



Ciência & Saúde Coletiva

ISSN: 1413-8123

cecilia@claves.fiocruz.br

Associação Brasileira de Pós-Graduação em

Saúde Coletiva

Brasil

Coelho de Soárez, Patrícia; Oliveira Soares, Marta; Dutilh Novaes, Hillegonda Maria

Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde

Ciência & Saúde Coletiva, vol. 19, núm. 10, outubro-, 2014, pp. 4209-4222

Associação Brasileira de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

Rio de Janeiro, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63032114025>

- ▶ Como citar este artigo
- ▶ Número completo
- ▶ Mais artigos
- ▶ Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal  
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

## Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde

Decision modeling for economic evaluation of health technologies

Patrícia Coelho de Soárez <sup>1</sup>

Marta Oliveira Soares <sup>2</sup>

Hillegonda Maria Dutilh Novaes <sup>1</sup>

**Abstract** Most economic evaluations that participate in decision-making processes for incorporation and financing of technologies of health systems use decision models to assess the costs and benefits of the compared strategies. Despite the large number of economic evaluations conducted in Brazil, there is a pressing need to conduct an in-depth methodological study of the types of decision models and their applicability in our setting. The objective of this literature review is to contribute to the knowledge and use of decision models in the national context of economic evaluations of health technologies. This article presents general definitions about models and concerns with their use; it describes the main models: decision trees, Markov chains, micro-simulation, simulation of discrete and dynamic events; it discusses the elements involved in the choice of model; and exemplifies the models addressed in national economic evaluation studies of diagnostic and therapeutic preventive technologies and health programs.

**Key words** Decision support techniques, Decision support models, Decision modeling, Decision trees, Markov chains

**Resumo** A maioria das avaliações econômicas que participam dos processos de decisão de incorporação e financiamento de tecnologias dos sistemas de saúde utiliza modelos de decisão para avaliar os custos e benefícios das estratégias comparadas. Apesar do grande número de avaliações econômicas conduzidas no Brasil, há necessidade de aprofundamento metodológico sobre os tipos de modelos de decisão e sua aplicabilidade no nosso meio. O objetivo desta revisão de literatura é contribuir para o conhecimento e o uso de modelos de decisão nos contextos nacionais das avaliações econômicas de tecnologias em saúde. Este artigo apresenta definições gerais sobre modelos e preocupações com o seu uso; descreve os principais modelos: árvore de decisão, Markov, microssimulação, simulação de eventos discretos e dinâmicos; discute os elementos envolvidos na escolha do modelo; e exemplifica os modelos abordados com estudos de avaliação econômica nacionais de tecnologias preventivas e de programas de saúde, diagnósticas e terapêuticas.

**Palavras-chave** Técnicas de apoio para a decisão, Modelos de apoio à decisão, Modelos para decisão, Árvores de decisão, Cadeias de Markov

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. Av. Dr. Arnaldo 455, Cerqueira Cesar. 01.246-903 São Paulo SP Brasil. patricia.soarez@usp.br  
<sup>2</sup> Centre for Health Economics, University of York.

## Introdução

As avaliações econômicas têm se tornado progressivamente parte dos processos que compõem as decisões de incorporação e financiamento de novas tecnologias dos sistemas de saúde de países desenvolvidos. A partir do início da década de 90, elas passaram a ser usadas nas decisões sobre cobertura de medicamentos na Austrália e Canadá<sup>1,2</sup>. No Reino Unido, a agência nacional de avaliação de tecnologias em saúde (The National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) criada em 1999, utiliza as avaliações econômicas nos processos de decisões de uma ampla gama de tecnologias, tais como equipamentos médicos, tecnologias diagnósticas, procedimentos cirúrgicos, além de medicamentos<sup>3</sup>.

No Brasil, o Ministério da Saúde, desde 2003, tem desenvolvido ou encomendado, através do Departamento de Ciência e Tecnologia - DECIT estudos de avaliação econômica e procurado institucionalizar a utilização da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) nas decisões do Sistema Único de Saúde (SUS). Em 2006, foi criada a Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC), com o objetivo de organizar com metodologias pertinentes as evidências de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias submetidas à avaliação, para incorporação ou exclusão de tecnologias pelo Ministério da Saúde. No final de 2011, a CITEC foi extinta e criada a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), cabendo a essa instância a função de assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, alteração ou exclusão pelo SUS de novas tecnologias em saúde, como novos medicamentos, produtos e procedimentos<sup>4</sup>.

A maioria das avaliações econômicas de tecnologias em saúde utiliza modelos de decisão para avaliar os custos e benefícios das estratégias comparadas. Os modelos de decisão organizam informações de fontes primárias e secundárias de forma a reproduzir contextos específicos, segundo pressupostos conceituais e metodológicos e aplicando técnicas matemáticas e computacionais, buscando sintetizar e tornar compreensível um possível efeito de intervenções tecnológicas determinadas sobre problemas de saúde especificados e em populações dadas.

Embora o Brasil seja o país da América Latina com maior número de avaliações econômicas publicadas<sup>5</sup>, ainda há necessidade de aprofundamento metodológico e disseminação do conhecimento sobre os vários tipos de modelos de decisão e sua aplicabilidade no nosso meio.

Este artigo inicia com a revisão de algumas definições gerais sobre modelos e as preocupações com o seu uso, prosseguindo com a apresentação dos principais modelos: árvore de decisão, Markov, microssimulação, simulação de eventos discretos e dinâmicos. Na sequência são discutidos os elementos que envolvem a decisão sobre a escolha do tipo de modelo e apresentados exemplos de estudos de avaliação econômica nacionais de tecnologias preventivas e de programas de saúde, diagnósticas e terapêuticas, que exemplificam os tipos de modelos abordados ao longo do texto e as situações nas quais devem ser utilizados. O objetivo dessa revisão é contribuir para o conhecimento e uso de modelos de decisão nos contextos nacionais das avaliações econômicas de tecnologias de saúde.

## Modelos de decisão em saúde

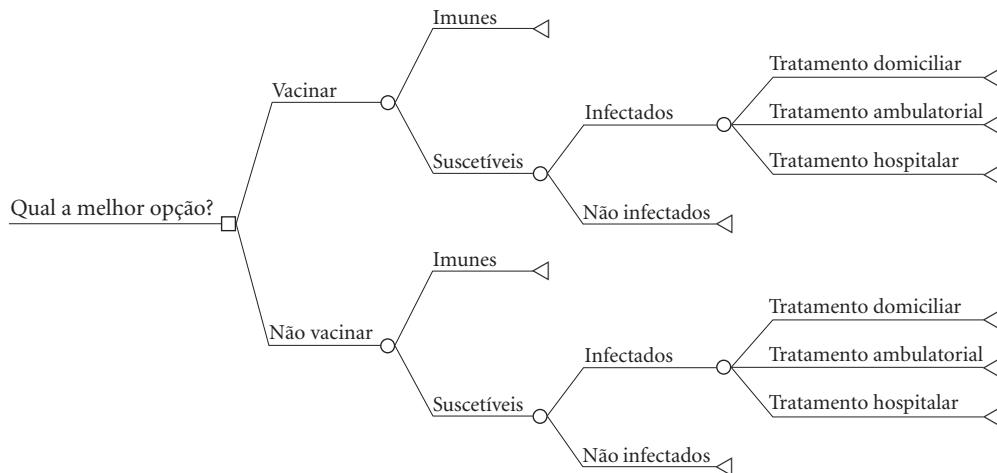
### Definições gerais

O termo modelo é amplo e tem sido utilizado em diversas perspectivas. No contexto das avaliações econômicas em saúde, modelo é qualquer estrutura matemática que se propõe representar desfechos em saúde e econômicos de pacientes ou populações em cenários variados<sup>6</sup>.

Os modelos de decisão procuram representar a complexidade do mundo real de forma mais compreensível, simplificando a análise de problemas complexos sem modificá-los nos seus atributos essenciais<sup>7,8</sup>. Procura dividir o problema em componentes menores sem, no entanto, perder a visão do todo; mapeando os dados mais importantes, a relação entre eles e a relação com os “outputs” do modelo, e o impacto que estes componentes menores podem ter na decisão final. Contudo, um modelo será sempre uma representação simplificada da realidade, não podendo ser reconhecido como uma “verdade” inquestionável, por ter sido produzido pelo método científico. A Figura 1 é um exemplo de um modelo de decisão.

### Fontes de dados

Os dados utilizados para construir as estimativas dos parâmetros do modelo (efetividade clínica, uso de recursos, “utilities”, etc.) podem ser extremamente variados e obtidos de diversas fontes; ensaios clínicos, estudos observacionais, bases de dados administrativos, série de casos, opinião de especialistas e/ou análises secundárias (como revisões sistemáticas, meta-análises). Raramente todos os dados necessários nas avaliações econômicas são extraídos de uma única



**Figura 1.** Representação gráfica do modelo de árvore de decisão.

fonte<sup>1,9</sup>. Os modelos são alimentados com as informações disponíveis e combinarão dados de múltiplas fontes primárias e/ou secundárias.

Em algumas situações, a construção de um modelo deverá se basear somente em dados secundários. A dificuldade dessa abordagem está relacionada à disponibilidade de informações. Na maioria das vezes, os dados disponíveis nas fontes secundárias, especialmente em bases de dados administrativos, foram construídos para fins específicos e mostra-se necessário ajustar os dados existentes para que eles possam ser incluídos na perspectiva que orienta o modelo de decisão.

#### Validade dos resultados dos modelos

A validade dos resultados dos modelos de decisão está condicionada a dois fatores principais:

- 1) A estrutura do modelo, seu tipo e desenho, isto é, quão bem representa a situação que queremos analisar;
- 2) A qualidade da evidência usada para alimentar o modelo;

Com relação ao primeiro fator, uma preocupação recorrente é a falta de transparência da construção do modelo, em que partes ou o todo muitas vezes são de difícil compreensão para o pesquisador que está realizando o estudo e o seu potencial usuário. Analistas se deparam com a escolha entre construir um modelo complexo, que reflete mais acuradamente todos os aspectos importantes da doença e seu tratamento, e um modelo mais simples, mais transparente<sup>10</sup>.

O modelo não deve aparecer como uma “caixa preta” para o usuário final, ao contrário, deve ser o mais transparente possível, de modo que os resultados possam ser compreendidos de forma intuitiva. Os resultados do modelo não devem nunca ser apresentados como estimativas únicas, ou como resultados absolutos de efetividade ou custo. Os “outputs” (saídas) dos modelos devem ser apresentados como subordinados aos dados e pressupostos, e devem incluir uma extensa análise da sensibilidade para explorar os efeitos da sua incerteza sobre os resultados<sup>11</sup>.

Uma grande preocupação também é o grau de liberdade que o modelador possui em decidir sobre os “inputs”. A escolha de um parâmetro no lugar de outro, ou um pressuposto em vez de outro, pode enviesar o modelo a favor ou contra uma determinada tecnologia<sup>6</sup>.

Quanto ao segundo fator, mencionado acima, a validade dos resultados de qualquer modelo depende da qualidade dos dados que o informam. Os dados podem ser provenientes de diversas fontes e estarem sujeitos a diversos graus de viés<sup>6</sup>. Ensaios clínicos podem apresentar randomização ou alocação inadequada, não adesão e/ou perdas, enquanto estudos observacionais podem apresentar viés de seleção, viés de não resposta, e/ou fatores de confusão.

Toda a evidência relevante deve ser identificada, ter sua qualidade avaliada, e, quando apropriado, reunida, usando critérios explícitos, justificáveis e métodos reprodutíveis.

Foram propostos critérios para avaliar a qualidade dos modelos de decisão<sup>7,12</sup>. Uma revisão dos “guidelines” atuais de boas práticas para condução e relato de estudos com modelos de decisão produziu um “checklist”, que fornece um arcabouço de avaliação crítica das avaliações de tecnologias em saúde com base em modelos<sup>13,14</sup>. Recentemente, a Força Tarefa da ISPOR-SMDM (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research – Society for Medical Decision Making) atualizou as recomendações sobre as boas práticas para modelos de decisão analítica<sup>15</sup>.

### Tipos de modelos de decisão em saúde

A taxonomia para classificar os diferentes tipos de modelo tem variado bastante. Kim e Goldie (2008) propuseram uma classificação dos modelos baseada na análise dos seguintes atributos<sup>16,17</sup>:

- 1) Quando a força de infecção do modelo se modifica ao longo do tempo, ele é considerado dinâmico, caso contrário será classificado como estático;
- 2) Se os eventos que o modelo descreve levam em consideração a incerteza, os modelos são estocásticos (ou probabilísticos), se não, são determinísticos;
- 3) Se na simulação da perspectiva populacional o modelo utiliza variáveis com estimativas de médias populacionais, eles são denominados agregados, se for adotada nas estimativas a pers-

pectiva de cada um dos indivíduos de uma população, eles são de nível individual;

4) Os eventos podem ser estimados ocorrendo em intervalos de tempo discretos ou contínuos;

5) Se o modelo permitir a entrada de indivíduos (aberto) ao longo do tempo, caso contrário (fechado) e

6) Os modelos podem ser expressos por equações que são funções de parâmetros lineares ou não lineares.

São muitos os tipos de modelos usados para estimar o impacto de incorporação de novas tecnologias em saúde, árvore de decisão, modelo de Markov, microssimulação, simulação de eventos discretos e modelos dinâmicos. O Quadro 1 apresenta a classificação dos modelos de decisão relacionando-a com a taxonomia apresentada<sup>16</sup>.

### Árvore de decisão

Árvore de decisão é a forma mais simples dos modelos de decisão usados rotineiramente. Ela é valorizada pela sua transparência e excelente capacidade de descrever as opções alternativas<sup>18</sup>. O modelo de árvore de decisão consegue representar problemas clínicos que apresentam relações diretas com desfechos de curta duração.

### Estrutura geral e definições

A árvore de decisão é uma ferramenta visual que descreve graficamente os três principais componentes de um problema de decisão: o modelo propriamente dito, as probabilidades

**Quadro 1.** Classificação dos modelos de decisão.

Atributos	Árvores de decisão	Modelos de Markov	Microssimulação	Modelos Dinâmicos	Simulação de Eventos Discretos
Interação	Estático	Estático	Estático Dinâmico	Dinâmico	Dinâmico
Incerteza	Probabilísticos Determinísticos	Probabilísticos Determinísticos	Probabilísticos Determinísticos	Probabilísticos Determinísticos	Probabilísticos Determinísticos
Nível populacional	Agregados Individuais	Agregados Individuais	Individuais	Agregados Individuais	Individuais
Intervalos de tempo	Discretos	Discretos	Discretos Contínuos	Discretos Contínuos	Contínuos
Entrada de indivíduos	Abertos Fechados	Abertos Fechados	Abertos Fechados	Abertos Fechados	Abertos Fechados
Funções de parâmetros	Linear	Não linear	Não linear	Não linear	Não linear

de ocorrência dos vários eventos que estão sendo modelados e os valores dos desfechos que existem no final de cada percurso<sup>19</sup>.

Sua estrutura é composta de nós, ramos e desfechos. Existem três tipos de nós: nó de decisão, nó de chance e nó terminal. O primeiro passo para desenvolver um modelo é especificar a questão ou problema de decisão. O nó de decisão é representado por um quadrado e indica a decisão fundamental que está sendo considerada, de incorporação de uma tecnologia (Figura 1).

O nó de decisão é seguido por um nó de chance, representado por um círculo, que descreve os vários eventos subsequentes. Cada desfecho possível é associado à sua probabilidade de ocorrência, e as probabilidades representam a possibilidade de um evento particular ocorrer ou a proporção esperada de pacientes de uma coorte que vivenciarão o evento previsto. O nó terminal, representado por um triângulo, indica o valor de um determinado desfecho em saúde<sup>20</sup>.

### Limitações de uso

A estrutura da árvore de decisão apresenta dificuldades na modelização de problemas clínicos com eventos que se repetem ao longo do tempo, como múltiplos episódios de doença<sup>20</sup>. Nessas situações, recomenda-se a utilização de modelos de Markov.

### Modelos de Markov

Desde 1983, quando foram inicialmente introduzidos para determinar o prognóstico de intervenções médicas<sup>21</sup>, tem havido uma aplicação crescente dos Modelos ou Cadeias de Markov<sup>22</sup>. Modelos de Markov são particularmente úteis em doenças com curso clínico de eventos repetidos ao longo do tempo, tais como infarto agudo do miocárdio ou câncer. A natureza cíclica desses modelos também é útil para caracterizar intervenções que se repetem de forma programada ao longo do tempo, tais como nos programas de rastreamento (de câncer de colo cervical e mama)<sup>6</sup>. Sendo assim, este modelo tem sido bastante utilizado na avaliação de programas de rastreamento, tecnologias de diagnóstico e intervenções terapêuticas<sup>3</sup>.

### Estrutura geral e definições

O modelo assume que o paciente está sempre em um dos estados de saúde finitos chamados de estados de Markov. Todos os eventos de interesse são modelados como transições de um estado para outro<sup>23</sup>. O horizonte temporal da análise é dividido em incrementos de tempo iguais chamados ciclos de Markov. Durante cada ciclo, o

paciente pode fazer uma transição de um estado para outro e a probabilidade de transição é constante ao longo do tempo (Cadeias de Markov). Na Figura 2, cada círculo representa um estado de saúde. As setas conectando dois estados diferentes indicam as transições permitidas. Setas que levam de um estado de saúde para ele mesmo indicam que o paciente pode permanecer neste estado por ciclos consecutivos. Pressupõe-se que durante cada ciclo o paciente só pode fazer uma única transição entre diferentes estados de saúde<sup>23</sup>.

A duração de cada ciclo é escolhida para representar intervalo de tempo clinicamente significativo. Se o modelo analisa toda a vida de um paciente e os eventos são relativamente raros, cada ciclo pode ter a duração de um ano. Por outro lado, se o horizonte de tempo é mais curto e os eventos ocorrem mais frequentemente, o ciclo pode ser mensal ou semanal<sup>23</sup>.

Na prática, a dificuldade de construir modelo de Markov está na identificação e aplicação das probabilidades de transição. Geralmente essas probabilidades são obtidas de estudos publicados na literatura. No entanto, as estimativas de taxas de eventos em um período observado podem não ser iguais à probabilidade de transição para cada ciclo. Não podem ser inseridas diretamente no modelo as estimativas de frequência de eventos referidas na literatura sobre a epidemiologia e clínica da doença estudada, as frequências de eventos devem antes ser transformadas em estimativas de probabilidade de transição.

Os dois métodos mais usados para avaliar um modelo de Markov são a simulação de coorte (probabilística) e a simulação de Monte Carlo de primeira-ordem (de nível individual), descritos com detalhe em outras publicações<sup>20,24,25</sup>.

Na simulação de coorte, uma hipotética de pacientes é distribuída entre os possíveis estados de saúde e segue transitando entre os estados de

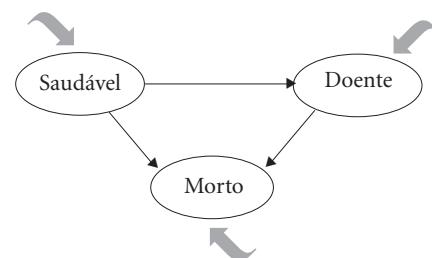


Figura 2. Representação gráfica do modelo de Markov.

saúde de um ciclo para outro, de acordo com as probabilidades de transição. Proporções de pacientes transitam pelos estados de saúde, representando a experiência média dos pacientes daquela coorte. Na simulação de coorte, os pacientes não se movem individualmente, mas como uma coorte e dessa forma não se pode observar a variação individual<sup>25</sup>.

Na simulação de Monte Carlo, em vez de proporções de pacientes fazendo as transições, pacientes individuais são simulados indo de um ciclo para outro, um de cada vez, com base nas suas probabilidades de transição. As probabilidades de transição que determinam cada transição individual durante cada ciclo são realizadas como um evento aleatório por meio de números aleatórios entre 0 e 1, gerados por computador. Os números aleatórios são gerados a cada vez que a simulação é executada<sup>25</sup>. A simulação de Monte Carlo fornece a medida de dispersão em torno da média, que não é fornecida pela simulação de coorte. O desvio padrão para cada distribuição pode ser calculado, porque se tem todos os valores individuais<sup>25</sup>.

### Limitações de uso

Embora a estrutura do modelo garanta uma maior flexibilidade do que a árvore de decisão, ele também apresenta algumas restrições importantes na estruturação de problemas de saúde com cursos clínicos e prognósticos, variáveis e complexos. A restrição está relacionada ao pressuposto Markoviano, ou característica “sem memória” do modelo de Markov. Segundo esse pressuposto, uma vez que o paciente mudou de um estado para outro, o modelo de Markov não terá memória com relação ao estado que o paciente estava anteriormente e a quantidade de tempo permanecida naquele estado. Ou seja, o comportamento de um processo subsequente de qualquer ciclo depende somente da descrição deste ciclo.

Essa é a maior limitação desse modelo, pois o prognóstico da doença de cada paciente geralmente depende da história prévia da doença. Para contornar essa limitação, pode se adicionar “memória” ao modelo de Markov, usando estados temporários e estados túnel. Estados temporários permitem atribuir probabilidades de transição específicas e ajustar “utilities” e custos associados a eventos que são rápidos, mas muito importantes. Estados túnel são uma matriz de estados de Markov temporária, onde os pacientes só podem transitar em uma sequência fixa semelhante à passagem através de um túnel<sup>3,23,24</sup>.

### Modelos dinâmicos

São amplamente utilizados no estudo da dinâmica de transmissão de doenças infecciosas em populações humanas, especialmente em avaliações econômicas de estratégias de imunização.

### Estrutura geral e definições

A maioria dos modelos dinâmicos tem usando sistemas dinâmicos, onde a transição entre os compartimentos é representada por equações diferenciais. Com o aumento do poder computacional, tem sido possível desenvolver abordagens, nas quais cada membro da população é representado individualmente<sup>26</sup>.

Modelos dinâmicos compartimentais assumem que a população pode ser dividida em uma série de grupos, ou compartimentos<sup>27</sup>. A escolha dos compartimentos a serem incluídos no modelo depende da característica da doença em particular a ser modelada e do propósito do modelo. Por exemplo, no modelo MSEIR ilustrado na Figura 3, os recém-nascidos com imunidade passiva (anticorpos maternos), se tornam suscetíveis, expostos, infectados e infectantes e, por último, recuperados<sup>28</sup>.

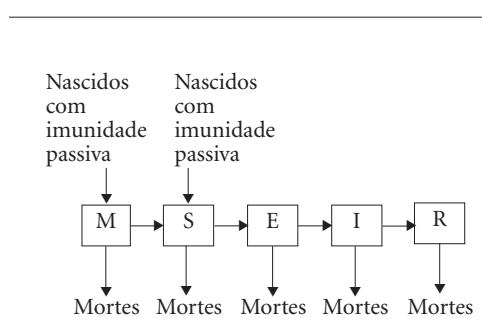
Equações diferenciais descrevem a variação na proporção de indivíduos em cada compartimento. Todos os compartimentos são idade-dependentes, e o fluxo dos indivíduos entre os compartimentos é determinado pelas taxas de transição<sup>27</sup>.

A força de infecção por faixa etária, ou seja, a taxa em que indivíduos suscetíveis de determinada faixa etária se tornam infectados, depende da transmissão idade-específica, da suscetibilidade ao vírus e do padrão de contatos entre os grupos etários<sup>27</sup>.

Modelos dinâmicos populacionais (compartimentais) acompanham grupos e são úteis para modelizar o comportamento médio de doenças epidêmicas em grandes populações, porém permitem uma representação limitada das histórias individuais.

Modelos dinâmicos individuais seguem cada indivíduo ao longo do tempo. Nestes, os indivíduos ao invés de moverem-se entre compartimentos, mudam o seu “estado” interno (de suscetíveis para infectados), de acordo com as suas interações.

Modelos dinâmicos individuais são úteis para modelizar eventos clínicos concomitantes cujo risco depende de eventos passados. A representação desses fenômenos em modelos populacionais exige muitos compartimentos para representar



**Figura 3.** Diagrama de transferência do modelo MSEIR (Maternal passively immune Susceptibles Exposed Infected Recovered).

Adaptado de Hethcote<sup>28</sup>.

cada combinação de estado de saúde e resultado de rastreamento. Modelos individuais podem incorporar a heterogeneidade populacional e possuem flexibilidade para avaliar intervenções complexas. Eles são sempre estocásticos, enquanto que os populacionais podem ser estocásticos ou determinísticos<sup>26</sup>.

Idealmente, modelos dinâmicos são parametrizados com dados específicos da população que está sendo estudada, porque os padrões epidêmicos de doença podem variar em função da localização geográfica, efeitos da aglomeração, diferenças nas condições de vida, nutrição, demografia (taxa de nascimento), diferenças comportamentais sócio-culturais e disponibilidade de atenção à saúde<sup>29</sup>. Para se desenvolver um modelo dinâmico, além dos dados epidemiológicos, demográficos, cobertura vacinal ou cobertura da intervenção (estratégias de rastreamento), uso de recursos e custos associados, necessita-se do percentual de infectados por faixa etária (taxa de ataque estratificada por idade), padrões de soro-prevalência estratificados por idade, medidas de transmissibilidade e densidade populacional como o número de reprodução básico  $R_0$  (número médio de infecções secundárias produzidas por uma pessoa infectada em uma população totalmente suscetível), padrão de “mixing” entre a população de infectados e de suscetíveis (função de contatos) e força de infecção<sup>29,30</sup>.

Modelos dinâmicos requerem um conhecimento profundo do processo infeccioso da doença e, em algumas situações, a grande quantidade de dados necessária para suportar os pressupostos do modelo, pode não estar disponível e a parametrização do modelo dinâmico pode ser muito difícil<sup>31</sup>. À medida que a complexidade do

modelo aumenta a exigência de valores para cada um dos parâmetros rapidamente se multiplica e esses valores raramente estão disponíveis para todos os parâmetros. Tem-se intensificado o uso de métodos de calibração para ajustar a incerteza dos parâmetros do modelo aos dados epidemiológicos disponíveis<sup>30,32</sup>.

#### Diferenças entre modelos estáticos e dinâmicos

A diferença fundamental entre estas duas categorias, é que nos modelos estáticos (árvore de decisão e modelo de Markov) a força de infecção é um parâmetro fixo que não depende da distribuição de doentes pelos compartimentos do modelo, isto é, não são observadas interações entre a dinâmica individual e a dinâmica populacional da doença. Nos modelos dinâmicos a força de infecção depende do número de infectados naquela população, sendo assim um sistema não linear<sup>33</sup>, que pode ser recalculado ciclicamente.

A abordagem conceitual adotada nos modelos dinâmicos está baseada no conhecimento da microbiologia e imunologia da doença em perspectiva populacional, reconhecendo que o risco de infecção de um indivíduo está relacionado ao número de indivíduos infectados na população<sup>34</sup>.

Quando existe possibilidade de mudança na força de infecção, por exemplo, após imunização e o risco da doença clínica é idade dependente, modelos dinâmicos devem ser considerados<sup>35</sup>.

Modelos dinâmicos conseguem incluir os efeitos indiretos da vacinação, também chamados de imunidade de rebanho (i.e., a proteção indireta de pessoas suscetíveis que ocorre quando uma grande parcela da população foi vacinada por dificultar a circulação do agente infeccioso). Quando a imunidade de rebanho é atingida, a vacinação irá reduzir mais do que proporcionalmente ao número de vacinados.

#### Diferenças práticas entre os modelos estáticos e dinâmicos

As diferenças práticas fundamentais na construção dos dois modelos estão relacionadas à complexidade de desenvolvimento, conhecimento e habilidade do pesquisador e disponibilidade de softwares. Modelos estáticos são mais simples de serem construídos quando comparados ao desenvolvimento de modelos dinâmicos que exigem uma “expertise” de programação computacional não encontrada usualmente entre economistas da saúde.

Para a construção de modelos estáticos existem softwares comerciais disponíveis (MS Excel, @Risk, TreeAge Pro, Crystal Ball), ou institucionais (como os modelos TRIVAC, CERVIVAC e UNIVAC desenvolvidos pela *ProVac Initiative* da Organização Panamericana da Saúde - OPAS), bem divulgados e que exigem menor tempo de treinamento para desenvolver a expertise necessária nos profissionais que trabalham com economia da saúde.

Para a construção de modelos dinâmicos, mesmo os softwares “amigáveis” disponíveis (Berkeley Madonna, Maker, Stella, Vensim), com sintaxes simples ou interfaces gráficas do usuário, que permitem rápido desenvolvimento da estrutura do modelo e oferecem várias opções de cálculo para métodos numéricos, exigem que o profissional indique o método numérico para solução de equações e não são amplamente conhecidos. Caso o profissional prefira ter mais flexibilidade em termos de pressupostos e calibragem do modelo, análise de incerteza e escolha de métodos numéricos, ele pode personalizar o seu modelo utilizando Matlab, R, C, C++, Fortran ou Pascal. Mas, para isso, terá que conhecer as linguagens de programação (construção de loops, funções, etc.), bem como os métodos numéricos para solução de sistemas de equações<sup>26,36</sup>.

#### **Decisão sobre a escolha do desenho do modelo**

Geralmente, o responsável pela avaliação econômica tem autonomia para definir o tipo de modelo a ser utilizado na análise. Para tanto, ele precisa conhecer o contexto do sistema de saúde ao qual o estudo se refere, as informações e dados disponíveis, as alternativas metodológicas existentes e os modelos mais apropriados para as circunstâncias dadas para o estudo, tais como contexto político, tempo, recursos e expertises disponíveis. Quando não há adequação entre o que se espera do estudo, o horizonte temporal e a qualidade metodológica, o impacto do estudo poderá ser nulo ou contribuir para decisões que não contemplam da maneira positiva os interesses do sistema de saúde e da população<sup>37</sup>.

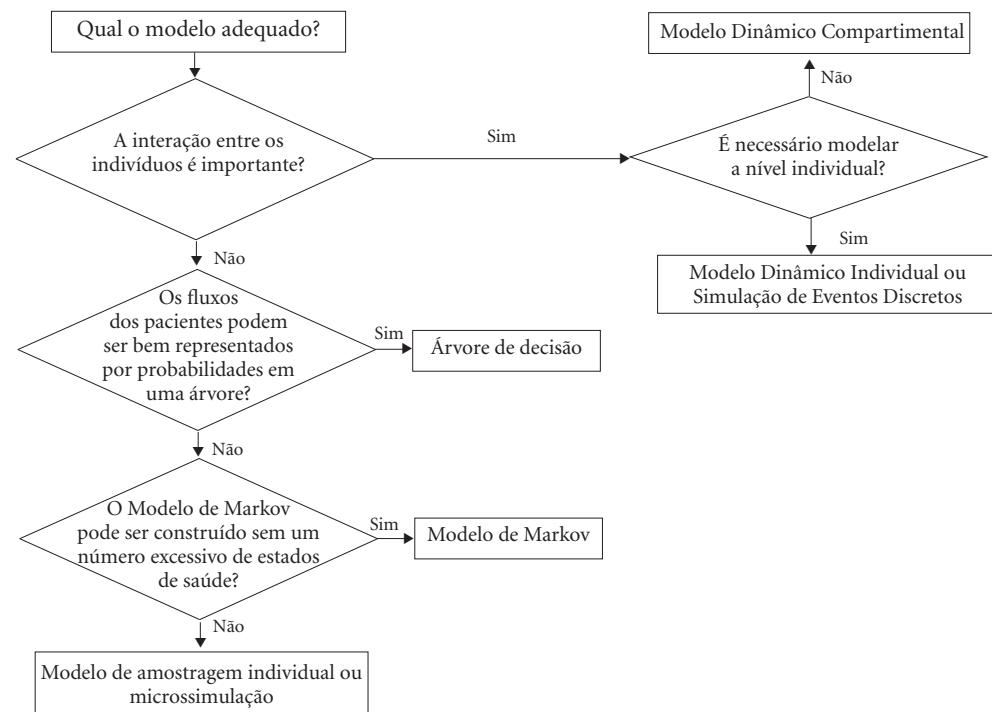
Foram produzidas recomendações que auxiliam na escolha do tipo de modelo de decisão mais adequado para utilizar nas avaliações econômicas<sup>10,37,38</sup>. Barton et al.<sup>10</sup> desenvolveram um “flowchart”, e uma versão adaptada é apresentada na Figura 4. De acordo com esses autores, os modeladores se deparam com uma questão chave que é se os indivíduos no modelo podem ser

considerados independentes uns dos outros. Se a interação entre os indivíduos não for julgada importante, a escolha recai sobre árvores de decisão, modelo de Markov ou modelos de amostragem individual.

Se o período de avaliação é curto e a recorrência de eventos não é importante, a árvore de decisão é o modelo apropriado. Quando é necessário modelar eventos recorrentes, o modelo de Markov é o modelo de escolha. Nos casos em que os modelos de Markov exigem um grande número de estados de saúde para superar o pressuposto Markoviano, o modelador pode usar o modelo de amostragem individual ou microssimulação, o qual sorteia indivíduos com características específicas e acompanha o seu progresso ao longo do tempo. Como os indivíduos se movem um de cada vez, ao invés de uma proporção de indivíduos de uma coorte, o pressuposto Markoviano não se aplica. Com a simulação a nível individual, a história acumulada de cada paciente pode ser usada para determinar as transições, custos e qualidade de vida relacionada à saúde. Ao contrário dos modelos de Markov, eles podem simular o tempo para o próximo evento ao invés de fixar a duração dos ciclos e podem também simular eventos múltiplos ocorrendo simultaneamente<sup>3,37</sup>.

Em algumas circunstâncias, o pressuposto de independência entre os indivíduos pode não ser verdadeiro. Por exemplo, nas doenças infecciosas onde o risco do indivíduo adoecer dependerá em parte do número de indivíduos doentes na população. Ou quando existem limitações nas possibilidades de oferta das tecnologias a toda a população como, por exemplo, nos programas de transplante, onde existe escassez de órgãos e as decisões para qualquer indivíduo afetam todos os demais da fila. Nessas circunstâncias, torna-se essencial modelar as interações entre os indivíduos, e outros modelos são sugeridos, como modelos dinâmicos ou simulação de eventos discretos (SED).

Os conceitos fundamentais dos modelos SED são entidades, atributos, eventos, recursos, filas e tempo. Entidades são objetos que possuem atributos, vivenciam eventos, consumem recursos e entram em filas no decorrer do tempo. Entidades geralmente são pacientes. Atributos são características específicas de cada entidade que a permitem carregar informações (por exemplo, idade, sexo, raça, estado de saúde). Eventos podem ser acontecimentos clínicos (infarto), uso de recursos (admissão hospitalar) ou decisões clínicas (mudança da dose). A disponibilidade de recursos é representada em pontos relevantes



**Figura 4.** Como selecionar o modelo adequado.

Adaptado de Barton et al.<sup>10</sup>.

no tempo (número de médicos ou salas disponíveis). Se o recurso está “ocupado” quando uma entidade precisa dele, a entidade precisa esperar e se forma uma fila. A manipulação discreta do tempo significa que o modelo pode avançar para o próximo evento sem desperdiçar esforços em cálculos provisórios desnecessários (um paciente pode ficar sem nenhum evento por dois anos e então sofrer um infarto do miocárdio, com ambulância, tratamento e outros eventos ocorrendo em minutos)<sup>39</sup>.

SED representam uma boa escolha quando muitas características dos indivíduos devem ser consideradas, particularmente quando elas mudam ao longo do tempo, ou quando o que acontece depois depende do que aconteceu anteriormente. Modelos SED devem ser usados quando o problema de decisão envolve recursos limitados, quando existe interação entre indivíduos, populações ou ambiente, quando o tempo para o evento é mais bem descrito estocasticamente, do que com intervalos de tempo fixos e as dependências do tempo são importantes e quando as trajetórias individuais pelo modelo são influenciadas por características múltiplas dos pacientes

e quando a gravação da experiência individual é desejável<sup>39</sup>.

É importante salientar que existe uma grande heterogeneidade na classificação dos tipos de modelo na literatura, especialmente em relação aos modelos de simulação individual<sup>10</sup>. Na taxonomia desenvolvida por Brennan et al.<sup>37</sup> esses modelos (que podem ser discretos ou contínuos) são identificados como modelos de amostragem individual. A denominação simulação de eventos discretos (SED) tem sido amplamente utilizada na literatura para se referir aos modelos de amostragem individual. Modelos SED, entretanto, se referem especificamente à simulação de procedimentos que acompanham a ocorrência de eventos. Nesses modelos, o tempo avança, quando o próximo evento ocorre, não em ciclos de tempos fixos. Ao contrário dos Modelos de Markov, que dividem o tempo em intervalos, durante os quais os eventos podem ou não ocorrer, nos SED o tempo do próximo evento é estimado com base na distribuição da probabilidade daquele evento<sup>25,39</sup>. Como os eventos podem ser definidos usando estados de saúde e a ocorrência dos eventos pode ser acompanhada avaliando a transição

entre os estados, SED são modelos de estados de transição. Como os modelos de amostragem individual podem ser ou não modelos de estados de transição, SED podem ser classificados como um tipo especial de modelo de amostragem individual. Contrariando o “flowchart” apresentado na Figura 4, alguns autores argumentam que a interação entre pacientes é permitida tanto nos modelos SED, como nos modelos de amostragem individual<sup>37,40</sup>.

### Exemplos de estudos nacionais

Com a finalidade de exemplificar os tipos de modelos, softwares utilizados e as fontes de dados usadas para alimentar os modelos, apresentaremos alguns estudos de avaliação econômica nacionais de tecnologias em saúde.

#### Tecnologias preventivas e de programas de saúde

Para a análise de custo-efetividade do programa de vacinação universal contra o rotavírus foi utilizado modelo estático, do tipo árvore de decisão<sup>41</sup>. O modelo foi desenvolvido no “software” Microsoft Excel e acompanhou uma coorte de nascidos vivos hipotética para estimar os desfechos em saúde e custos associados à diarreia por rotavírus na presença e ausência do programa nacional de imunização. Como a diarreia por rotavírus é geralmente um evento agudo, onde a imensa maioria das crianças se recupera sem sequelas, onde a primeira infecção é a mais importante clinicamente e do ponto de vista econômico e eventos diarreicos recorrentes são geralmente leves, dada a imunidade parcial, o modelo de árvore de decisão foi adequado para representar a questão em estudo. As estimativas de morbidade e mortalidade foram baseadas em revisão da literatura e dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). Os dados de cobertura vacinal foram provenientes do Programa Nacional de Imunização e a eficácia vacinal foi baseada em resultados de ensaios clínicos. As estimativas de custos diretos e indiretos foram baseadas em dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS), Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS), inquéritos populacionais e estudo de custo nacional. Os valores da dose de vacina foram fornecidos pelo Ministério da Saúde.

No estudo de custo-efetividade da vacinação universal contra varicela<sup>42</sup>, como a interação entre os indivíduos era importante, pois existia a

possibilidade de mudança de força de infecção pós-introdução da vacina, os autores utilizaram modelo dinâmico. O modelo desenvolvido dividiu a população total em três compartimentos: Suscetíveis (S), Infectados (I) e Recuperados (R). O modelo contemplou força de infecção variável e permitiu a inclusão dos efeitos de imunidade de rebanho, tais como a mudança na idade média de infecção e proteção de pessoas não vacinadas. No caso da varicela, a inclusão da imunidade de rebanho no modelo dinâmico, estimou um maior número de casos prevenidos pela vacinação, do que se fosse utilizado modelo estático, podendo provocar efeito substancial no custo-efetividade do programa de vacinação contra varicela.

O modelo dinâmico acompanhou a população inicial hipotética (indivíduos de 0 – 79 anos de idade) e todas as 30 coortes de nascidos vivos que foram incorporadas ao longo dos 30 anos de seguimento. O modelo estimou o número de casos de varicela em cada idade e ano de acompanhamento. Um modelo de análise de decisão construído no “software” Microsoft Excel estimou o uso de recursos e custos associados aos casos de varicela<sup>42</sup>. Dados da literatura, dos Sistemas de Informação em Saúde do Brasil (SIH/SUS, SIA/SUS, SIM/DATASUS) e coleta de dados primários foram utilizados para estimar visitas ambulatoriais, hospitalizações, taxa de letalidade, e frequência de incapacidade de longo prazo, pós-encefalite por varicela e custos da varicela.

Para a análise de custo-efetividade da vacina quadrivalente contra o HPV (papilomavírus humano) foi utilizado modelo dinâmico individual aberto com tempo discreto e ciclos com duração mensal<sup>43</sup>. O modelo foi desenvolvido em C++, processado em um cluster de computadores usando OpenMPI e representou uma população brasileira estável de 200.000 indivíduos (49,5% de homens e 50,5% de mulheres). O modelo era do tipo suscetível-infectado-suscetível, onde os indivíduos poderiam mudar os seus “estados de saúde” (suscetível, infectado por HPV, grau de neoplasia cervical intraepitelial, verruga genital, câncer cervical). A força de infecção em cada faixa etária específica e a atividade sexual foi determinada: pela distribuição de parceiros sexuais para aquela faixa e atividade sexual do grupo, número de indivíduos do sexo oposto nesses grupos e probabilidade de transmissão de tipos específicos de HPV em cada relacionamento. A vacinação contra HPV tem efeitos sobre as estratégias de rastreamento de câncer cervical. O rastreamento foi modelizado de acordo com o protocolo brasileiro de rastreamento do câncer

cervical. O modelo dinâmico incluiu os efeitos da imunidade de rebanho, e o autor justificou a escolha pelo individual porque, quando comparado ao modelo compartimental, ele é mais apropriado para modelizar eventos não mutuamente exclusivos e manter o controle de estados de saúde anteriores e dos resultados do rastreamento. Os parâmetros do modelo foram provenientes da literatura, calculados pelo modelo e por métodos de calibração.

### Tecnologias diagnósticas

Uma árvore de decisão foi desenvolvida no “software” TreeAge Pro para comparar o teste rápido ao teste convencional (microscopia) em áreas remotas endêmicas do estado do Pará e Região Amazônica<sup>44</sup>. Uma coorte hipotética de todos os indivíduos (n = 33.491) que apresentaram febre foi acompanhada até os resultados fornecidos pelos testes diagnósticos para malária. Os pacientes poderiam apresentar ou não malária. Se o paciente apresentava malária, o teste diagnóstico podia ser positivo para malária (sensibilidade), indicando infecção por *Plasmodium falciparum* ou *P. vivax*, representando um resultado positivo verdadeiro, ou resultado negativo (1 - sensibilidade) representando um resultado falso negativo. Como nesse estudo os problemas clínicos eram diretos (presença ou ausência de malária) e os desfechos eram de curta duração (resultados dos testes diagnósticos), o modelo de árvore de decisão foi uma escolha acertada. Os dados epidemiológicos e de custos foram obtidos de várias fontes. Dados primários foram coletados nos Departamentos de Saúde Municipais e Estaduais do estado do Pará. Dados secundários incluíram literatura científica, relatórios governamentais oficiais, manuais e normas administrativas do Programa de Controle da Malária, Secretaria de Vigilância em Saúde, Sistema de Informação de Assuntos Estratégicos, Sistema de Informações Hospitalares SIH/SUS e Sistema de Informações Ambulatoriais – SIA/SUS. O modelo foi sensível a pequenas variações na sensibilidade e especificidade da microscopia.

### Tecnologias terapêuticas

Um modelo de Markov foi desenvolvido para analisar a razão de custo-efetividade incremental do cardiodesfibrilador implantável (CDI) comparado à terapia convencional em paciente com insuficiência cardíaca congestiva<sup>45</sup>. Nesse modelo, construído no “software” Data TreeAge

2005, após o implante do cardiodesfibrilador, poderiam ocorrer complicações leves e complicações graves, estas com possibilidade de morte perioperatória. Os pacientes que sobreviviam ao implante entravam nos seguintes estados de Markov: estáveis, óbitos ou complicações. Os ciclos de Markov eram anuais, ou seja, a cada ano os pacientes podiam transitar entre esses estados, podiam passar da condição de estáveis para complicações, de complicações para estáveis, podiam permanecer estáveis no ano seguinte, ou ir a óbito. O modelo combinou dados de várias fontes, tais como dados de literatura e Sistemas de Informação em Saúde nacionais. A estimativa de efetividade (redução do risco de morte associado ao CDI) e as estimativas de complicações foram provenientes de dados secundários, meta-análises, ensaios clínicos, estudos de coorte publicados na literatura. Em virtude da falta de dados nacionais de “utility”, foram utilizados dados internacionais. Em virtude das estimativas disponíveis dos estudos serem anuais, a duração dos ciclos de Markov seguiu essa lógica. Os autores relataram como limitação do estudo, o modelo assumir o benefício do CDI constante ao longo do tempo (20 anos de horizonte temporal da análise), pois a maioria dos ensaios clínicos não acompanhou pacientes por mais de cinco anos, mas o modelo contribuiu para o estudo de possíveis resultados para além do período dos dados coletados nos ensaios clínicos.

### Considerações finais

Modelos de decisão são ferramentas que instrumentalizam a avaliação econômica de tecnologias em saúde e podem auxiliar o processo de tomada de decisão e contribuir para alocação eficiente dos recursos.

Esse texto, ao revisar princípios gerais de uso e escolha do tipo de modelo de decisão em Saúde, reforçou a importância da modelagem bem como a preocupação com as boas práticas relacionadas ao seu uso. A escolha do modelo adequado se faz necessária para o aprimoramento das análises econômicas realizadas no nosso país.

Os acadêmicos, técnicos e gestores que usam informações fornecidas pelos modelos precisam conhecer a estrutura do modelo escolhida, os pressupostos assumidos, estimativas desenvolvidas e avaliar se os mesmos são verdadeiros para o contexto local e compreender para qual direção, esses pressupostos e ou estimativas podem desviar os resultados da análise.

A avaliação econômica de novas tecnologias exige o uso de um modelo apropriado. O que é julgado como apropriado será influenciado pelo contexto da avaliação, conhecimento atual da epidemiologia da doença, disponibilidade de dados e existência de uma equipe técnica qualificada para construir e interpretar os resultados desses modelos.

Informar o debate político, ampliar a compreensão dos tomadores de decisão sobre os problemas de Saúde Pública para melhorar as suas atividades de gestão e planejamento, são as formas pelas quais a modelagem pode servir de apoio às atividades da saúde coletiva.

### **Colaboradores**

PC Soárez, MO Soares e HMD Novaes participaram igualmente de todas as etapas de elaboração do artigo.

## Referências

1. Silva LK. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Cien Saude Colet* 2003; 8(2):501-520.
2. Novaes HMD, Carvalheiro JR. Ciência, tecnologia e inovação em saúde e desenvolvimento social e qualidade de vida: teses para debate. *Cien Saude Colet* 2007; 12(Supl.):1841-1849.
3. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2007.
4. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), Ministério da Saúde. A new Brazilian Committee for Incorporation of Health Technologies and its impact on Public Health System. *Rev Saude Publica* 2011; 45(5):993-996.
5. Iglesias CP, Drummond MF, Rovira J, Group NP. Health-care decision-making processes in Latin America: problems and prospects for the use of economic evaluation. *Int J Technol Assess Health Care* 2005; 21(1):1-14.
6. Kuntz KM, Weinstein MC. Modelling in economic evaluation. In: Drummond MF, McGuire A, editors. *Economic evaluation in health care: merging theory with practice*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 141-171.
7. Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1996.
8. Thornton JG, Lilford RJ, Johnson N. Decision analysis in medicine. *BMJ* 1992; 304(6834):1099-1103.
9. Cooper NJ, Sutton AJ, Ades AE, Paisley S, Jones DR, Models Working Group on the Use of Evidence in Economic Decision Models. Use of evidence in economic decision models: practical issues and methodological challenges. *Health Econ* 2007; 16(12):1277-1286.
10. Barton P, Bryan S, Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *J Health Serv Res Policy* 2004; 9(2):110-118.
11. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, Luce BR. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health* 2003; 6(1):9-17.
12. Sculpher M, Fenwick E, Claxton K. Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models. A suggested framework and example of application. *Pharmacoeconomics* 2000; 17(5):461-477.
13. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, Woolacott, Glanville J. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess* 2004; 8(36):iii-iv, ix-xi, 1-158.
14. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(4):355-371.
15. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices-overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Value Health* 2012; 15(6):796-803.
16. Kim SY, Goldie SJ. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes: a focused review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(3):191-215.
17. Kim JJ, Brisson M, Edmunds WJ, Goldie SJ. Modeling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine* 2008; 26(Supl. 10):K76-K86.
18. Petrou S, Gray A. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and reporting. *BMJ* 2011; 342:d1766.
19. Roberts MS, Sonnenberg FA. Decision Modelling Techniques. In: Chapman GB, Sonnenberg FA, editors. *Decision Making in Health care*. New York: Cambridge University Press; 2003. p. 20-64.
20. Haddix AC, Teutsch SM, Corso PS. *Prevention effectiveness. A guide to decision analysis and economic evaluation*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2002.
21. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 1983; 3(4):419-458.
22. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998; 13(4):397-409.
23. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993; 13(4):322-338.
24. Sun X, Faunce T. Decision-analytical modelling in healthcare economic evaluations. *Eur J Health Econ* 2008; 9(4):313-323.
25. Hunink M, Glasziou P, Siegel JE, Weeks JC, Pliskin JS, Elstein AS, Weinstein MC. *Decision making in health and medicine*. Cambridge: Cambridge University press; 2006.
26. Pitman R, Fisman D, Zaric GS, Postma M, Kretzschmar M, Edmunds J, Brisson M. Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-5. *Value Health* 2012; 15(6):828-834.
27. Anderson RM, May RM. *Infectious diseases in humans: dynamics and control*. Oxford: Oxford University Press; 1991.
28. Hethcote H. The mathematics of infectious diseases. *SIAM* 2000; 42(4):599-653.
29. Szusz EK, Garrison LP, Bauch CT. A review of data needed to parameterize a dynamic model of measles in developing countries. *BMC Res Notes* 2010; 3:75.
30. de Soarez PC. *Uso de modelos de análise de decisão nos programas de vacinação contra varicela* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo; 2009.
31. Trotter CL, Edmunds WJ. Reassessing the cost-effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate (MCC) vaccines using a transmission dynamic model. *Med Decis Making* 2006; 26(1):38-47.
32. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value Health* 2012; 15(6):835-842.
33. Brisson M, Edmunds WJ. Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. *Med Decis Making* 2003; 23(1):76-82.

34. Medley GF. Conflicts between the individual and communities in treatment and control. In: Isham V, Medley GF, editors. *Models for Infectious Human Diseases*. Cambridge: Cambridge University Press; 1996. p. 331-343.
35. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ. Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. *Stat Med* 1999; 18(23):3263-3282.
36. World Health Organization (WHO). Modeling. In: *WHO guide for standardization of economic evaluations of immunizations programmes*. Geneva: WHO; 2008. p. 37-55.
37. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ* 2006; 15(12):1295-1310.
38. Decision analytic modelling: decision trees. In: Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S, editors. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care*. Oxford: Oxford University Press; 2011. p. 179-210.
39. Karnon J, Stahl J, Brennan A, Caro JJ, Mar J, Möller J; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4. *Value Health* 2012; 15(6):821-827.
40. Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 2012; 30(12):1101-1117.
41. de Soárez PC, Valentim J, Sartori AM, Novaes HM. Cost-effectiveness analysis of routine rotavirus vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2008; 23(4):221-230.
42. Valentim J, Sartori AM, de Soárez PC, Amaku M, Azevedo RS, Novaes HM. Cost-effectiveness analysis of universal childhood vaccination against varicella in Brazil. *Vaccine* 2008; 26(49):6281-6291.
43. Vanni T, Mendes Luz P, Foss A, Mesa-Frias M, Legood R. Economic modelling assessment of the HPV quadrivalent vaccine in Brazil: a dynamic individual-based approach. *Vaccine* 2012; 30(32):4866-4871.
44. Oliveira MR, Castro Gomes A, Toscano CM. Cost effectiveness of OptiMal® rapid diagnostic test for malaria in remote areas of the Amazon Region, Brazil. *Malar J* 2010; 9:277.
45. Ribeiro RA, Stella SF, Zimerman LI, Pimentel M, Rohde LE, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in Brazil in the public and private sectors. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(5):577-586.