa que quando o NMB da tecnologia A for maior que o NMB da tecnologia B, será inserido 1, do contrário, 0. Dessa forma, ao calcularmos a média de todas as iterações (células P7 e Q7), obteremos a probabilidade de a tecnologia A ser mais custo-efetiva que a tecnologia B (célula P7) e de a tecnologia B ser mais custo-efetiva do que a tecnologia A (célula Q7) para uma determinada disposição a pagar (célula P2).

É nesse ponto que a macro será útil, já que não é prático atualizarmos manualmente os diversos valores de disposição a pagar que queremos avaliar (Quadro 1): a macro compreendida entre as linhas 28 e 47 (Quadro 1) tem o objetivo de copiar os valores das células S9:S21 e colar em P2 e a seguir copiar P7:Q7 e colar em T9:U21.

Quadro 1. Exemplo de um conjunto de macros para inclusão de parâmetros determinísticos e probabilísticos na simulação e construção de curva de aceitabilidade custo-efetividade.

1.	Sub inicio()	
2.	'	
3.	Sheets("parâmetros").Select	>> sinaliza em qual aba da planilha o macro criado irá funcionar
4.	Range("A2").Select	>> indica em qual célula o comando que está por vir, funcionará
5.	ActiveCell.FormulaR1C1 = "1"	>> indica para inserir o valor 1 na célula A2
6.	End Sub	
7.	Sub fim()	
8.	'	
9.	Sheets("parâmetros").Select	>> sinaliza em qual aba da planilha o macro criado irá funcionar
10.	Range("A2").Select	>> indica em qual célula o comando que está por vir, funcionará
11.	ActiveCell.FormulaR1C1 = "0"	>> indica para inserir o valor 0 na célula A2
12.	End Sub	
13.	'	
14.	Sub simulação()	>> principal macro para a análise probabilística
15.	'	
16.	inicio	>> faz menção e ativa o macro "inicio"
17.	Sheets("simulação").Select	>> sinaliza em qual aba da planilha o macro criado irá funcionar
18.	Index = 0	>> cria índice que indicará quantas iterações ocorre na ASP realizada
19.	Do While Index < 100	>> indica que a ASP será constituída de 100 iterações
20.	Range("B4:E4").Select	>> seleciona as células no intervalo B4:E4
21.	Selection.Copy	>> copia o conteúdo das células supracitadas
22.	Range("B9").Select	>> seleciona a célula B9
23.	ActiveCell.Offset(Index, 0).Range("A1").Select	>> informa que o comando abaixo irá pular uma linha cada vez que ocorrer
24.	Selection.PasteSpecial Paste:=xlPasteValues, Operation:=xlNone, SkipBlanks _	
25.	:=False, Transpose:=False	>> copia somente o valor que estava nas células B4:E4
26.	Index = Index + 1	>> aumenta o valor do índice criado a cada loop do modelo
27.	Loop	>> indica que todo o processo deve voltar para a linha de comando 17
28.	fim	>> faz menção e ativa o macro "fim"
29.	Sub ceac ()	
30.	'	
31.	Sheets("simulação").Select	>> sinaliza em qual aba da planilha o macro criado irá funcionar
32.	Index = 0	>> cria índice que indicará quantas iterações ocorre na CEAC realizada
33.	Do While Index < 13	>> cria índice que indicará quantos intervalos terá a curva CEAC
34.		
35.	Range("S9").Select	
36.	ActiveCell.Offset(Index, 0).Range("A1").Select	>> informa que o comando abaixo irá pular uma linha cada vez que ocorrer
37.		
38.	Selection.Copy	>> copia o conteúdo da célula supracitada
39.	Range("P2").Select	
40.	ActiveSheet.Paste	>> cola o conteúdo da célula supracitada
41.	Range("P7:Q7").Select	
42.	Selection.Copy	
43.	Range("T9").Select	
44.	ActiveCell.Offset(Index, 0).Range("A1").Select	>> informa que o comando abaixo irá pular uma linha cada vez que ocorrer
45.	Selection.PasteSpecial Paste:=xlPasteValues, Operation:=xlNone, SkipBlanks _	
46.	:=False, Transpose:=False	>> copia somente o valor que estava na célula T9
47.	Index = Index + 1	>> aumenta o valor do índice criado a cada loop do modelo
48.	Loop	
49.	End Sub	
50.	Sheets("resultados").Select	>> sinaliza para qual aba o usuário irá após a conclusão do macro
51.	End Sub	

As linhas estão numeradas para tornar a explicação mais compreensível: linhas 1 e 6 correspondem, respectivamente, ao início e fim da macro intitulada Início, a qual é responsável por considerar valores probabilísticos para os parâmetros; as linhas 7 e 12 correspondem, respectivamente, ao início e fim da macro intitulada fim, a qual é responsável por considerar valores determinísticos para os parâmetros; as linhas 14 e 51 correspondem, respectivamente, ao início e fim da macro intitulada Simulação, a qual empilhará os resultados probabilísticos para os quatro parâmetros (custos e efetividade das tecnologias A e B) segundo o número de iterações requisitadas, neste caso 100; a macro Simulação inclui outra macro intitulada ceac (cost-effectiveness acceptability curve) iniciada em 29 e concluída em 49, a qual é responsável pela construção da curva de aceitabilidade de custo-efetividade.

Coluna	Conteúdo
G	Cálculo
H	diff
I	[c]
J	[e]
K	ICER
L	=B4-C4
M	=D4-E4
N	=H4/I4
O	Curva de Aceitabilidade de Custo-Efetividade
P	Net Monet Benefit
Q	1200
R	A
S	B
T	EV [A]
U	EV[B]
V	=MÉDIA(M9:M108)
W	=MÉDIA(N9:N108)
X	Custo-Efetivo?
Y	=MÉDIA(P9:P108)
Z	=MÉDIA(Q9:Q108)
AA	CEAC
AB	A
AC	B
AD	0
AE	0,25
AF	0,75
AG	100
AH	0,38
AI	0,62
AJ	200
AK	0,39
AL	0,61
AM	300
AN	0,41
AO	0,59
AP	400
AQ	0,45
AR	0,55
AS	500
AT	0,5
AU	600
AV	0,51
AW	0,49
AX	700
AY	0,53
AZ	0,47
BA	800
BB	0,58
BC	0,42
BD	900
BE	0,59
BF	0,41
BG	1000
BH	0,59
BI	0,41
BJ	1100
BK	0,59
BL	0,41
BM	1200
BN	0,59
BO	0,41

Figura 4. Exemplo de planilha Simulação (continuação). Para obtenção do gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental dependeremos dos dados calculados nas células H4:J4, que correspondem aos custos incrementais, efetividades incrementais e relações de custo-efetividade incrementais dos resultados determinísticos e dos dados calculados nas células H9:J9 em diante, que correspondem às mesmas variáveis para cada iteração (resultados probabilísticos). Para obtenção das curvas de aceitabilidade de custo-efetividade dependeremos das colunas S e T (curva da tecnologia A) e S e U (curva da tecnologia B).

Considerações finais

Neste segundo de dois artigos, discutimos e ilustramos como realizar análise de sensibilidade probabilística no âmbito das avaliações econômicas em saúde, no programa Microsoft Office Excel®, bem como obter gráficos inerentes à análise probabilística. Salienta-se que nas partes I e II não se objetivou esgotar todas as possibilidades de análise de sensibilidade probabilística, mas sim expor ludicamente o racional como transformar um modelo determinístico em probabilístico, usando para isso duas funções comuns, mas não limitantes de todos os modelos econômicos em saúde. Espera-se, assim, aumentar a difusão destes métodos em estudos brasileiros, contribuindo tanto para explorar mais robustamente os seus resultados, quanto para aumentar a qualidade das evidências produzidas para a tomada de decisão relacionada a avaliação de tecnologias em saúde.

Referências

1. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
2. Department of Health and Ageing. Guidelines for Preparing Submissions to the Pharmaceuti-

cal Benefits Advisory Committee (Versão 4.1). Canberra: Department of Health and Ageing. [Internet]. [acesso em 2017 jul 24]. Disponível em: <http://trove.nla.gov.au/work/31928174?selectedversion=NBD41502406>.

3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies. [Internet]. [acesso em 2017 jul 24]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/about-cadth/how-we-do-it/methods-and-guidelines/guidelines-for-the-economic-evaluation-of-health-technologies-canada>.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal 2013. [Internet]. [acesso 2017 jul 24]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/article/pmg9/chapter/foreword>.
5. Riveros B, Rosim M, Pedro G, Lucchetta R, Nita M. Análise de custo-efetividade e a análise de sensibilidade, um roteiro para execução de uma abordagem probabilística: Introdução à análise de sensibilidade probabilística (Parte I). *J Assist Farm e Farmacocon*. 2016; 1(2):33-38.

Recebido em 25/05/2017.

Aceito para publicação em 24/07/2017.