



Market Access and Patient Engagement Solutions

Teste de provocação com medicamento comparado à dosagem IgE específica 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 de provocação com medicamento comparado à dosagem IgE específica 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 de provocação com medicamento comparado à dosagem IgE específica 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

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	10
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	22

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).	20
Tabela 8. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base).	20

RESUMO EXECUTIVO

Título	Dossiê de valor do teste de provocação com medicamento comparado à dosagem IgE específica para o diagnóstico de pacientes com suspeita de alergia à penicilina
Especialidade envolvida	Alergia e Imunologia
Descrição da tecnologia	O teste de provocação consiste na oferta do medicamento em investigação ao paciente, o qual é realizado em ambiente controlado, em doses progressivas.
Mecanismo de ação	O medicamento é oferecido ao paciente em doses gradativas e após é realizada o acompanhamento dos sintomas clínicos em período que pode variar de 2 a 24 horas.
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">• Comparado à dosagem de IgE específica, o teste de provocação com medicamento se mostrou mais efetivo, com maior custo e maior eficiência, conforme o limiar de disposição a pagar. <p>Análise de impacto orçamentário</p> <ul style="list-style-type: none">• A incorporação do teste de provocação com medicamento de forma progressiva aponta para um aumento de aproximadamente R\$ 30 milhões em 5 anos.
Recomendação	Recomenda-se o uso do teste de provocação com medicamento em pacientes com suspeita de alergia à penicilina em face da superioridade clínica, melhor custo-efetividade conforme limiar de disposição a pagar, em comparação à dosagem de IgE específica.

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 de provocação com medicamentos *versus* dosagem IgE específica 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 do teste de provocação com medicamento comparado dosagem IgE específica para 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 0,5% evoluem para reações anafiláticas. O diagnóstico usualmente proposto é baseado na dosagem IgE específica. Desta forma o objetivo deste modelo econômico é realizar a análise de custo-efetividade do teste de provocação com medicamento comparado à dosagem IgE específica para 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 de provocação com medicamentos Dosagem IgE específica
Horizonte temporal	Primeiro ano após realização do teste diagnóstico
Taxa de desconto	Não aplicado, tendo em vista o horizonte temporal 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 do teste de provocação com medicamentos comparado à dosagem IgE específica para diagnóstico de pacientes com suspeita de alergia à penicilina.

O teste de provocação oral com medicamentos consiste na oferta progressiva do medicamento suspeito e/ou placebo, em intervalos regulares, sob supervisão médica para monitoramento de possíveis reações clínicas, após um período de exclusão necessário para resolução dos sintomas clínicos.²

A dosagem IgE específica no sangue consiste em um método que possibilita na identificação das alergias mediadas por IgE e nas reações mistas, e este é um dado fundamental. A pesquisa de IgE específica ao medicamento suspeito pode ser realizada *in vivo* por meio dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata. A detecção de IgE específica 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 devido a avaliação ser realizada por diferentes exames de diagnóstico de a alergia à penicilina.

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 positivo ou negativo o paciente não irá retornar a sua condição previa de ausência de diagnóstico.

O modelo final da árvore de decisão está apresentado na figura 1.

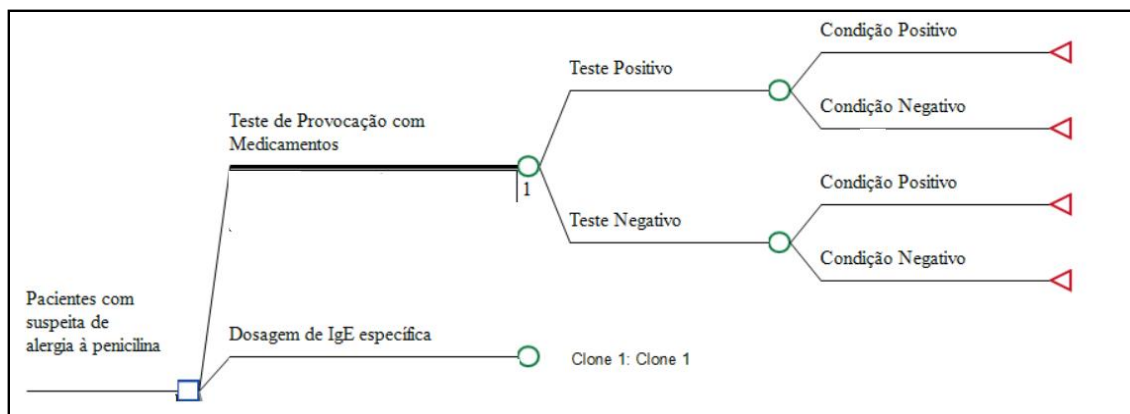


Figura 1. Modelo conceitual.

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 foram utilizadas, assim como foi considerado uma prevalência 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 de provocação com medicamentos	0,88	1,00	MILL 2016 ⁶
Dosagem de IgE sérica	0,39	0,75	TANNERT 2017 ⁵

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. 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).⁷

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 de provocação com medicamentos		781,66	
Honorários Médico (procedimento)	1	566,66	AMB 2018
Diária hospitalar	1	215,00	BRASIL 2016
Dosagem IgE específica		326,90	
Honorários Médico (consulta)	2	182,30	AMB 2016 ⁸
IgE, por alérgeno (cada) - pesquisa e/ou dosagem	4*	144,60	AMB 2016 ⁸
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

Para a análise de sensibilidade univariada, as entradas para o modelo foram permitidas variar em seus intervalos especificados. Os resultados da análise de sensibilidade unidirecional serão demonstrados no diagrama do tornado, que descreve graficamente como as variações em cada entrada afetam o resultado. 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, enquanto variações nos insumos próximos ao fundo têm efeitos relativamente pequenos o resultado final.¹⁰

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

Para a análise 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 irão realizar 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 no Teste de Provocação com medicamentos (não dominado, ou seja, não apresentou efetividade pior que nenhum comparador) é superior a dosagem IgE específica (não dominado), quando consideramos o limiar de disposição a pagar de R\$ 5.000,00. Foi verificado que teste de provocação com medicamentos apresenta um custo adicional de R\$ 454,09 e uma efetividade incremental de 25% quando comparado à dosagem IgE específica. O teste de provocação com medicamentos apresenta uma razão custo-efetividade de R\$ 782,29.

Uma forma pragmática de se interpretar esses resultados é a de que pacientes submetidos a diagnóstico pelo Teste de Provocação com medicamentos possuem uma melhor efetividade do real diagnóstico de alergia à penicilina, apresentando um custo adicional de R\$ 454,09 por paciente diagnosticado.

Supôs-se nesse estudo, uma disposição a pagar para cada caso de sensibilidade à penicilina de R\$ 5.000. 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).

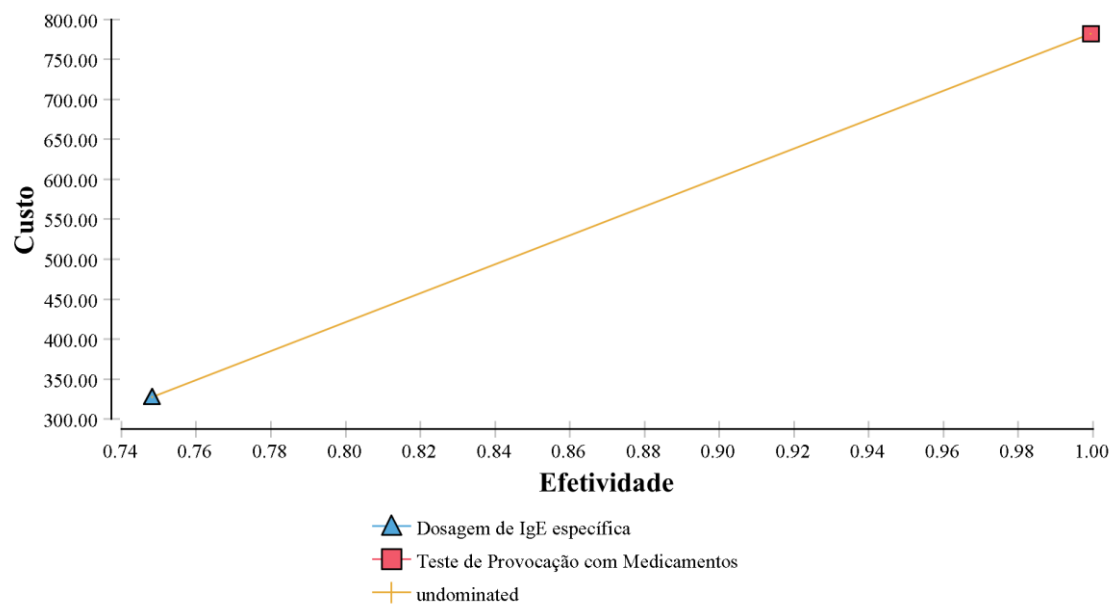


Figura 2. Análise de custo-efetividade.

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
IgE	327,74	-	0,75	-	-	3.413,26	438,04	Não dominado
TP	781,82	454,09	1,00	0,25	1.807,67	4.215,18	782,29	Não dominado

IGE: Dosagem de IgE específica; TP: Teste de provocação com medicamentos; 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 do teste de provocação com medicamentos é o fator que mais impacta 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).

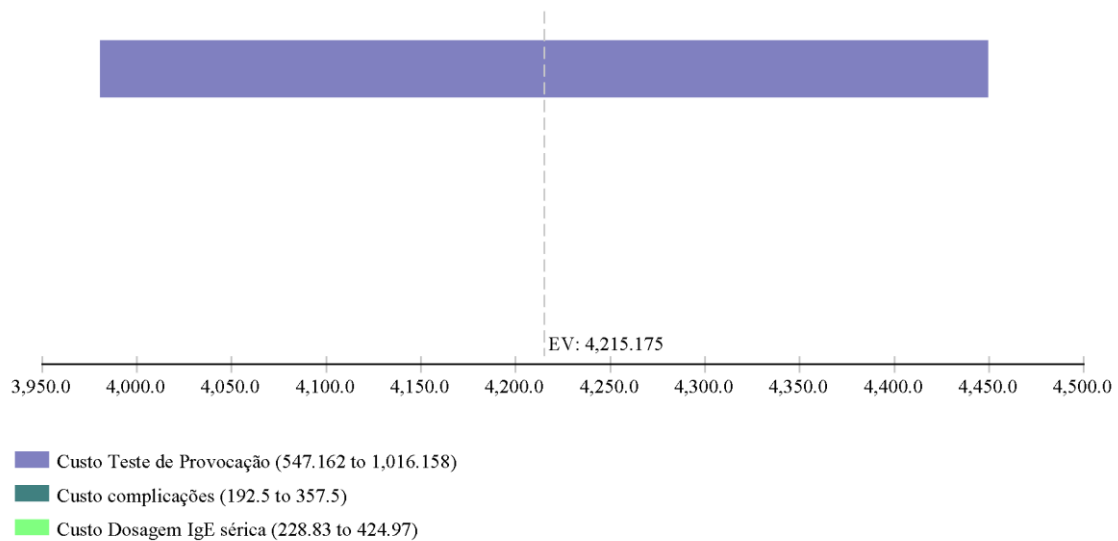


Figura 3. Diagrama de tornado.

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 baseado no teste de provocação com medicamentos para o diagnóstico de hipersensibilidade se torna a primeira opção de escolha a partir do limiar de disposição a pagar superior a R\$ 2.000 (Figura 4).

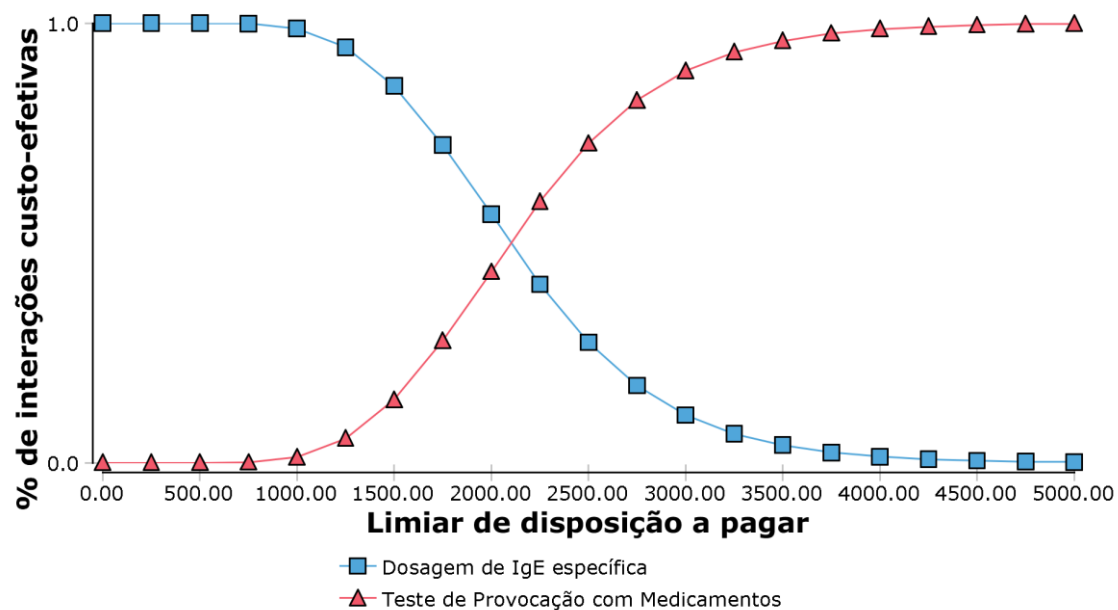


Figura 4. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade.

1.3. Conclusões sobre análise de custo-efetividade

Foi verificado que o teste de provocação com medicamentos é o teste diagnóstico mais custo-efetivo, visto que é o diagnóstico mais efetivo e o seu custo é inferior ao nosso limiar de disposição a pagar.

1.4. Análise de impacto orçamentário - Desenho

A análise de impacto orçamentário foi realizada com base na incorporação do teste de provocação com medicamentos 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.¹¹ Além disso, a estrutura do modelo é representada esquematicamente na Figura 4.

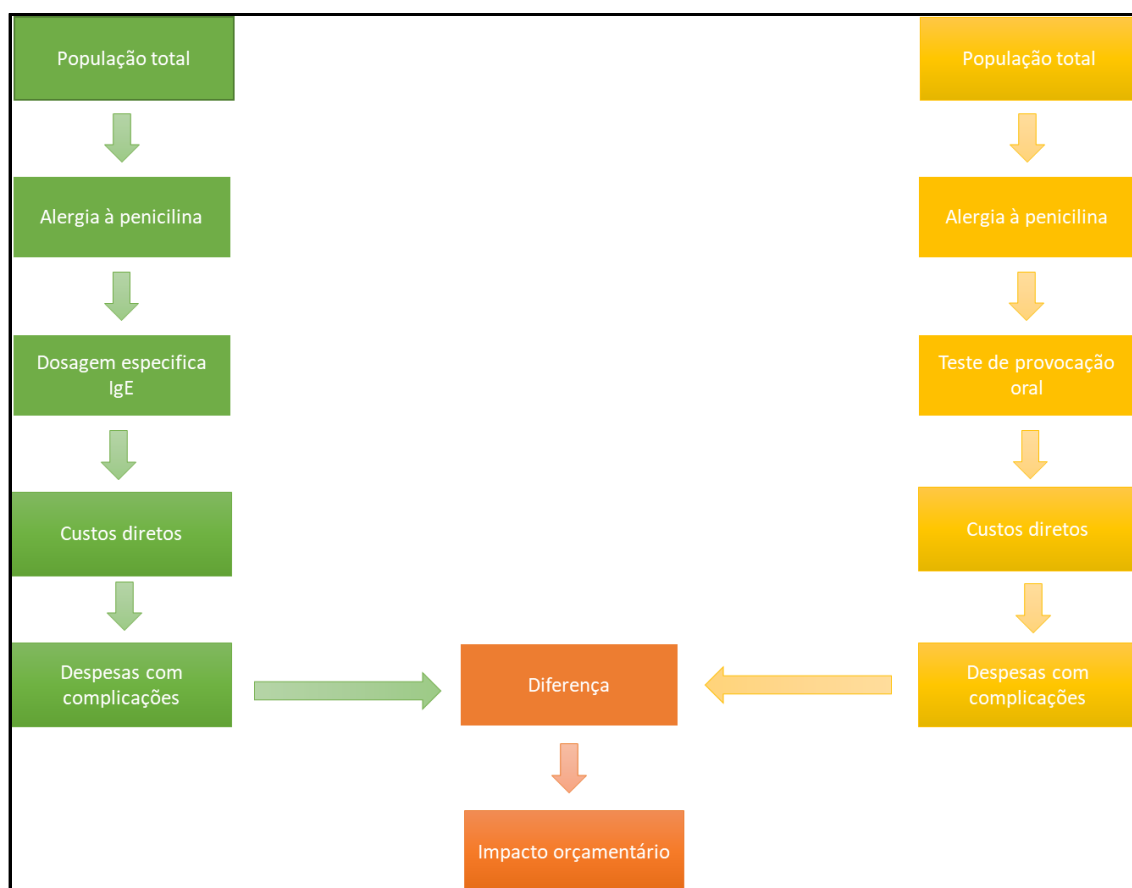


Figura 5. Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário.

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 penicilina.⁵ Desta forma foi acessado 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 e os pacientes que tiveram resultado negativo para o teste cutâneo a penicilina.

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
Resultado negativo teste cutâneo	60.564	60.972	60.141	61.380	61.788

SSS – Sistema de Saúde Suplementar.

1.4.2. Dinâmica de mercado – *Market share*

O *market share* entre o teste de provocação com medicamentos e a dosagem IgE específica 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 de provocação com medicamentos	0%	0%	0%	0%	0%
Dosagem IgE específica	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Proposto					
Teste de provocação com medicamentos	5%	10%	15%	20%	25%
Dosagem IgE específica	95%	90%	85%	80%	75%
Difusão otimista					
Cenário Atual					
Teste de provocação com medicamentos	0%	0%	0%	0%	0%
Dosagem IgE específica	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Proposto					
Teste de provocação com medicamentos	10%	20%	30%	40%	50%
Dosagem IgE específica	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 de provocação com	0	0	0	0	0

medicamentos					
Dosagem IgE específica	60.564	60.972	60.141	61.380	61.788
Cenário Proposto					
Teste de provação com medicamentos	3.028	6.097	9.021	12.276	15.447
Dosagem IgE específica	57.536	54.875	51.120	49.104	46.341
Difusão otimista					
Cenário Atual					
Teste de provação com medicamentos	0	0	0	0	0
Dosagem IgE específica	60.564	60.972	60.141	61.380	61.788
Cenário Proposto					
Teste de provação com medicamentos	6.056	12.194	18.042	24.552	30.894
Dosagem IgE específica	54.508	48.778	42.099	36.828	30.894

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 de provocação com medicamentos no cenário proposto foi verificado

um aumento ao longo de 5 anos de R\$ 20.828.461 e R\$ 41.656.922 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	19.849.398	19.983.044	19.710.679	20.116.689	20.250.335
Cenário proposto	21.224.454	22.751.671	23.807.017	25.690.977	27.264.486
Impacto orçamentário	1.375.056	2.768.628	4.096.338	5.574.288	7.014.151
Difusão Otimista					
Cenário atual	19.849.398	19.983.044	19.710.679	20.116.689	20.250.335
Cenário proposto	22.599.509	25.520.299	27.903.354	31.265.266	34.278.638
Impacto orçamentário	2.750.111	5.537.255	8.192.676	11.148.577	14.028.303

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 de provação com medicamentos demonstrou um aumento médio de R\$ 20.477.778 em 5 anos conforme demonstra a tabela 8. Assim como demonstrou que o investimento não irá ultrapassar R\$ 26.544.752 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	19.854.849	19.988.531	19.716.092	20.122.213	20.255.896
Cenário proposto	21.232.539	22.762.463	23.820.278	25.316.593	27.283.486
Impacto orçamentário	1.377.690	2.773.932	4.104.186	5.194.380	7.027.590
Custos de aquisição + oportunidade (valor mínimo)					
Cenário atual	13.930.433	14.024.226	13.833.079	14.118.019	14.211.813
Cenário proposto	14.892.954	15.962.229	16.700.461	17.745.480	19.121.626
Impacto orçamentário	962.521	1.938.003	2.867.382	3.627.461	4.909.813
Custos de aquisição + oportunidade (valor máximo)					
Cenário atual	25.754.434	25.927.838	25.574.446	26.101.242	26.274.646
Cenário proposto	27.542.054	29.527.151	30.899.830	32.815.032	35.393.290
Impacto orçamentário	1.787.621	3.599.314	5.325.383	6.713.790	9.118.644

1.6. Conclusões sobre análise de impacto orçamentário

Foi verificado que no cenário proposto, com a incorporação do Teste de provação com medicamentos de forma progressiva para o diagnóstico de pessoas com

alergia à penicilina, os resultados apontam aumento estimado em aproximadamente R\$ 20.828.461, 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. *Value Heal* [Internet]. 2013 Mar [cited 2018 Jul 13];16(2):231–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23538175>
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. Mill C, Primeau M-N, Medoff E, Lejtenyi C, O'Keefe A, Netchiporouk E, et al. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. *JAMA Pediatr*. 2016 Jun;170(6):e160033.
7. 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/>
8. Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 2016.
 9. Brasil - Superior Tribunal de Justiça. TABELA DE PREÇOS DE SERVIÇOS HOSPITALARES. 2016.
 10. Eschenbach TG. Spiderplots versus tornado diagrams for sensitivity analysis. *Interfaces (Providence)*. 1992;22(6):40–6.
 11. 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.