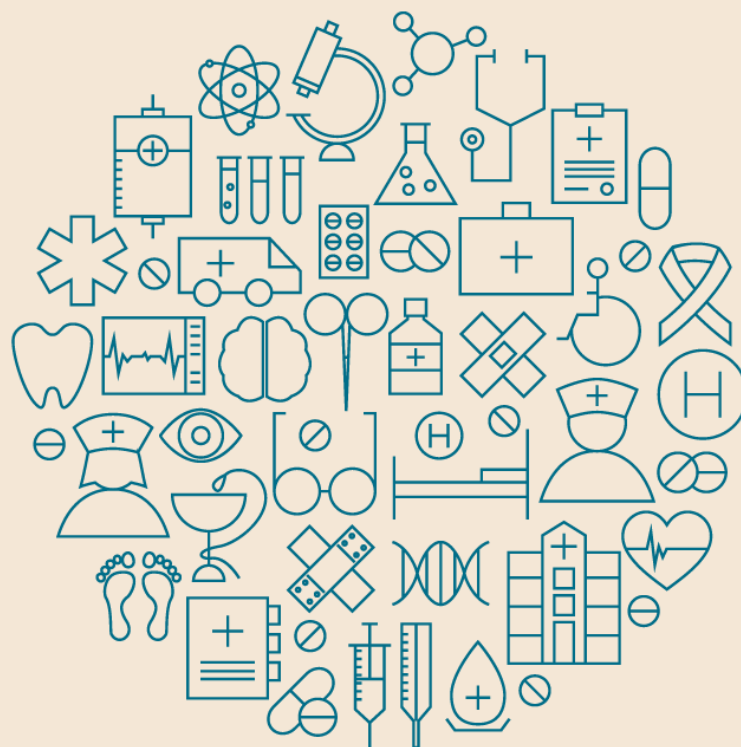


Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Acurácia dos testes de provocação com medicamentos no diagnóstico das reações de hipersensibilidade a medicamentos.



Ciclo de Atualização do Rol 2019-2020

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

Acurácia dos testes de provocação com medicamentos
no diagnóstico das reações de hipersensibilidade a
medicamentos.

Elaborado por:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês

São Paulo - SP

Março/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo	6
3. Condição clínica	8
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
3.2. Tratamento recomendado	8
4. A Tecnologia	10
4.1. Descrição	10
4.2. Ficha técnica	10
5. Análise da evidência	12
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente	12
5.2. Avaliação crítica da demanda.....	13
5.3. Resultados dos estudos incluídos.....	17
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	17
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	18
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	21
5.7. Implementação	22
5.8. Considerações finais	22
6. Referências	23

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Identificação da proposta de atualização do rol analisada no presente documento (página 2)

Figura 2- Algoritmo sugerido para investigação dos casos suspeitos de reação de hipersensibilidade a medicamento (página 9)

Figura 3– Fluxograma da seleção das evidências (página 16)

Figura 4. Impacto orçamentário da inclusão do teste de provocação com medicamentos (página 21)

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) (página 12)

Quadro 2. Pergunta estruturada pela parecerista para elaboração do relatório (PICO) (página 13)

Quadro 3. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 25/03/2020) (página 14)

Quadro 4. Estimativa do número de pacientes elegíveis para o uso do teste de provocação com medicação (página 19)

Quadro 5. Nova estimativa do número de pacientes elegíveis para o uso do teste de provocação com medicação (página 19)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente. (página 18)

Tabela 2 – Parâmetros de custo e fontes de dados. (página 20)

Tabela 3 – Impacto orçamentário total (página 20)

Tabela 4 – Impacto orçamentário incremental (página 20)

LISTA DE ANEXOS

Anexo I: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo II: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo III: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo IV: Declaração de potenciais conflitos de interesses

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência-de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do TESTE DE PROVOCAÇÃO COM MEDICAMENTOS -VIA ORAL E INJETAVÉVEL, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

Figura 1– Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
3743513tY1DYiCyhLQ	9726128	Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

2. RESUMO EXECUTIVO

As informações abaixo foram extraídas pela autora do relatório a partir do corpo do documento submetido pelo proponente (9726128_558451).

Tecnologia: Teste de provocação com medicamentos via oral

Indicação: Diagnóstico da hipersensibilidade/alergia a medicamentos.

Introdução: Os testes de provocação, desafio ou desencadeamento com medicamentos são considerados o padrão-ouro por toda a comunidade científica internacional para o diagnóstico da hipersensibilidade/alergia a medicamentos. Além disso, o teste atual vigente está disponível para um número restrito de medicamentos e apenas para reações mediadas pelo anticorpo IgE. Por fim, o teste de provocação, quando negativo, é de resultado definitivo e permite a liberação do uso da medicação testada, bem como de outras da mesma classe que pudessem estar inadequadamente excluídas.

Pergunta: Os testes de provocação com medicamentos têm acurácia no diagnóstico das reações de hipersensibilidade ou alérgicas a medicamentos quando comparada à dosagem de IgE específica para medicamentos (procedimento existente no rol da ANS)?

Evidências científicas: Não há evidências que suportam ou refutam a inclusão deste procedimento no âmbito da saúde suplementar, considerando que não foram encontrados estudos que comparassem o teste de provocação com medicamentos (tecnologia de interesse) versus dosagem sérica de IgE específica (procedimento disponível no rol da ANS).

Avaliação econômica: A análise de custo-efetividade, considerou um cenário que se limitou a utilização de apenas um medicamento (penicilina) para avaliação de pacientes com hipersensibilidade à medicação e uma prevalência de 0,5% da população (pacientes que evoluíram para reações anafiláticas). Diante deste cenário, a RCEI apresentada pelo proponente foi de R\$ 1.807,67.

Avaliação de impacto orçamentário: O proponente encontrou um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ 2.750,111 e em cinco anos de R\$14.028.303. Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente (prevalência subestimada da população e custo com complicações), optou-se por realizar uma nova análise de impacto orçamentário na planilha da ANS. O impacto orçamentário em um ano foi de R\$ 189.788.874,45 e em cinco anos foi de R\$1.132.291.052,88.

Experiência internacional: O consenso internacional de alergia a drogas (ICON)¹ e a Diretriz para o diagnóstico de reações de hipersensibilidade a medicamentos² recomendam o uso dos testes de provocação para a identificação do medicamento que causa reações de hipersensibilidade a medicamento (RHM); confirmação do diagnóstico quando o histórico é sugestivo ou indisponíveis de outros testes; para excluir reação cruzada em relação a outras drogas sendo o teste de provocação oral preferível sempre que possível. A supervisão médica durante o período de acompanhamento, com a possibilidade de fornecer cuidados médicos intensivos imediatos, se faz necessário.

Considerações Finais: A inclusão do teste de provocação com medicamento, representaria uma opção de teste mais abrangente para a dosagem/pesquisa de medicamentos do que o teste hoje disponível no rol da ANS (a dosagem sérica de IgE específica está disponível apenas para os seguintes fármacos: penicilina, ampicilina, amoxicilina, morfina e insulina) para pacientes com hipersensibilidade a medicamentos porém, seu custo pode variar dependendo da droga a ser dosada/pesquisada. Embora para a recomendação da nova tecnologia o proponente utilizou-se de opiniões de especialistas e recomendações de diretrizes internacionais, uma nova estratégia (mais sensível) foi elaborada com o objetivo de sensibilizar a busca e recuperar o maior número de artigos. Não há evidências que suportam ou refutam a inclusão deste procedimento no âmbito da saúde suplementar, considerando que não foram encontrados estudos que comparassem o teste de provocação com medicamentos (tecnologia de interesse) versus dosagem sérica de IgE específica (procedimento disponível no rol da ANS).

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

As informações abaixo foram extraídas pela autora do relatório a partir do corpo do documento submetido pelo proponente (9726128_558451).

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

As reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM), também conhecidas como “alergias a medicamentos” são frequentes na população geral e são uma importante causa de procura por assistência médica, tanto de emergência como ambulatorial, e leva à substituição da medicação causadora da reação por outra, que nem sempre tem o mesmo perfil de eficácia e segurança. Porém, a maioria dos pacientes que se intitula “alérgico” a determinado fármaco não é verdadeiramente alérgico quando investigado adequadamente por médico especialista. As RHM constituem 15% de todas as reações adversas a medicamentos que afetam mais de 7% da população geral.¹

3.2. Tratamento recomendado

A investigação diagnóstica das RHM envolve inicialmente uma história clínica detalhada, seguida por testes complementares, que podem ser in vitro (laboratoriais) ou in vivo (no próprio paciente). São poucos os exames laboratoriais disponíveis mundialmente que permitem confirmar ou excluir uma alergia a um medicamento. No Brasil, até o momento, apenas a dosagem sérica de imunoglobulina (Ig) E específica para penicilina, ampicilina, amoxicilina, insulina e morfina são padronizados e realizados por laboratórios de análises clínicas.¹

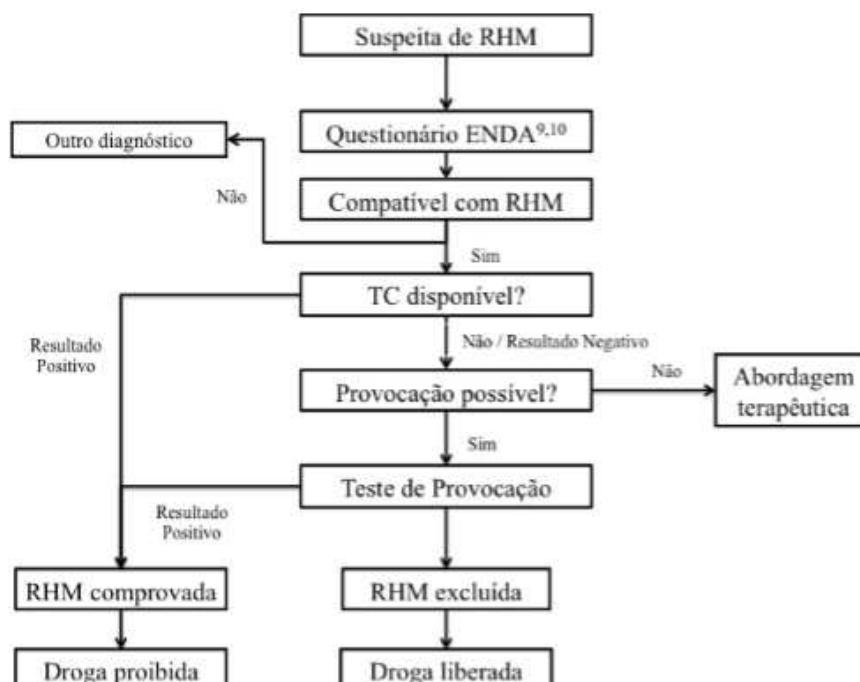
Os testes in vivo podem ser divididos em testes cutâneos e testes de provocação. Os testes cutâneos visam documentar a presença de uma sensibilização alérgica ao agente testado, de acordo com o mecanismo de hipersensibilidade envolvido no processo. Já os testes de provocação, desafio ou desencadeamento, são considerados o padrão-ouro no diagnóstico, visam confirmar ou excluir a hipersensibilidade àquele fármaco, independentemente do mecanismo fisiopatológico envolvido, uma vez que comprovam a reprodutibilidade da reação, ou seja, a repetição dos sintomas quando da reexposição¹

Os testes de provocação são considerados o padrão-ouro no diagnóstico, pois comprovam a tolerância ou reatividade à substância testada. A Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica recomenda a utilização dos testes de provocação com fármacos em quatro situações clínicas principais³:

- Excluir hipersensibilidade em pacientes cuja história clínica não é sugestiva (confirmar tolerância);
- Excluir hipersensibilidade em pacientes com história prévia compatível, mas por droga não quimicamente ou farmacologicamente relacionada a ser usada (confirmar tolerância);
- Excluir reatividade ou intolerância cruzada em pacientes com hipersensibilidade prévia a droga relacionada a ser testada;
- Confirmar hipersensibilidade em pacientes com história compatível, testes in vitro e in vivo negativos ou não disponíveis e ausência de alternativa terapêutica.

As indicações supracitadas e aplicadas internacionalmente na prática há mais de 15 anos foram reiteradas com a publicação do primeiro consenso internacional (ICON Drug Allergy), que formulou um algoritmo diagnóstico para as RHM ¹. Esse algoritmo recomenda que, quando disponível, o teste cutâneo seja realizado antes da provocação. Porém, quando o teste cutâneo é negativo ou não está disponível (RHM não-imunológica, medicação irritativa para aplicação na pele etc), pode-se indicar a provocação diretamente. O algoritmo proposto pelo ICON Drug Allergy está demonstrado na figura 2

Figura 2- Algoritmo sugerido para investigação dos casos suspeitos de reação de hipersensibilidade a medicamento. Adaptado de #ref 1.



RHM= reação de hipersensibilidade a medicamento; ENDA= European Network dor Drug Allergy; TC=teste cutâneo.

4. A TECNOLOGIA

As informações sobre o item “4.1 Descrição” foram extraídas pela autora do relatório a partir do corpo do documento submetido pelo proponente (9726128_558451).

4.1. Descrição

Teste de provocação com medicamento é a administração da medicação em investigação em doses progressivas sob supervisão médica de modo a confirmar ou excluir uma reação de hipersensibilidade. Por definição, a hipersensibilidade é reprodutível, ou seja, a reação tende a se repetir em caso de reexposição. A não recorrência da reação durante o teste sugere que aquele medicamento não foi o causador, ao menos de forma isolada, da reação inicial. Desse modo, essa medicação, cujo teste de provocação for negativo, pode voltar a ser usada com bom perfil de segurança.¹⁻³

Os testes de provocação devem ser realizados por médicos experientes e bem treinados nestes procedimentos, pois a análise das indicações e contraindicações pode ser complexa e esses testes têm o potencial de levar a reações sistêmicas, uma vez que o paciente é exposto à substância suspeita de ter ocasionado a reação índice.^{1,3}

4.2. Ficha técnica

Trata-se de um procedimento que consiste na exposição do paciente a uma substância para avaliação de reações imediatas (manchas pelo corpo, falta de ar, sintomas nasais e oculares, inchaços, sintomas gastrointestinais), por um médico especialista, que possam indicar alergia. Deste modo as seguintes informações: princípio ativo/nome comercial/apresentação/detentor do registro/fabricante/posologia e forma de apresentação/patente não foram possíveis de serem coletadas.

O procedimento está listado na tabela profissional Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos- CBHPM como TESTE DE PROVOCAÇÃO COM MEDICAMENTOS -VIA ORAL E INJETÁVEL (código do procedimento: 2.01.01.38-4 / 2.01.01.39-2).

Indicação proposta pelo proponente: Os testes de provocação com medicamentos estão indicados no diagnóstico de reações de hipersensibilidade a medicamentos, quando há necessidade do uso de determinado fármaco e há relato na história clínica do paciente sugestiva de reação a este medicamento ou classe de fármaco, na indisponibilidade de outros métodos (“in vitro” ou “in vivo”) ou

quando os resultados dos testes cutâneos e/ou a dosagem de IgE específica para o fármaco em questão são negativos.

Contraindicações: Testes de provocação estão contraindicados em RHM não controláveis ou graves:

a) SSJ, NET, DRESS, AGEP, vasculites b) Reações incluindo órgãos internos ou alterações hematológicas
c) Em anafilaxia, desencadeamento pode ser realizado após ampla avaliação risco x benefício, d)
Medicamento suspeito provavelmente não será necessário novamente e há alternativas não
relacionadas eficazes e) Doença concomitante não controlada ou gestação vigente (desencadeamento
pode ser indicado quando o medicamento a ser testado é necessário durante aquela condição) [Fonte:
Consenso Internacional de Alergia a Drogas- ICON]

Precauções: Os testes de provocação devem ocorrer em ambiente hospitalar ou similar a Hospital-Dia;
em casos selecionados (anafilaxia, por exemplo), podem necessitar ambiente de terapia intensiva.
[Fonte: Consenso Internacional de Alergia a Drogas- ICON]

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do TESTE DE PROVOCAÇÃO COM MEDICAMENTOS para DIAGNÓSTICO DAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A MEDICAMENTOS visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no Quadro 1 e foi extraída do documento apresentado pelo proponente (9726128_558451) na página 7.

Quadro 1 – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes com suspeita de alergia à penicilina
Intervenção (tecnologia)	Teste de provocação com penicilina ou amoxicilina
Comparação	Dosagem sérica de IgE específica para penicilina
Desfechos (outcomes)	Acurácia (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo - VPP e valor preditivo negativo-VPN)
Tipo de estudo	ensaios clínicos, revisões, revisões sistemáticas, meta-análises e guidelines

Pergunta: O uso do teste de provocação com penicilina é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com reação de hipersensibilidade a penicilina quando comparado ao teste de IgE específica para penicilina?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases MEDLINE e LILACS o proponente não selecionou nenhum estudo. Os critérios de elegibilidade utilizados pelo proponente foram:

- Critérios de inclusão dos artigos
 - Os desfechos estudados deveriam incluir: sensibilidade, especificidade, VPP e VPN;
 - Os estudos deveriam ter publicação em português ou inglês e com limitação de data (últimos anos);
 - A população deveria ser pacientes com suspeita de alergia à penicilina.
- Critério de exclusão de artigos: Não relatado pelo proponente.

5.2. Avaliação crítica da demanda

A proposta não apresenta coerência para o PICO proposto. A parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no **Anexo I**, e considerou os seguintes itens como inadequados:

- Estruturação da pergunta PICO

O proponente estruturou o PICO restringindo a população e o teste ao uso de uma droga específica, não condizente com a proposta solicitada. A nova estrutura da pergunta PICO, foi adaptada para a pergunta do teste diagnóstico e encontra-se no **Quadro 2**.

Quadro 2. Pergunta estruturada pela parecerista para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes com hipersensibilidade a medicamento
Intervenção (tecnologia)	Teste de provocação com medicamento -via oral e injetável
Comparação	Procedimento disponível no rol da ANS.
Desfechos (outcomes)	sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo -VPP e valor preditivo negativo-VPN.
Tipo de estudo	ensaios clínicos randomizados de fase II-III e/ou revisões sistemáticas da literatura com meta-análise.

Pergunta: O uso do teste de provocação com medicamento -via oral e injetável é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com reação de hipersensibilidade a medicamento quando comparado ao procedimento disponível no rol da ANS?

- Estratégia de busca

O proponente utilizou de “palavras-chaves” para a estruturação da estratégia de busca, ao invés de descritores em ciência, como por exemplo MeSH, além das palavras de texto, como recomendado pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*.⁸ A estratégia de busca, criada pelo proponente, foi realizada para a seleção de estudos e levantamento de dados para a construção do PTC para cada item do acrônimo PICO. Além de ter utilizado de critérios enviesados como incluir artigos apenas de revistas de alto impacto sobre o tema e restrição de idioma.

A parecerista realizou uma nova estratégia de busca (mais sensível) utilizando os itens (P- população) e (I- teste diagnóstico de interesse (teste index) do acrônimo PICO e descritores em ciência. Enfatiza-se aqui que não é recomendado a utilização dos itens (C) e (O) para refinar a busca.⁹ A nova estratégia

foi construída para as bases utilizadas pelo proponente (MEDLINE e LILACS) e para mais duas fontes adicionais (CENTRAL e Epistemonikos). O **Quadro 3** apresenta a comparação dos resultados das estratégias de busca do proponente e das estratégias de busca propostas.

Quadro 3. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 25/03/2020).

Base de dados	Estratégia do proponente	Resultados	Estratégias de busca proposta	Resultados
MEDLINE	"drug" & "allergy" & "self-reported" & "meta-analysis".	Não informado	#1 ("Drug Hypersensitivity"[Mesh]) OR (Drug Hypersensitivities) OR (Hypersensitivities, Drug) OR (Drug Allergy) OR (Allergies, Drug) OR (Drug Allergies) (Hypersensitivity, Drug) OR (Allergy, Drug) #2 (drug provocation tests) OR (provocation tests) OR (drug challenge) OR (graded challenge) OR (test dosing) #3 (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic * [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) #4 #1 AND #2 AND#3	459
LILACS	"drug" & "allergy" & "self-reported" & "meta-analysis".	Não informado	#1 MH:(Hipersensibilidade a Drogas) OR "Hipersensibilidad a las Drogas" OR "Drug Hypersensitivity" OR "Alergia a Drogas" "Sensibilidade à Medicação" OR MH:C20.543.206\$ OR M:C25.100.468\$	4

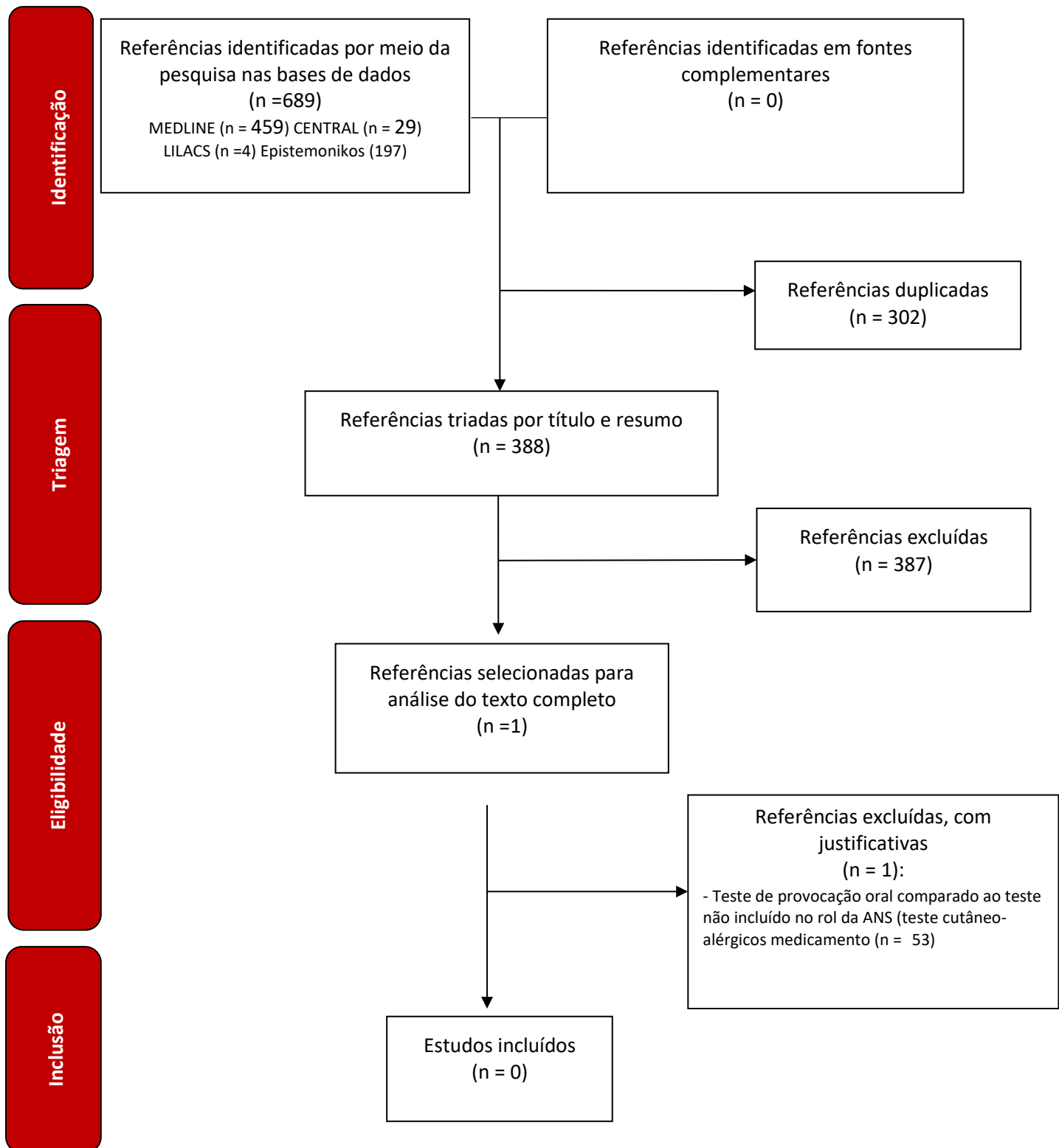
			#2 tw:((teste de provocação) OR (teste de provocação oral) OR (teste de provocação com medicamento)) #3 #2 AND #3	
CENTRAL	NÃO REALIZADA	N/A	#1 MeSH descriptor: [Drug Hypersensitivity] explode all trees #2 "Hypersensitivity, Drug" OR "Drug Allergy" OR "Drug Hypersensitivities" OR "Drug Allergies" OR "Hypersensitivities, Drug" OR "Allergy, Drug" OR "Allergies, Drug" #3 #1 OR #2 #4 "Provocation Tests" OR "drug provocation tests" #5 #3 AND #4	29
Epistemonikos	NÃO REALIZADA	N/A	(Drug Hypersensitivity) AND (drug provocation tests)	197

O proponente, através das estratégias de busca realizadas nas bases de dados LILACS e MEDLINE, encontrou uma revisão sistemática⁴ sobre levantamento epidemiológico de prevalência para alergia de medicamentos, entretanto a revisão foi excluída por não preencher os critérios predefinidos. Deste modo, para a recomendação da nova tecnologia o proponente utilizou-se de opiniões de especialistas e recomendações de diretrizes internacionais.^{1, 2, 3,5,6,7,9}

Considerando os itens de estruturação do PICO e estratégia de busca como inadequados, baseando-se na proposta solicitada para a análise da inclusão ou não dos testes de provocação com medicamentos, foi realizada uma nova busca na literatura por artigos científicos com publicações até 04/05/2019. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no acrônimo PICO a seguir: P (Pacientes com hipersensibilidade a medicamento) I (teste de provocação com medicamentos-via oral e injetável); C: procedimentos disponíveis no Rol da ANS; O (sensibilidade, especificidade, VPP, VPN).

Com base na estruturação do novo PICO, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo preencheu os critérios para esse relatório. A seleção foi feita por um único parecerista por meio da plataforma Rayyan¹⁰. O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na Figura 3.

Figura 3– Fluxograma da seleção das evidências



5.3. Resultados dos estudos incluídos

Não foram encontrados estudos que refutassem ou suportassem a inclusão do teste de provocação com medicamento em comparação com os procedimentos existentes do âmbito da saúde suplementar.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo efetividade que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo II** do presente documento.

A avaliação de custo-efetividade apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros:

- Modelo: Arvore de decisão
- Perspectiva: Saúde suplementar
- Horizonte temporal: 1 ano após realização do teste diagnóstico.
- População-alvo: Pacientes com suspeita de alergia a penicilina e que são elegíveis para a realização de testes diagnósticos.
- Comparador: Dosagem IgE específica para diagnóstico de pacientes com suspeita de alergia à penicilina.
- Taxa de desconto anual: Não aplicado, tendo em vista o horizonte temporal de um ano.
- Desfecho de efetividade: especificidade e sensibilidade dos testes diagnósticos.
- Efeitos: Foi utilizada como probabilidade de transição a sensibilidade e especificidade para cada teste diagnóstico. Foi considerado o teorema de Bayes com base nas medidas de sensibilidade e especificidade para prever a ocorrência de um evento e uma prevalência de 0,5% de reações alérgicas à penicilina que evoluíram para reações anafiláticas (caso-base).
- Uso de recursos: foram incluídos apenas custos diretos (honorários médicos; diária hospitalar; dosagem sérica de IgE, dosagem ou pesquisa de IgE por alérgeno e custos com complicações). 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, entretanto, a fonte do estudo não foi mencionado nas referências.
- Custos: estimados a partir das tabelas da CBHPM edição 2016 e CBHPM edição 2018.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 1.807,67 conforme **Tabela 1**.

Tabela 1 – Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

Item	Efetividade (%)	Diferença de efetividade	Custo (Reais)	Diferença de custo	RCEI
Teste provocação	1,0	0,25	781,82	454,08	1.807,67
Dosagem específica IgE	0,75		327,74		

A análise de custo efetividade, considerou o cenário com apenas a utilização da medicação penicilina para avaliação da hipersensibilidade e utilizando apenas a população alérgica a penicilina que evoluiu para reações anafiláticas (0,5%). A RCEI apresentada pelo proponente (R\$ 1.807,67) apresenta valor um pouco diferentes da RCEI calculada nesta análise crítica (R\$ 1.816,32). No entanto, isso parece ser um erro de cálculo final.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo III** do presente documento.

A análise apresentada considerou a incorporação do teste de provocação com medicamentos comparado com a dosagem específica IgE (procedimento disponível no Rol da ANS) para pacientes com suspeita de alergia à penicilina, considerando os seguintes parâmetros e características:

- 1) Perspectiva: saúde suplementar.
- 2) Horizonte temporal: cinco anos.
- 3) Cenários adotados para comparação:
 - Cenário referência (A): dosagem IgE específica para medicamentos
 - Cenário projetado (B): teste de provocação com medicamento

dosagem IgE específica para medicamentos

- 4) Custos: custos diretos (honorários médicos; diária hospitalar; dosagem sérica de IgE, dosagem ou pesquisa de IgE por alérgeno e custos com complicações- reação anafilática). Os custos foram calculados usando como referência as tabelas da CBHPM (2016 e 2018) e tabela de preços de serviços hospitalares 2016. O estudo que o proponente utilizou como premissa para os custos com complicações não foi mencionado nas referências. Deste modo, foi utilizado os dados da literatura¹² e uma 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 (EPPICenter) para calcular o custo no contexto brasileiro.
- 5) Delimitação da população de interesse: A estimativa do número de pacientes elegíveis foi estimada com base em dados secundários, considerando 0,5% de prevalência de pessoas com suspeita de alergia à penicilina que desenvolveram reações anafiláticas, considerando o acesso à investigação diagnóstica e os pacientes que tiveram resultado negativo para o teste cutâneo à penicilina (**quadro 4**).

Quadro 4. Estimativa do número de pacientes elegíveis para o uso do teste de provocação com medicação.

Ano	Total
2020	3.028
2021	6.097
2022	9.021
2023	12.276
2024	15.447

Considerando que a população foi subestimada, uma nova busca na literatura foi realizada e encontrou-se uma prevalência de 10% de pacientes que reportaram alergia à penicilina^{5,13,14} como demonstrado no **quadro 5**.

Quadro 5. Nova estimativa do número de pacientes elegíveis para o uso do teste de provocação com medicação.

Ano	Total
2020	2.086.693
2021	2.437.635
2022	2.455.935
2023	2.473.327
2024	2.489.865

- 6) Participação no mercado: o proponente assumiu dois cenários (conservador e otimista) estimado a partir da expectativa de difusão da tecnologia. Em um cenário conservador, foi assumido uma participação de mercado para a nova tecnologia de 25% e para um cenário otimista, uma participação de 50%.

O proponente encontrou um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ 2.750,111 e em cinco anos de R\$14.028.303, para um cenário otimista (50% de participação no mercado).

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente (prevalência subestimada da população e custo com complicações- reação anafilática), optou-se por realizar uma nova análise de impacto orçamentário na planilha da ANS, de acordo com os parâmetros de custo apresentados na **tabela 2**. Utilizou-se de uma prevalência de 10% de pessoas com alergia a penicilina considerando o acesso à investigação diagnóstica e os pacientes que tiveram resultado do teste cutâneo negativo e/ou o teste não disponível (premissa para a realização do teste de provocação oral).

O impacto orçamentário incremental em um ano foi estimado em R\$ R\$ 189.788.874,45 e de cinco anos em R\$ 3.335.428,59 (Tabelas 2 e 3) e Figura 4.

Tabela 2 – Parâmetros de custo e fontes de dados

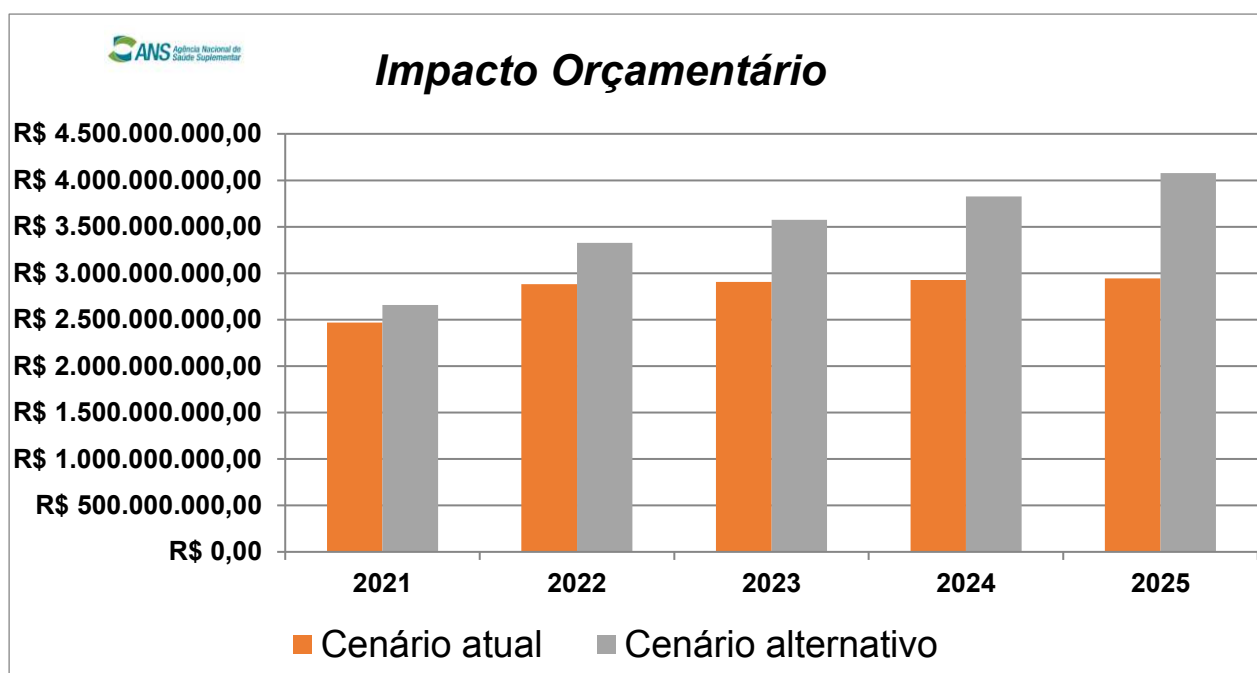
Custo	Valor (Reais)	Referencia
Teste de provocação com medicamentos	Valor do teste: 781,66 Honorário médico 566,66 Diária hospitalar 215,00 Custos com complicação * 528,00 Total: 2.091,32	Tabela de preços e serviços hospitalares 2016/2018 * Blumenthal,2018 ¹²
Dosagem Sérica IgE específica	Valor do teste: 326,90 Honorários médicos: 182,30 IgE, por alérgeno (cada)-pesquisa/dosagem: 144,60 Custos com complicação * 528,00 Total: 1.182,60	Tabela de preços e serviços hospitalares 2016/2018 * Blumenthal,2018 ¹²

Tabela 3 – Impacto orçamentário total

Período	Cenário atual	Cenário alternativo
2021	R\$ 2.467.722.787,02	R\$ 2.657.511.661,47
2022	R\$ 2.882.747.564,91	R\$ 3.326.163.185,62
2023	R\$ 2.904.388.198,83	R\$ 3.574.504.676,40
2024	R\$ 2.924.956.746,72	R\$ 3.824.772.968,70
2025	R\$ 2.944.514.467,26	R\$ 4.076.805.520,14
Total	R\$ 14.124.329.764,74	R\$ 17.459.758.012,33

Tabela 4 – Impacto orçamentário incremental

Período	Cenário alternativo x cenário atual
2021	R\$ 189.788.874,45
2022	R\$ 443.415.620,71
2023	R\$ 670.116.477,57
2024	R\$ 899.816.221,98
2025	R\$ 1.132.291.052,88
Total	R\$ 3.335.428.247,59

Figura 4. Impacto orçamentário da inclusão do teste de provocação com medicamentos.


5.6. Avaliação por outras agências de ATS

O teste de provocação com medicamento não foi avaliado por nenhuma agência de ATS (internacionais e CONITEC).

5.7. Implementação

A implementação da tecnologia demanda de profissionais específicos para a execução tais como: médicos especialistas em Alergia e Imunologia, enfermeiros e/ou técnicos de enfermagem, tendo a necessidade de estabelecimentos com estrutura física para a realização do procedimento (hospitais). Além da sua indicação de uso, baseado no algoritmo criado pelo *consenso internacional (ICON Drug allergy)*, ser recomendado quando o teste cutâneo não estiver disponível ou negativo para a alergia. O custo total do teste provocativo com medicação pode variar, dependendo da droga a ser dosada/pesquisada.

5.8. Considerações finais

A inclusão do teste de provocação com medicamento, representaria uma opção de teste mais abrangente para a dosagem/pesquisa de medicamentos do que o teste hoje disponível no rol da ANS (a dosagem sérica de IgE específica está disponível apenas para os seguintes fármacos: penicilina, ampicilina, amoxicilina, morfina e insulina) para pacientes com hipersensibilidade a medicamentos porém, seu custo pode variar dependendo da droga a ser dosada/pesquisada. Embora para a recomendação da nova tecnologia o proponente utilizou-se de opiniões de especialistas e recomendações de diretrizes internacionais, uma nova estratégia (mais sensível) foi elaborada com o objetivo de sensibilizar a busca e recuperar o maior número de artigos. Não há evidências que suportam ou refutam a inclusão deste procedimento no âmbito da saúde suplementar, considerando que não foram encontrados estudos que comparassem o teste de provocação com medicamentos (tecnologia de interesse) versus dosagem sérica de IgE específica (procedimento disponível no rol da ANS).

6. REFERÊNCIAS

- 1- DEMOLY, P. et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*, v. 69, n. 4, p. 420-437, 2014. ISSN 0105-4538.
- 2- BROCKOW, K.; PRZYBILLA, B.; ABERER, W.; BIRCHER, A. J. et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergo journal international*, 24, n. 3, p. 94-105, 2015.
- 3- ABERER, W. et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*, v. 58, n. 9, p. 854-863, 2003. ISSN 0105-4538.
- 4- SOUSA-PINTO, B.; FONSECA, J. A.; GOMES, E. R. Frequency of self-reported drug allergy: a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, v. 119, n. 4, p. 362-373. e2, 2017. ISSN 1081-1206.
- 5- AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY, A. et al. Drug allergy: an updated practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, v. 105, n. 4, p. 259, 2010. ISSN 1081-1206.
- 6- ROMANO, A. et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics. *Allergy*, v. 59, n. 11, p. 1153-1160, 2004. ISSN 0105-4538.
- 7- KOWALSKI, M. et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)—classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA# and GA2LEN/HANNA. *Allergy*, v. 66, n. 7, p. 818-829, 2011. ISSN 0105-4538.
- 8- DE VET, H.; EISINGA, A.; RIPHAGEN, I.; AERTGEERTS, B. et al. Chapter 7: searching for studies. *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy version 0.4* [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008.
- 9- MIRAKIAN, R. et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clinical & Experimental Allergy*, v. 45, n. 2, p. 300-327, 2015. ISSN 0954-7894.
- 10- OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*, 5, n. 1, p. 210, 2016.

- 11- GROUP, G. W. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ: British Medical Journal*, v. 328, n. 7454, p. 1490, 20
- 12- BLUMENTHAL, K. G. et al. The cost of penicillin allergy evaluation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 6, n. 3, p. 1019-1027. e2, 2018. ISSN 2213-2198.
- 13- GELLER, M. et al. Alergia à penicilina: conduta alergológica. *Rev bras alerg imunopatol*, v. 29, n. 5, p. 194-200, 2006.
- 14- GRUMACH, A. S. et al. A (des) Informação relativa à aplicação da penicilina na rede do sistema de saúde do Brasil: o caso da sífilis. *DST-J bras Doenças Sex Transm*, v. 19, n. 3-4, p. 120-127, 2007. ISSN 0103-4065.

Anexo I: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Acurácia dos testes de provocação com medicamentos no diagnóstico das reações de hipersensibilidade a medicamentos.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.	x				Capa/form SUS
Autores	2	Identifica os autores.	x				capa
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				2
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.	x				2-3
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	x				2-3
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				5

Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.			x		7
Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.			x		20
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.	x				
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	x				
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x				
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				7
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.		x			
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				17
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.			x		17
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.		x			

	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.		x			
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.				x	
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.				x	
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.				x	
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).				x	
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.		x			
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.		x			
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.		x			
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		x			
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.	x				11,12,22

Outros						
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x			24-26

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
6	Parcial	O proponente apresentou a pergunta PICO, entretanto, restringiu a população e o uso dos testes para um fármaco específico. A proposta a ser analisada contempla a utilização do teste para medicamentos, de uma forma geral.
7.1	Parcial	O proponente apresentou apenas duas bases de dados. (LILACS e MEDLINE), não incluindo, por exemplo a base de dados referência para revisões sistemáticas: CENTRAL.
7.2	Não	O proponente utilizou de palavras chaves e não apresentou a estratégia estrutura com operadores booleanos e descritores em ciência.
7.3	Não	O proponente não fornece a data em que as buscas foram realizadas.
7.4	Não	O proponente restringe a busca para artigos publicados nos últimos 10 anos.
7.5	Não	O proponente restringe a busca para artigos em inglês e português.
8.2	Não	O proponente não apresenta critérios de exclusão da proposta a ser analisada.

8.4	Parcial	O proponente considera guidelines para a seleção de artigos. Considerando a pirâmide de evidências como premissa para os níveis de evidências de estudos, de acordo com o grau de confiança dos mesmos, os melhores desenhos de estudos seriam revisões sistemáticas e meta-análise e ensaios clínicos randomizados.
8.5	Não	O proponente, baseou-se para a inclusão do novo procedimento em opiniões de especialistas e guidelines.
8.6	Não	O proponente não apresentou a lista dos estudos excluídos.
10	Não	O proponente, baseou-se a inclusão do novo procedimento em opiniões de especialistas e guidelines. Assim, aponta o posicionamento (a favor ou contra) das sociedades internacionais para a inclusão dos testes de provocação na investigação das alergias a medicamentos (página 21)
11	Não	O proponente apresentou conclusões baseados em guidelines e menciona a qualidade da evidencia como alta, mas não apresentou nenhuma ferramenta para tal consideração, como por exemplo GRADE. ¹¹
12	Não	As recomendações foram baseadas em guidelines e opiniões de especialistas.
13	Não	O proponente não faz recomendações para ações futuras.

(inserir outras linhas se necessário)

[illegible]

População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				8
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x			
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				10-11
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				9
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				10
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				8
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	x				9
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	x				9

[illegible]

Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	x				11
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	x				14
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				11-12
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.			x		12
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				2
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.			x		22-23

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. *Panam Salud Publica*. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. *Epid.e Serv. de Saúde*. 2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
6	Não	Não foram indicadas as peculiaridades do sistema de saúde relevantes na análise.
21	Parcial	O proponente contextualiza os achados e descreve como eles dão sustentação a conclusão alcançada, entretanto, não discute as limitações dos achados.
23	Parcial	O proponente cita que os custos com complicações foram baseados em um estudo dos EUA (Gonzales 2015) entretanto, esse artigo não foi apontado nas referências.

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo III: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Acurácia dos testes de provocação com medicamentos no diagnóstico das reações de hipersensibilidade a medicamentos.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				7 e 17
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				7
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				8
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				19
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				19
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				18

Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				17
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				17
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				17
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				x	
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				x	
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.			x		11
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			x		11

Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).				x	
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				x	
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	x				19
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				20
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				20
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		20
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				2
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.			x		22-23

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
14	Parcial	O proponente descreve todos os custos, entretanto, para o custo com complicação (reação anafilática), não foi indicado nas referências a fonte utilizada como base.
15	Parcial	O proponente descreve todos os custos, entretanto, para o custo com complicação (reação anafilática), não há indicado nas referências a fonte utilizada como base.
22	Parcial	O proponente não apresenta as possíveis limitações da análise.
24	Parcial	O proponente faz menção a um estudo que utilizou para o custo com complicações, mas a fonte não consta nas referências.

(inserir outras linhas se necessário)