



Market Access and Patient Engagement Solutions

Teste cutâneo para o diagnóstico de pacientes com suspeita de alergia à penicilina

Dossiê de valor econômico (COSAÚDE)

Documento principal

Reporte final

10 de dezembro de 2018

Preparado para:

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Preparado por:

Wendel Mombaque dos Santos

Bruno Riveros

Rosa Lucchetta

Marcelo Nita

MAPESolutions

bruno.riveros@mapesolutions.com marcelo.nita@mapesolutions.com

Declaração de conflito de interesse dos autores:

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste Parecer Técnico-Científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

DOCUMENTO PRINCIPAL

Dossiê de valor econômico do teste cutâneo para o diagnóstico de pacientes com suspeita de alergia à penicilina.

Esse dossiê é fornecido por MAPES com propósito de ser usado para avaliação do teste cutâneo para o diagnóstico de pacientes com suspeita de alergia à penicilina no Sistema de Saúde Suplementar.

A MAPES somente assegura a acurácia de qualquer parte desse dossiê se utilizada unicamente no contexto do documento como um todo.

Esse dossiê foi preparado pela MAPES através do seu Departamento de Economia da Saúde e Pesquisas de Desfechos com base em estudos clínicos e econômicos realizados globalmente.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	4
LISTA DE FIGURAS.....	5
LISTA DE TABELAS	6
RESUMO EXECUTIVO	7
1. DOMÍNIO ECONÔMICO	8
1.1. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – DESENHO	8
1.1.1. POPULAÇÃO	8
1.1.2. INTERVENÇÃO E COMPARADORES	9
1.1.3. DESFECHOS – MEDIDAS DE EFETIVIDADE	9
1.1.4. MODELO ESCOLHIDO	9
1.1.5. HORIZONTE TEMPORAL.....	10
1.1.6. EFEITOS.....	10
1.1.7. PERSPECTIVA.....	11
1.1.9. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	11
1.1.10. SUPOSIÇÕES DO MODELO.....	12
1.2. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – RESULTADOS.....	12
1.2.1. RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DO CASO-BASE	12
1.2.2. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA.....	15
1.3. CONCLUSÕES SOBRE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	16
1.4. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – DESENHO	17
1.4.1. POPULAÇÃO	17
1.4.2. DINÂMICA DE MERCADO – <i>MARKET SHARE</i>	18
1.4.3. HORIZONTE TEMPORAL.....	19
1.4.4. PERSPECTIVA.....	19
1.4.6. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	19
1.4.7. SUPOSIÇÕES DO MODELO	19
1.5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - RESULTADOS	19
1.5.1. RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DO CASO-BASE	19
1.5.2. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA MULTIVARIADA	20
1.6. CONCLUSÕES SOBRE ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	20
REFERÊNCIAS.....	21

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo conceitual.....	10
Figura 2. Análise de custo-efetividade.	13
Figura 3. Diagrama de tornado.....	15
Figura 4. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade.....	16
Figura 5. Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário.	17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Probabilidades de transição.....	10
Tabela 2. Custos.....	11
Tabela 3. Resultados da análise de custo-efetividade (caso-base).....	14
Tabela 4. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.	18
Tabela 5. Dinâmica de mercado proposta.....	18
Tabela 6. Estimativa da população usuária considerando os cenários.	18
Tabela 7. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base).	19
Tabela 8. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base).	20

RESUMO EXECUTIVO

Título	Dossiê de valor econômico para comparação do teste cutâneo com a dosagem IgE sérica para o diagnóstico de pacientes com suspeita de alergia à penicilina.
Especialidade envolvida	Alergia e Imunologia
Descrição da tecnologia	O teste cutâneo é simples, rápido e pode ser realizado no próprio consultório médico.
Mecanismo de ação	Consiste na utilização de extratos padronizados aplicados na pele para avaliar a reação cutânea local e consequente diagnóstico de alergia ao extrato testado.
Justificativa	A prevalência da alergia à penicilina é estimada em 10% da população, das quais cerca de 0,5% evoluem para reações anafiláticas.
População-alvo	Pacientes com suspeita de alergia à penicilina.
Descrição das avaliações econômicas	<p>Análise de custo-efetividade</p> <ul style="list-style-type: none">• O teste cutâneo domina a dosagem IgE sérica, visto que apresenta mesma efetividade e menor custo. <p>Análise de impacto orçamentário</p> <ul style="list-style-type: none">• A incorporação do teste cutâneo de forma progressiva aponta para uma redução de aproximadamente R\$ 5 milhões em 5 anos.
Recomendação	Recomenda-se o uso do teste cutâneo em pacientes com suspeita de alergia à penicilina, em comparação com a dosagem IgE sérica.

1. DOMÍNIO ECONÔMICO

1.1. Análise de custo-efetividade – Desenho

Consiste em um estudo econômico completo, realizado a partir de dados oriundos de literatura científica para avaliar o custo-efetividade do teste cutâneo versus dosagem IgE sérica para o diagnóstico de pacientes com suspeita de alergia à penicilina. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o checklist *CHEERS Task Force Report* (Quadro 1).¹

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Título	Análise de custo-efetividade teste cutâneo comparado a dosagem IgE sérica para o diagnóstico de pacientes com suspeita de alergia à penicilina.
Contexto e objetivos	A prevalência da alergia à penicilina é estimada em 10% da população, das quais cerca de 1% evoluem para reações anafiláticas. O diagnóstico usualmente proposto é baseado nos testes cutâneos. Desta forma o objetivo deste modelo econômico é realizar a análise de custo-efetividade da dosagem IgE sérica comparada ao teste cutâneo para o diagnóstico de pacientes com suspeita de alergia à penicilina.
População-alvo	Pacientes com suspeita de alergia a penicilina
Localização	Brasil
Perspectiva de análise	Sistema de saúde suplementar
Comparadores	Teste cutâneo Dosagem IgE sérica
Horizonte temporal	Primeiro ano após realização do teste diagnóstico
Taxa de desconto	Não aplicado, tendo em vista o horizonte tempo de um ano
Medidas de efetividade	Especificidade e sensibilidade
Estimativa de custos	Custo diretos: Exames diagnósticos, honorários profissionais, diária hospitalar, complicações.
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de Decisão
Análise de sensibilidade	Diagrama de tornado; análise de monte Carlo
Premissas	Assume-se que as probabilidades entre os comparadores são iguais.

1.1.1. População

A população deste modelo econômico será composta por pacientes com suspeita de alergia à penicilina e que são elegíveis para a realização de testes diagnósticos.

1.1.2. Intervenção e comparadores

Os tratamentos avaliados serão o uso de dosagem IgE sérica *versus* teste cutâneo para o diagnóstico de pacientes com suspeita de alergia à penicilina.

O teste cutâneo é simples, rápido e pode ser realizado no próprio consultório médico. Consiste na utilização de extratos padronizados aplicados na pele para avaliar a reação cutânea local e consequente diagnóstico de alergia ao extrato testado.²

A dosagem IgE sérica no sangue consiste em um método que possibilita a identificação das alergias mediadas por IgE e nas reações mistas. A pesquisa de IgE sérica ao medicamento suspeito pode ser realizada *in vivo* por meio dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata. A detecção de IgE sérica tem sido considerada como indicativo de sensibilização ao medicamento.²

1.1.3. Desfechos – medidas de efetividade

Serão escolhidos como desfechos finais a especificidade e sensibilidade dos testes diagnósticos. A escolha deste desfecho se justifica por ser o parâmetro de efetividade dos testes diagnósticos.

1.1.4. Modelo escolhido

A árvore de decisão foi adotada como modelo de análise dos dados. A escolha deste modelo se justifica devido ao cenário clínico do estudo, pois uma vez realizado o diagnóstico do paciente, este não retornará a sua condição prévia de ausência de suspeita diagnóstica. O modelo final da árvore de decisão está apresentado na figura 1.

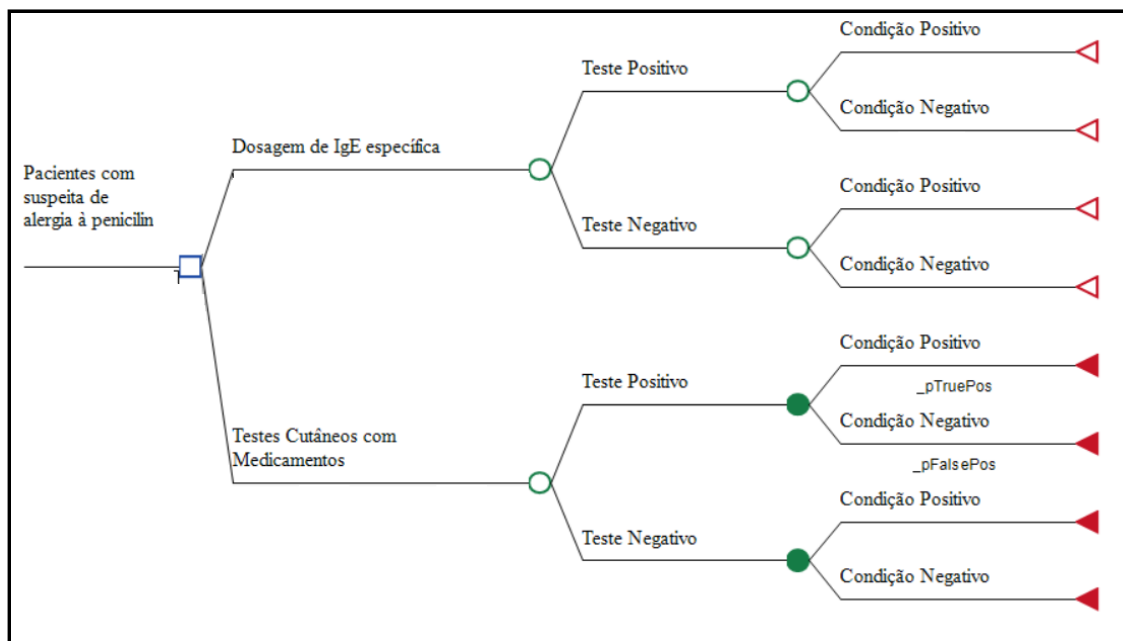


Figura 1. Modelo conceitual.

1.1.5. Horizonte temporal

Será considerado como horizonte temporal o primeiro ano após a ocorrência do teste diagnóstico. Este período se justifica devido à periodicidade de realização dos testes diagnósticos.

1.1.6. Efeitos

Será utilizada como probabilidade de transição a sensibilidade e especificidade para cada teste diagnóstico. O teorema de Bayes foi utilizado com base nas medidas de sensibilidade e especificidade, assim como foi considerado uma prevalência reportada pelos pacientes de 0,5% de reações alérgicas à penicilina na população neste teorema.^{3,45}

O teorema de Bayes consiste em um método que utiliza dados conhecidos *a priori*, neste caso em questão, sensibilidade, especificidade e prevalência para prever a ocorrência de um evento, tais como possibilidade de diagnosticar alergia à penicilina.^{3,4}

Tabela 1. Probabilidades de transição.

Evento	Sensibilidade	Especificidade	Fonte
Teste cutâneo	0,98	0,80	Adkison 2018 ⁶
Dosagem de IgE sérica	0,44	0,80	Decuyper 2017 ⁷

1.1.7. Perspectiva

Sistema de Saúde Suplementar (Operadoras de Saúde)

1.1.8. Custos

Os custos foram classificados em diretos e todos os valores demonstrados neste dossiê estão em real brasileiro. Os custos diretos dos testes diagnósticos foram baseados no contexto brasileiro. Os custos referentes as complicações e acompanhamentos anual foi baseado em estudo dos Estados Unidos da América e ajustado o custo para o contexto brasileiro. Este ajuste foi realizado utilizando ferramenta gratuita baseada na web desenvolvida por Campbell e *Cochrane Economics Methods Group* (CCEMG) e os *Evidence for Policy and Practice Information and Co-ordinating Centre* (EPPI-Center).⁸

O custo da complicação foi consideração a possibilidade de reação anafilática ao teste. O custo de acompanhamento foi baseado na realização de consultas e medicamentos.

Tabela 2. Custos.

Componente	Frequência	Custo Total	Fonte
Teste cutâneo		262,37	
Honorários Médico (consulta e exame)	1	262,37	AMB 2018 ⁹
Dosagem IgE sérica		326,90	
Honorários Médico (consulta)	2	182,30	AMB 2016 ¹⁰
IgE, por alérgeno (cada) - pesquisa e/ou dosagem	4*	144,60	AMB 2016 ¹⁰
Custo complicações	1	275,00	GONZALES 2015 ⁵

*Referente a dosagem de dosar penicilina G, penicilina V, ampicilina e amoxicilina.

1.1.9. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade univariada será demonstrada pelo diagrama de tornado, o qual descreve graficamente como as variações em cada variável afetam o resultado final. O diagrama do tornado é empilhado em ordem decrescente de largura, indicando que as variações nos insumos próximos ao topo têm o maior efeito no resultado (relação de custo-efetividade incremental), enquanto variações nos insumos próximos ao fundo têm efeitos relativamente pequenos o resultado final.¹¹

Adicionalmente foi realizada a análise de sensibilidade probabilística Monte Carlo, a qual permite avaliar a incerteza no modelo e a robustez de nossos resultados. Nós executamos nosso modelo 100.000 vezes para estimar os custos médios e ajustamos as distribuições através de um método informal para produzir distribuições iguais para uma análise Bayesiana formal com antecedentes não informativos.

Para as análises de sensibilidade as variáveis de custo foram ajustadas com percentual de 30% para os limites inferiores e superiores.

1.1.10. Suposições do modelo

- Os pacientes não foram submetidos a testes diagnósticos anteriormente.
- Os pacientes não realizarão testes diagnósticos complementares.
- As probabilidades de realização entre os testes diagnósticos são iguais.

1.2. Análise de custo-efetividade – Resultados

1.2.1. Resultados determinísticos do caso-base

A análise determinística anual do diagnóstico baseado na dosagem IgE específica (absolutamente dominado) é inferior ao teste cutâneo (não dominado), quando consideramos o limiar de disposição a pagar de R\$ 5.000,00. Foi verificado que o teste cutâneo apresenta uma redução do custo de R\$ 65,27 e uma efetividade incremental de inferior à 1% quando comparado ao teste cutâneo. A dosagem IgE específica apresenta uma razão custo-efetividade de R\$ - 24.175,00.

Uma forma pragmática de se interpretar esses resultados é a de que pacientes submetidos a diagnóstico pelo teste cutâneo apresentam a mesma efetividade da dosagem IgE específica do real diagnóstico de alergia à penicilina, apresentando uma redução no custo de R\$ 65,27 por paciente.

Supôs-se nesse estudo, uma disposição a pagar para cada caso de sensibilidade à penicilina de R\$ 5.000,00. Ressalta-se que esse valor é ainda inferior ao atualmente praticado na linha de cuidado estudada. Afinal, o tratamento vigente para esses pacientes consiste na realização dos outros testes diagnósticos (Tabela 3).

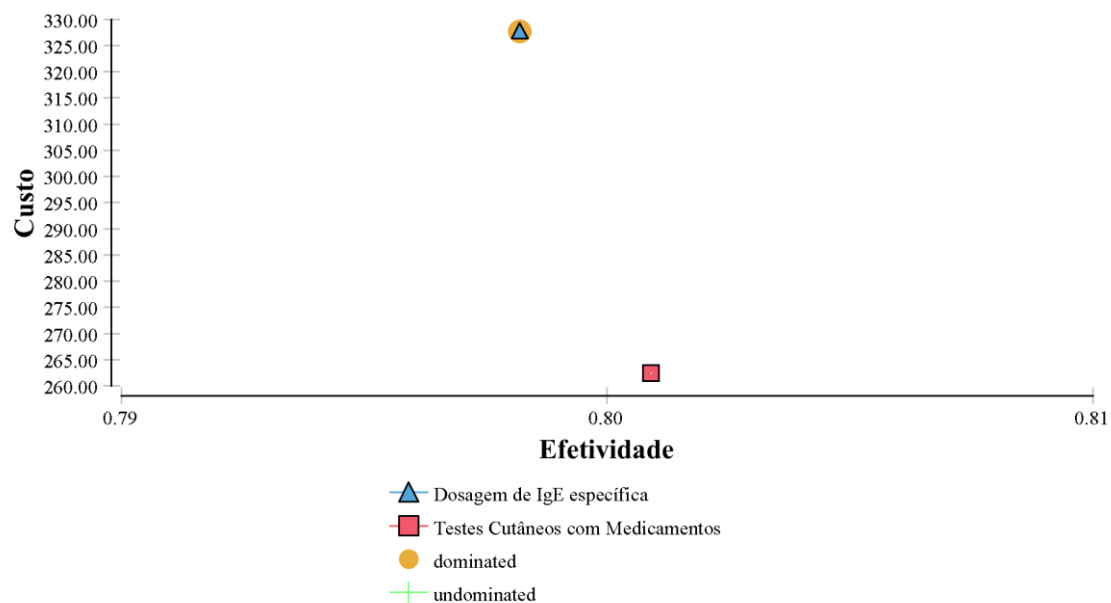


Figura 2. Análise de custo-efetividade.

Tabela 3. Resultados da análise de custo-efetividade (caso-base).

Tratamento	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade Incremental	Custo-efetividade Incremental	NMB	Custo-efetividade	Conclusão
TC	262,40	-	0,80	-	-	3.742,10	327,63	Não dominado
IgE	327,67	65,27	0,80	-	- 24.175,00	3.663,33	410,51	Absolutamente dominado

IgE: Dosagem de IgE específica; TC: Teste cutâneo; NMB – benefício financeiro (considerando o limiar de disposição a pagar de R\$ 5.000).

1.2.2. Resultados da análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística realizada com a variação dos custos dos diagnósticos e complicações demonstrou que o custo do diagnóstico pelo teste cutâneo e da dosagem IgE sérica são os fatores que mais impactam no modelo econômico.

O diagrama de tornado demonstra em ordem decrescente os fatores que mais impactam no resultado de custo-efetividade do modelo (figura 3).

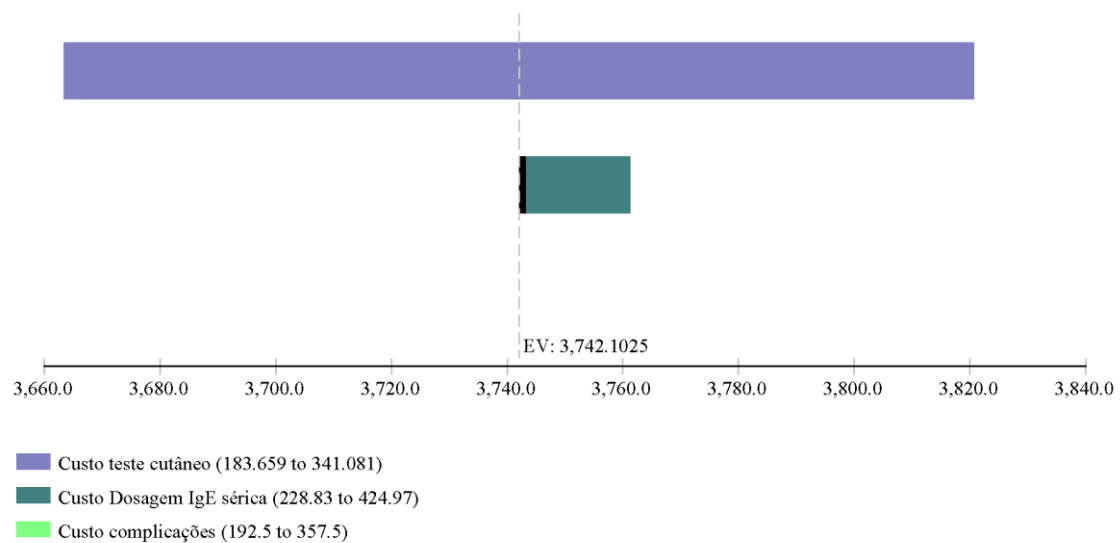


Figura 3. Diagrama de tornado.

A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que após 100.000 alterações das variáveis e considerando todos os limiares de disposição a pagar o diagnóstico baseada no teste cutâneo para o diagnóstico de sensibilidade à penicilina se torna a primeira opção de escolha independentemente do limiar de disposição a pagar (Figura 4).

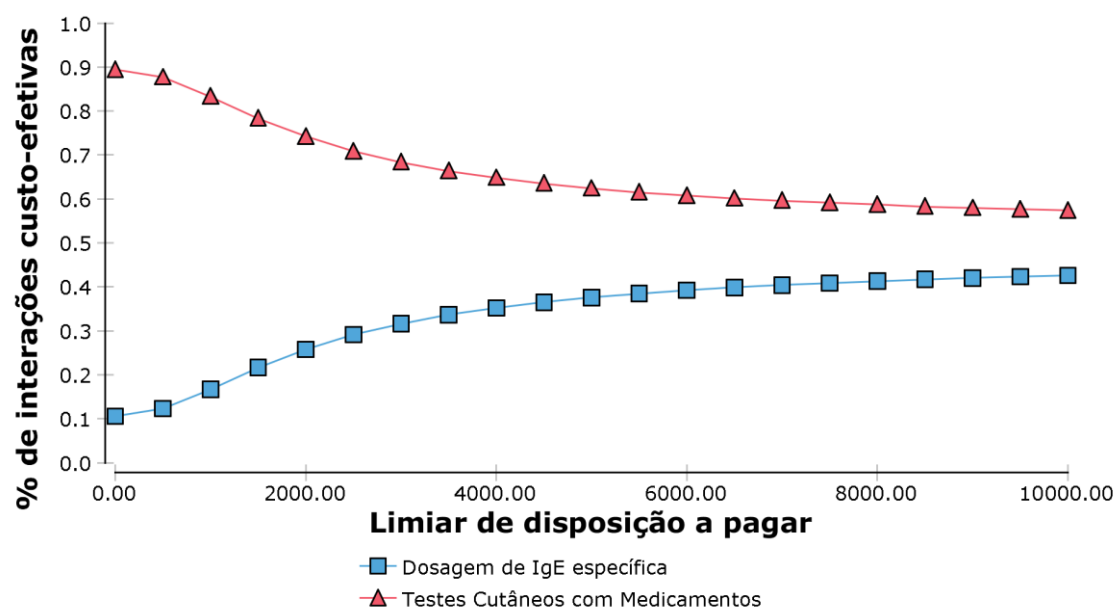


Figura 4. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade.

1.3. Conclusões sobre análise de custo-efetividade

Foi verificado que ambos o teste cutâneo é custo-efetivo em relação a dosagem IgE séria, apresentando a mesma efetividade e menor custo.

1.4. Análise de impacto orçamentário – Desenho

A análise de impacto orçamentário foi realizada com base na incorporação do teste cutâneo para pacientes com suspeita de alergia à penicilina pelo Sistema de Saúde Suplementar. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR.¹² Além disso, a estrutura do modelo é representada esquematicamente na Figura 4.

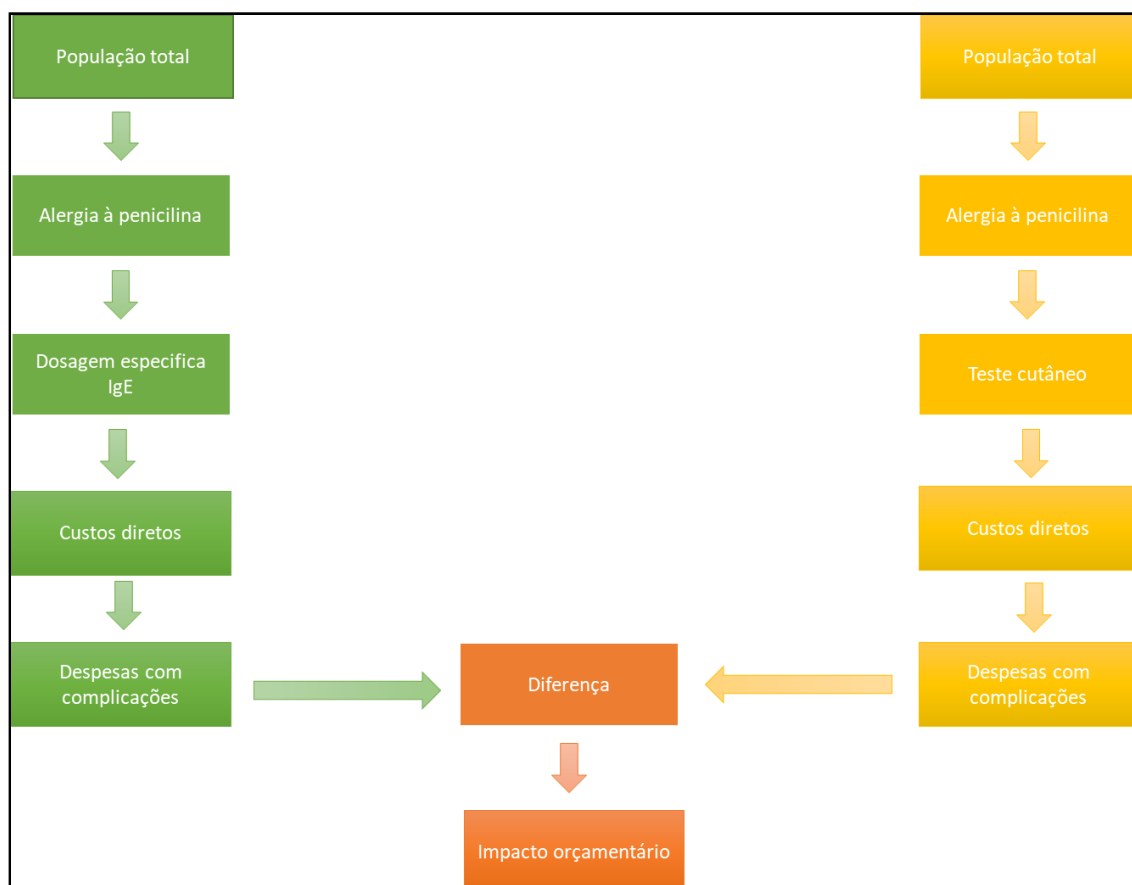


Figura 5. Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário.

1.4.1. População

A população foi estimada com base em dados secundários. Partindo do pressuposto há uma prevalência de 0,5% de pessoas com suspeita de alergia à penicilina⁵. Desta forma foram acessados os da população brasileira no período de 2010 – 2016 e foi realizada uma regressão linear (*Ordinary least squares*) para a determinação da população para os anos de 2020 a 2024. A população final compreendeu 23% (população com acesso ao SSS) do total de pessoas com alergia à penicilina., considerando o acesso à investigação diagnóstica para alergia a penicilina.¹³

Tabela 4. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Brasil	210.659.013	212.077.375	209.186.803	213.495.737	214.914.099
SSS	48.451.573	48.777.796	48.112.965	49.104.020	49.430.243
Alergia	242.258	243.889	240.565	245.520	247.151
Acesso investigação	121.129	121.944	120.282	122.760	123.576

SSS – Sistema de Saúde Suplementar. AP – Alergia à penicilina.

1.4.2. Dinâmica de mercado – *Market share*

O *market share* entre o teste de provação oral e o teste cutâneo foi estimado a partir da expectativa de difusão da tecnologia. Por serem parâmetros com elevado impacto no resultado e por possuírem muita incerteza, esses parâmetros são explorados em análise de cenário. As proporções utilizadas no caso base são apresentadas a seguir:

Tabela 5. Dinâmica de mercado proposta.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Difusão conservadora					
Cenário Atual					
Teste cutâneo	0%	0%	0%	0%	0%
Dosagem específica IgE	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Proposto					
Teste cutâneo	5%	10%	15%	20%	25%
Dosagem específica IgE	95%	90%	85%	80%	75%
Difusão otimista					
Cenário Atual					
Teste cutâneo	0%	0%	0%	0%	0%
Dosagem específica IgE	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Proposto					
Teste cutâneo	10%	20%	30%	40%	50%
Dosagem específica IgE	90%	80%	70%	60%	50%

Tabela 6. Estimativa da população usuária considerando os cenários.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Difusão conservadora					
Cenário Atual					
Teste cutâneo	0	0	0	0	0
Dosagem específica IgE	121.129	121.944	120.282	122.760	123.576
Cenário Proposto					
Teste cutâneo	6.056	12.194	18.042	24.552	30.894
Dosagem específica IgE	115.072	109.750	102.240	98.208	92.682
Difusão otimista					
Cenário Atual					
Teste cutâneo	0	0	0	0	0
Dosagem específica IgE	121.129	121.944	120.282	122.760	123.576
Cenário Proposto					
Teste cutâneo	12.113	24.389	36.085	49.104	61.788
Dosagem específica IgE	109.016	97.556	84.198	73.656	61.788

1.4.3. Horizonte temporal

O horizonte temporal do case base foi de 5 anos. O modelo pode ser ajustado para realizar a análise com horizonte temporal em diferentes períodos.

1.4.4. Perspectiva

A perspectiva dessa análise de impacto orçamentário foi do Sistema de Saúde Suplementar.

1.4.5. Custos

Os custos considerados na análise de impacto orçamentário foram os mesmos da análise de custo-efetividade.

1.4.6. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi a mesma do modelo de custo-efetividade.

1.4.7. Suposições do modelo

As suposições foram as mesmas da análise de custo-efetividade.

1.5. Análise de impacto orçamentário - Resultados

1.5.1. Resultados determinísticos do caso-base

A análise determinística para o período escolhido demonstrou que após a inclusão do teste cutâneo no cenário proposto foi verificado uma redução ao longo de 5 anos de R\$ -5.987.816 e R\$ -11.975.631 com custo de aquisição e oportunidade para, respectivamente, difusão conservadora e otimista.

Tabela 7. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base).

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Difusão Conservadora					
Cenário atual	39.690.317	39.957.551	39.412.938	40.224.785	40.492.019
Cenário proposto	39.295.013	39.161.620	38.235.313	38.622.276	38.475.574
Impacto orçamentário	-395.304	-795.932	-1.177.625	-1.602.510	-2.016.445
Difusão Otimista					
Cenário atual	39.690.317	39.957.551	39.412.938	40.224.785	40.492.019
Cenário proposto	38.899.709	38.365.688	37.057.688	37.019.766	36.459.129
Impacto orçamentário	-790.609	-1.591.863	-2.355.250	-3.205.019	-4.032.890

1.5.2. Resultados da análise de sensibilidade probabilística multivariada

A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que após 100.000 alterações das variáveis e considerando todos os limiares de disposição a pagar o diagnóstico realizado pelo teste cutâneo demonstrou uma redução médio de R\$ 5.969.468 em 5 anos conforme demonstra a tabela 8. Assim como demonstrou que a redução poderá ficar entre R\$ 7.777.647 e R\$ 4.218.167 no período de 5 anos.

Tabela 8. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base).

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Custos de aquisição + oportunidade (valor médio)					
Cenário atual	39.709.698	39.977.062	39.432.183	40.244.427	40.511.791
Cenário proposto	39.315.605	39.183.570	38.258.167	38.646.828	38.501.525
Impacto orçamentário	-394.093	-793.493	-1.174.016	-1.597.599	-2.010.266
Custos de aquisição + oportunidade (valor mínimo)					
Cenário atual	27.842.696	28.030.161	27.648.115	28.217.625	28.405.089
Cenário proposto	27.564.221	27.469.460	26.818.527	27.088.723	26.984.587
Impacto orçamentário	-278.475	-560.701	-829.588	-1.128.901	-1.420.502
Custos de aquisição + oportunidade (valor máximo)					
Cenário atual	51.556.108	51.903.234	51.195.803	52.250.360	52.597.486
Cenário proposto	51.042.642	50.869.388	49.666.171	50.168.840	49.978.301
Impacto orçamentário	-513.466	-1.033.845	-1.529.631	-2.081.519	-2.619.185

1.6. Conclusões sobre análise de impacto orçamentário

Foi verificado que no cenário proposto, com a implementação do teste cutâneo para o diagnóstico de pessoas com alergia à penicilina, os resultados apontam uma redução estimada em aproximadamente R\$ 5 milhões, quando comparado ao cenário atual.

REFERÊNCIAS

1. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
2. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018-Parte 2-Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. 2018 [cited 2018 Nov 7]; Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20180005>
3. Koch K-R. Bayes' theorem. In: Bayesian Inference with Geodetic Applications. Springer; 1990. p. 4–8.
4. Simon D, Boring JR. Sensitivity, Specificity, and Predictive Value [Internet]. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Butterworths; 1990 [cited 2018 Oct 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21250224>
5. Tannert LK, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Positive Skin Test or Specific IgE to Penicillin Does Not Reliably Predict Penicillin Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2017 May 1 [cited 2018 Nov 8];5(3):676–83. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221321981730185X?via%3Dihub>
6. Adkinson NFJ, Mendelson LM, Ressler C, Keogh JC. Penicillin minor determinants: History and relevance for current diagnosis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Nov;121(5):537–44.
7. Decuyper II, Mangodt EA, Van Gasse AL, Claesen K, Uyttebroek A, Faber M, et al. In Vitro Diagnosis of Immediate Drug Hypersensitivity Anno 2017: Potentials and Limitations. Drugs R D. 2017 Jun;17(2):265–78.
8. Shemilt I. CCEMG-EPPI-Centre cost converter; Version 1.4. The Campbell and Cochrane Economics Methods Group (CCEMG) and the Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre (EPPI-Centre) [Internet]. 2014

- [cited 2018 Jul 13]. Available from: <https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/>
9. Associação Médica Brasileira. RESOLUÇÃO NORMATIVA CNHM N° 035/2018. 2018.
 10. Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). 2016.
 11. Eschenbach TG. Spiderplots versus tornado diagrams for sensitivity analysis. *Interfaces (Providence)*. 1992;22(6):40–6.
 12. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro JJ, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Heal*. 2014 Jan;17(1):5–14.
 13. ANS. TabNet Linux 2.6a: Beneficiários por Operadora. 2017.