ARTIGO ORIGINAL
ORIGINAL ARTICLE

Transição de via de linezolida endovenosa para via oral: uma análise de custo-minimização

Switching from intravenous to oral linezolid therapy: a cost-minimization analysis

Tatiane Garcia do Carmo[1], Darlyani Mariano da Silva[2], Cláudia Csizmar Carvalho[1], Rosely Moralez de Figueiredo[2]

DOI: 10.21115/JBES.v14.Suppl2.p180-6

Palavras-chave:
gestão de antimicrobianos, farmacoeconomia, custo e análise de custo, linezolida, vias de administração de medicamentos

RESUMO

Objetivo: Comparar custos da terapia endovenosa exclusiva com linezolida com os custos da terapia iniciada por via endovenosa com transição para via oral após 72 horas, como estratégia de intervenção em programas de gestão de antimicrobianos. **Métodos:** Avaliação econômica de custo-minimização comparando custos diretos da terapia endovenosa exclusiva com linezolida com a terapia endovenosa seguida de transição para via oral em cenário simulado, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), com árvore de decisão como modelo para tomada de decisão. **Resultados:** A alternativa englobando a transição de via mostrou-se a mais econômica em todos os cenários analisados. Para 28 dias de tratamento com linezolida, houve redução de 22% nos custos, considerando o paciente internado. Ao considerar alta após o sexto dia de tratamento, a redução de custos variou de 26%, com financiamento pelo SUS do restante do tratamento, a 84%, com financiamento do tratamento pós-alta pelo paciente. **Conclusão:** Conclui-se que a transição de via de linezolida é uma importante estratégia nos programas de gerenciamento de antimicrobianos, capaz de gerar economia significativa para a instituição. As avaliações econômicas de custo-minimização, nesse contexto, são uma importante ferramenta para demonstrar o aspecto econômico com potencial para sensibilizar gestores e tomadores de decisão.

Keywords:
antimicrobial stewardship, pharmacoeconomics, costs and cost analysis, linezolid, drug administration routes

ABSTRACT

Objective: To compare the direct costs of linezolid intravenous therapy with the costs of intravenous therapy switching to oral therapy after 72 hours as an intervention strategy in antimicrobial stewardship programs. **Methods:** Economic evaluation cost-minimization comparing direct costs of exclusive linezolid intravenous therapy with intravenous therapy for 72 hours and after switching to oral therapy in a simulated scenario, from the perspective of the National Health Service, with a decision tree as a decision modeling. **Results:** The alternative encompassing the therapy transition proved to be the most economical in all analyzed scenarios. For 28 days of treatment with linezolid, there was a 22% reduction in costs, considering the hospitalized patient. When considering discharge after the sixth day of treatment, the cost reduction ranged from 26%, with funding from the National Health Service for the rest of the treatment, to 84%, with funding for the post-discharge treatment by the patient. **Conclusion:** It was concluded that the linezolid therapy transition is an important strategy in antimicrobial management programs, capable of generating significant savings for the institution. In this context, economic cost-minimization assessments are an important tool to demonstrate the economic aspect with the potential to raise awareness among managers and decision-makers.

Recebido em: 24/12/2021. **Aprovado para publicação em:** 01/07/2022.
1. Hospital Universitário da Universidade de São Carlos (HU-UFSCar), São Carlos, SP, Brasil.
2. Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, Brasil.
Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Universidade Federal de São Carlos – Programa de Pós-graduação em Enfermagem (UFSCar-PPG-ENF).
Financiamento: Este trabalho não recebeu financiamento para sua execução.
Congressos onde o estudo foi apresentado: Apresentado com resultados parciais como Resumo no XIII Congresso Brasileiro de Farmácia Hospitalar 2021 (4-6 de novembro).
Autor correspondente: Tatiane Garcia do Carmo. Rua Francisco Lopes, 200, Parque Santa Felícia, São Carlos, SP, Brasil. CEP: 13563-040. Telefone: +55 (16) 99645-0445/+55 (16) 3378-2569. E-mail: tativaleriano@yahoo.com.br; tatiane.carmo@ebserh.gov.br

Introdução

Os antimicrobianos são a segunda classe de medicamentos mais prescritos no ambiente hospitalar e representam de 20% a 50% das despesas com medicamentos nesse ambiente (Brasil, 2017). O uso de antimicrobianos possibilitou o tratamento e a cura de infecções antes letais. Em situações de sepse, esses medicamentos, quando iniciados precocemente, podem salvar vidas. Contudo, aproximadamente 30% dos antimicrobianos prescritos em hospitais de cuidados intensivos norte-americanos são desnecessários ou representam terapias subótimas. O seu uso indevido, por sua vez, impacta diretamente a resistência microbiana (CDC, 2019).

A resistência antimicrobiana, considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema mundial (WHO, 2014), além de impactar a saúde global da população, com potencial de causar 10 milhões de mortes até 2050, também é uma ameaça de alto impacto para a saúde econômica. Estimam-se, pelo Banco Mundial, aumentos globais em custos com saúde de até 1 trilhão de dólares até 2050 devido à resistência antimicrobiana (Nathwani *et al*., 2019).

Os programas de gerenciamentos de antimicrobianos, *Antimicrobial Stewardship Program*, incluem um conjunto de medidas utilizadas para a gestão do uso racional de antimicrobianos em hospitais; entre as ações desenvolvidas, a priorização da administração de antibioticoterapia por via oral (VO) é considerada uma das regras de ouro na prescrição de antimicrobianos (Brasil, 2017).

A transição de via de antimicrobianos é uma estratégia que pode contribuir para a redução de custos, do tempo de internação e do uso de cateteres intravenosos. Embora seja uma ação passível de ser aplicada em diversas instituições de saúde, requer avaliação criteriosa a fim de determinar quais pacientes podem completar o regime oral de forma segura (Barlam *et al*., 2016).

Em geral, a alteração da via parenteral para a VO é possível 48-72 horas após o início da terapia antimicrobiana, quando o paciente apresenta condição estável, disponibilidade para ingestão oral e absorção gastrointestinal adequada. O acesso a antimicrobianos orais com adequada biodisponibilidade também é um fator relevante. Estudos apontaram que a transição de via nesse contexto resultou em redução no tempo de internação e de custos, em comparação com a terapia endovenosa (EV) integral (Kawamura *et al*., 2018; Rocha *et al*., 2021; Schuts *et al*., 2016).

Considerando os custos, a avaliação econômica em saúde relaciona a racionalidade econômica com a tomada de decisão em saúde. Desse modo, visa otimizar os limitados recursos para saúde e manter o sistema sustentável em um cenário com crescente inovação de tecnologias, com o objetivo de garantir os direitos previstos nos princípios de integralidade e universalidade do Sistema Único de Saúde – SUS (Laranjeira & Petramale, 2012).

Assim, a avaliação econômica permite realizar uma análise comparativa entre duas ou mais tecnologias, considerando os custos e os desfechos em saúde sob determinada perspectiva ou ponto de vista. As perspectivas mais comuns são os prestadores do serviço, os sistemas de saúde públicos ou privados e a sociedade. A identificação, a mensuração e a valoração dos custos são influenciadas de maneira diferente, conforme a perspectiva adotada na análise (Silva *et al*., 2016a).

As análises econômicas em saúde podem ser classificadas em parciais, quando não há comparação dos custos e das consequências, e em completas, quando há comparação de custos e/ou medidas de desempenho. Estas, por sua vez, compreendem as avaliações de custo-efetividade, custo-minimização, custo-utilidade e custo-benefício. Nas análises econômicas de custo-minimização, assume-se que os desfechos são equivalentes e, desse modo, apenas os custos diretos de duas ou mais alternativas são considerados, sendo o valor monetário a medida de custos analisada (Brasil, 2014).

A linezolida é considerada um dos primeiros antibióticos da classe das oxazolidonas. Seu uso na prática clínica inclui o tratamento de infecções complicadas de pele, infecções por *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina, pneumonia nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* resistentes ou não à meticilina e pneumonia nosocomial ou adquirida na comunidade causada por *Streptococcus pneumoniae*. Além disso, tem sido considerada uma alternativa para tratamento de pacientes com tuberculose quando o microrganismo apresenta resistência ao tratamento de primeira linha (Hashemian *et al*., 2018).

É importante destacar que *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, além das micobactérias e outros microrganismos, são apontados pela OMS como patógenos prioritários para a realização de pesquisas visando ao desenvolvimento de novos antimicrobianos, devido ao alto impacto na resistência antimicrobiana (WHO, 2017).

Após sua introdução na prática clínica, a linezolida obteve papel primordial no tratamento de infecções severas por Gram-positivos. As vantagens farmacocinéticas se devem à farmacocinética linear entre as faixas de doses utilizadas (Di Paolo *et al*., 2010). É rápida e completamente absorvida após a administração oral, com biodisponibilidade absoluta média em torno de 100%, permitindo a troca da via EV para oral sem se alterar a dose (Narang & Gomber, 2004). Além disso, é minimamente metabolizada pela via hepática, e o esquema de doses a cada 12 horas contribui para a adesão. Paralelamente ao aumento de resistência entre os patógenos comuns, a linezolida é uma ótima opção terapêutica (Ament *et al*., 2002).

Considerando a excelente biodisponibilidade e o custo elevado da linezolida, esse medicamento se mostra como uma tecnologia-alvo para avaliações farmacoeconômicas, pois essas avaliações visam contribuir para a racionalização de recursos em instituições de saúde e atuar como uma

ferramenta estratégica também nos programas de gestão de antimicrobianos. Ressalta-se, assim, o potencial de evidenciar o benefício econômico relacionado à transição precoce de antimicrobianos da via parenteral para a VO.

Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo apresentar um estudo farmacoeconômico do tipo custo-minimização, analisando os custos diretos associados à terapia EV com linezolida, em cenários simulados, com pacientes adultos recebendo tratamento EV com duração de 10, 14 e 28 dias, sendo, então, comparados os custos em situações simuladas de iguais períodos com início de tratamento EV e transição para VO realizada após 72 horas.

Espera-se, com este estudo, demonstrar o raciocínio na mensuração de custos em uma análise de custo-minimização e evidenciar o impacto financeiro da transição de via desse antimicrobiano. Ademais, os resultados deste trabalho poderão subsidiar novas pesquisas relacionadas à avaliação econômica e ao gerenciamento de antimicrobianos.

Métodos

Trata-se de um estudo farmacoeconômico, do tipo custo-minimização, com análise dos custos diretos associado à terapia com o antimicrobiano linezolida, em simulação de terapia com 10, 14 e 28 dias de tratamento por via EV e simulação para o mesmo período de tratamento com início de tratamento EV e transição para VO após 72 horas de terapia EV.

O desenho do estudo pautou-se nas recomendações internacionais relacionadas ao relato de estudos de avaliação econômica *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards – CHEERS Statement* (Husereau *et al.*, 2013).

As características do estudo, bem como os custos mensurados, encontram-se descritos no Quadro 1.

Para calcular o custo do tratamento com linezolida, considerou-se a dose diária definida (DDD) disponibilizada pela OMS para o cálculo dos custos com o tratamento, disponível para consulta na página do ATC/OMS (http:http//www.whocc.no/atc_ddd_index/).

A determinação do custo do tratamento foi realizada considerando o valor médio dos medicamentos genéricos com o princípio ativo linezolida e registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Para esta análise, foi considerado o registro do preço de fábrica ou preço do fabricante (PF) para o estado de São Paulo, que engloba a alíquota de 18% de imposto sobre circulação de mercadorias e prestação de serviços (ICMS), disponibilizado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), disponível no *site* da Anvisa, atualizado em 4 de setembro de 2021. O PF é o preço máximo permitido para venda para farmácias, drogarias e entes da administração pública.

Quadro 1. Características do estudo econômico, delimitações e custos considerados

Tipo de avaliação econômica	Custo-minimização
População-alvo	Pacientes adultos com infecções presumidas ou comprovadamente causadas por bactérias sensíveis à linezolida.
Contexto	Instituição hospitalar. Contexto simulado.
Perspectiva do estudo	Sistema Único de Saúde (SUS) como prestador de serviço.
Comparador/Intervenção	Comparação de custos em quatro cenários diferentes: 1. Tratamento exclusivo com antimicrobiano EV; 2. Tratamento EV com transição para VO após 72 h; 3. Tratamento EV, com transição para VO após 72 h, com alta no 6º dia; 4. Tratamento EV, com transição para VO após 72 h, com alta no 6º dia, com restante do tratamento financiado pelo paciente.
Horizonte temporal	Não se aplica.
Taxa de desconto	Não se aplica.
Desfecho em saúde	Não se aplica. Desfechos equivalentes.
Mensuração da efetividade	Não se aplica.
Mensuração dos custos	Moeda oficial brasileira. Real (R$).
Custos mensurados	Apenas custos diretos. Custos considerados e fonte consultada: • Custo do medicamento – CMED*; • Custo de procedimento – Datasus†; • Custo de diária de internação hospitalar – Datasus; • Custo de material médico-hospitalar para infusão endovenosa – BPS‡. • Custo de salinização de cateter – BPS‡.
Modelo para tomada de decisão	Árvore de decisão

Fonte: As autoras (2021).

*Banco de Preços em Saúde. †Câmera de preços em medicamentos. ‡Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde.

O custo do procedimento referente ao "Tratamento de Outras Doenças Bacterianas" e o custo da diária de internação hospitalar para paciente adulto foram consultados por meio do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (órteses/próteses/materiais) do SUS – Tabela Sigtap/Datasus, em 14 de setembro de 2021.

Entretanto, o custo associado ao procedimento "Tratamento de doenças bacterianas" foi desconsiderado na modelagem da análise, pois trata-se de um custo fixo associado a todos os cenários considerados e que, portanto, não impactou o resultado final para a análise de custo-minimização.

Foram considerados os custos com os dispositivos de infusão EV referentes ao cateter periférico e equipo de infusão. Para a estimativa do valor do cateter periférico, foi utilizada a seguinte especificação: cateter periférico de polímero radiopaco com agulha de aço inox tamanhos 16, 18 e 20, considerando o paciente adulto. Para a estimativa do custo do equipo, considerou-se a seguinte especificação: equipo de infusão PVC, comprimento mínimo de 120 cm, tipo câmara flexível com filtro de ar e gotejador gota padrão, tipo pinça reguladora de fluxo e injetor lateral.

Foram considerados ainda os custos com salinização e assepsia do acesso EV. Esses custos incluíram os seguintes itens: seringa (polipropileno bico *luer lock* ou *slip*, estéril, descartável, capacidade de 10 mL), agulha 18 G X 1 1/2 (hipodérmica, aço inoxidável, siliconizada, conexão *luer lock* ou *slip*, bisel curto tracejado, estéril, descartável), cloreto de sódio 0,9% ampola (solução injetável com 10 mL), álcool *swab* 70% (isopropílico 70% v/v, lenço umedecido, sachê).

Os custos dos dispositivos e materiais foram consultados no sistema Banco de Preços em Saúde (BPS), visto tratarem-se de itens não regulados pela CMED. A consulta foi realizada em 14 de setembro de 2021 e 29 de outubro de 2021.

Foi realizada a busca de custos de curativo transparente para fixação de acesso venoso (especificação: curativo tipo hidropolímero, semipermeável, transparente, estéril) e tampa protetora para conectores (conexão para equipo, seringa, cateter, tipo *luer lock* e *slip*, polímero, estéril) no BPS. No entanto, como a base de dados apresenta registro de compras realizadas nos últimos 18 meses, não foi apresentado nenhum registro para esses itens.

O período de cinco dias para alta (cenários simulados com alta no sexto dia) foi estimado considerando o tempo médio de internação para o procedimento "Tratamento de outras doenças bacterianas" disponibilizado pelo Datasus.

Apesar de o medicamento linezolida fazer parte do componente estratégico da Assistência Farmacêutica (Brasil, 2020), considerou-se neste estudo o financiamento próprio do tratamento, pelo paciente, no cenário pós-alta hospitalar, visto que o acesso ao componente estratégico se dá mediante critérios específicos.

O modelo analítico utilizado para tomada de decisão para esta análise foi o modelo "Árvore de decisão", indicado para doenças agudas e de curta duração (Silva *et al.*, 2016b).

Por tratar-se de um estudo de contexto simulado de custos para a análise econômica, em que não há envolvimento direto e/ou indireto de seres humanos nem o uso de dados institucionais e/ou secundários, esta pesquisa não foi submetida à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa, visto não estar no escopo das Resoluções nº 466/2012, nº 510/2015 e demais normativas relacionadas à Ética em Pesquisa com seres humanos.

Resultados

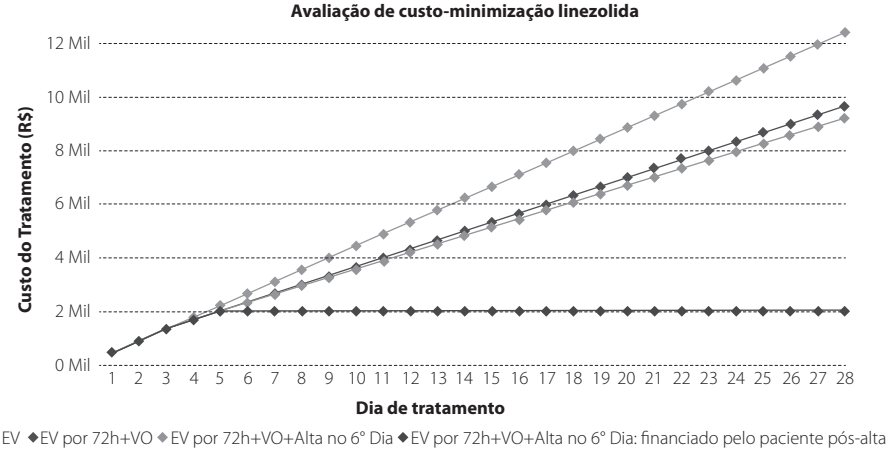
Os custos diretos de cada item relacionado à terapia com linezolida considerados neste trabalho encontram-se na Tabela 1.

A Figura 1 apresenta os custos para cada cenário considerado, e a Figura 2 esquematiza a árvore de decisão elaborada para esta análise.

Tabela 1. Custos diretos associados à terapia com linezolida

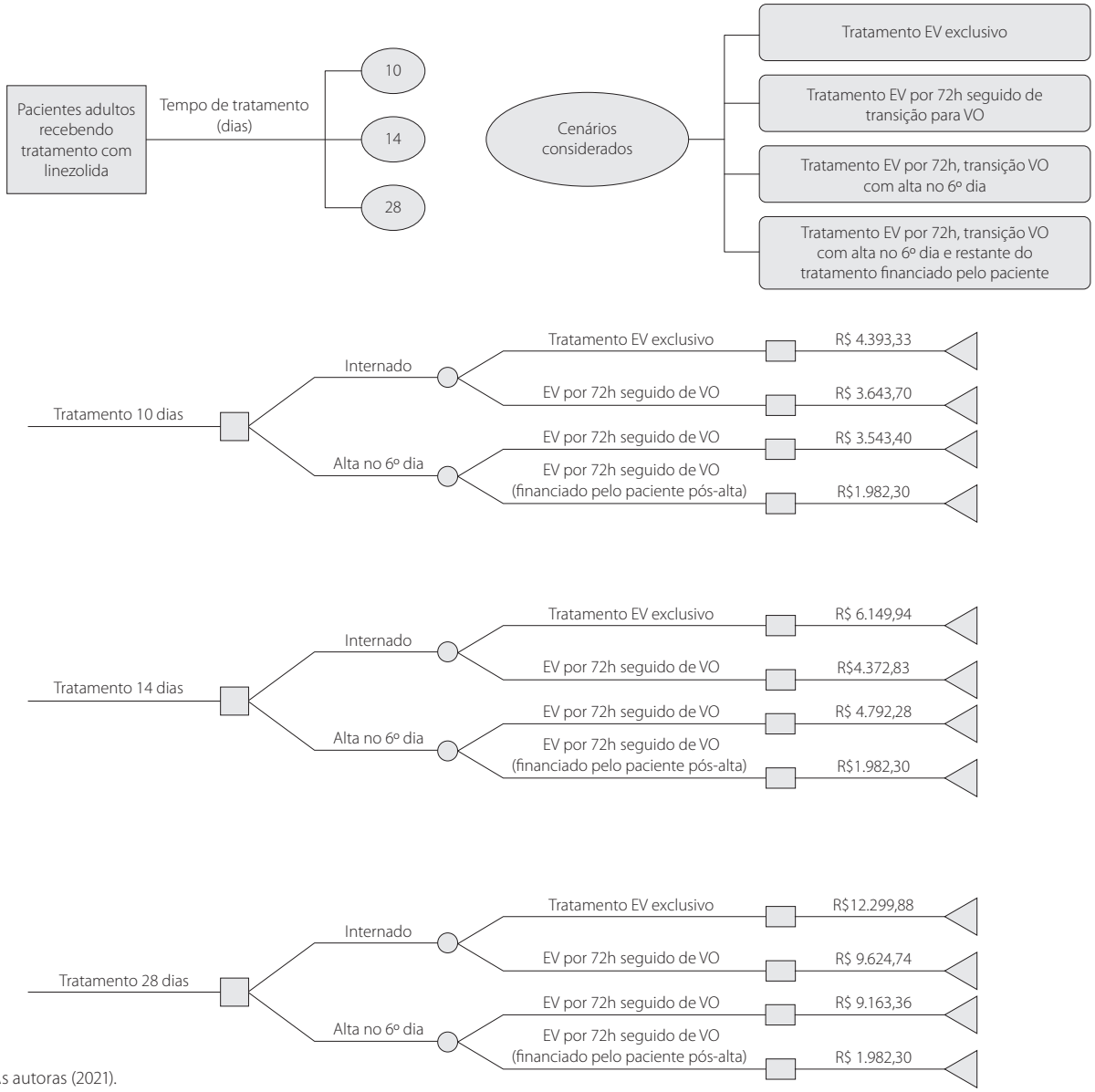
Tipo de custo	Valor (R$)
Linezolida injetável 600 mg/bolsa c/ 200 mL – preço médio por DDD (1,2 g)	418,70
Linezolida comprimido revestido 600 mg – preço médio por DDD (1,2 g)	312,22
Custo internação – valor da diária adulto	20,06
Equipo de infusão – preço por unidade	0,82
Cateter periférico – valor médio (tamanhos 16, 18 e 20) – preço por unidade	0,64
Seringa de 10 mL – preço por unidade	0,41
Cloreto de sódio 0,9% com 10 mL – preço por unidade	0,23
Álcool *swab* 70% – preço por unidade	0,16
Agulha de aspiração – preço por unidade	0,09

Fonte: As autoras (2021).



Fonte: As autoras (2021).

Figura 1. Custo do tratamento com linezolida para os diferentes cenários simulados.



Fonte: As autoras (2021).

Figura 2. Árvore de decisão para os cenários considerados na terapia com linezolida.

Discussão

A análise de custo-minimização realizada mostrou-se adequada para avaliar os custos das duas apresentações do medicamento linezolida. Esse tipo de análise, embora simples, por mensurar apenas custos, e de aplicação limitada, devido à necessidade da equivalência dos comparadores, é adequada para a comparação de genéricos e medicamentos com mesmo princípio ativo e via de administração diferente (Silva *et al*., 2016a).

O custo do medicamento representou o maior impacto no custo total do tratamento com linezolida para todos os cenários analisados. Para o tratamento de 10 dias completos, o custo do medicamento injetável representou 94,81% dos custos totais, e menos de 6% desses custos englobaram diária de internação, salinização e dispositivos para administração parenteral. Esses dados corroboram estudos anteriores que apontam que antimicrobianos representam elevado impacto nos custos com tratamento (Bozkurt *et al*., 2014).

Porém, é importante destacar que a linezolida possui alto custo, em comparação com outras opções terapêuticas, como a vancomicina, o que contribui para essa elevada taxa nos custos totais apresentada neste estudo.

A linezolida apresenta características que a tornam um medicamento ideal para a transição de via, bem como para a realização de avaliação econômica nesse contexto simulado. Além do custo relativamente elevado, em comparação com outras opções terapêuticas, e da elevada biodisponibilidade oral, possui esquema posológico fixo para o paciente adulto, independentemente do seu peso e/ou idade. Outra característica que favorece a simulação da transição de via e a mensuração de custos é o fato de não exigir ajuste de dose por função renal e/ou hepática, possibilitando que o dimensionamento dos custos associados seja semelhante ao do contexto real.

Medicamentos que necessitam de ajuste de dose, como redução de dose ou aumento de intervalo entre elas e doses calculadas considerando peso corporal, poderão resultar em situações com custo inferior ou superior de tratamento e, assim, dificuldade de mensuração.

Estudo de custo-minimização semelhante comparou o tratamento com vancomicina (EV por 15 dias) e o tratamento com linezolida (EV por quatro dias, somados a 11 dias de tratamento oral). Embora a linezolida tenha custo superior, ela mostrou-se como a opção mais econômica, considerando custos com internação, dispositivos como bombas de infusão, equipos e demais insumos para o preparo e administração da vancomicina. Entretanto, a perspectiva do estudo considerou a fonte pagadora de forma genérica, incluindo, portanto, não apenas o SUS, mas também a saúde suplementar e o financiamento pelo próprio paciente (Grinbaul *et al*., 2005).

A troca de medicamento infliximabe de referência pelo seu biossimilar foi objeto de estudo econômico do tipo custo-minimização, sob a perspectiva da saúde suplementar. O estudou calculou os custos com o medicamento de referência para 154 pacientes que efetivamente receberam o tratamento e simularam os custos com o medicamento biossimilar para os mesmos pacientes. Como resultado, obteve-se uma diferença nos custos, com uma possível economia de quase 7 milhões de reais, no cenário simulado com o biossimilar (Ramires *et al*., 2018).

Esses custos elevados em saúde reforçam a necessidade de otimizar os recursos disponíveis como estratégia essencial para os tomadores de decisão em saúde, seja no contexto público ou no privado, a fim de manter a sustentabilidade do sistema de saúde e a manutenção da assistência. Dessa forma, a avaliação econômica pode ser encarada como uma importante ferramenta para gestores na tomada de decisão para alocação de recursos (Rocha *et al*., 2021).

O tempo de tratamento sugerido para os diferentes cenários apresentados no presente estudo englobam as diversas condições clínicas em que a linezolida pode ser utilizada. Entretanto, há uma tendência em reduzir o tempo de tratamento com antimicrobianos, demonstrando que a eficácia é preservada e menos eventos adversos são observados (Busch & Kadri, 2020).

A transição de via, sob a perspectiva do paciente, agrega ainda a possibilidade do convívio familiar e da comunidade, do retorno precoce ao ambiente laboral, além da redução de riscos evitáveis oriundos do ambiente hospitalar (Silva *et al*., 2018). Sob a perspectiva da instituição de saúde, a diminuição do tempo de internação corrobora a redução de gastos, além de ser um dos indicadores de desempenho e de qualidade hospitalar (Gheno & Weis, 2021; Malley & Greenwald, 2020).

A hospitalização prolongada é um dos grandes problemas do sistema de saúde, tendo como um dos fatores responsáveis a utilização de medicação EV (Silva *et al*., 2018). Nesse contexto, a transição de via pode ser uma aliada para a redução da permanência hospitalar desnecessária.

A simulação realizada neste estudo considerou dias fixos para a transição de via e um período estimado para a alta hospitalar. Contudo, esses pontos de corte são influenciados no contexto real, como instabilidade do paciente, indisponibilidade do medicamento VO e absorção oral inadequada.

Quanto à validade interna do estudo, considerando que o cenário apresentado representa uma simulação, os resultados apresentam-se consistentes com o objetivo do estudo. Já a capacidade de generalização do estudo, ou seja, sua validade externa, apresenta limitações quanto aos resultados apresentados, considerando as diversas peculiaridades que um cenário real apresenta. Entretanto, o método e o raciocínio apresentados neste trabalho podem ser facilmente reproduzidos em diferentes cenários.

Conclusão

Conclui-se que os estudos farmacoeconômicos do tipo custo-minimização são uma importante ferramenta para evidenciar o impacto econômico na transição oportuna da via da linezolida. Apresentar o aspecto econômico da transição de via de antimicrobiano representa uma estratégia poderosa para o envolvimento de gestores e tomadores de decisão no seu engajamento com os programas de gerenciamento de antimicrobianos, além de influenciar positivamente na qualidade da assistência ao paciente.

Embora o presente estudo tenha sido realizado em um contexto simulado, a estrutura apresentada poderá subsidiar sua utilização por pesquisadores e profissionais de saúde, possibilitando a geração de evidência robusta, em contexto real.

Referências bibliográficas

Ament PW, Jamshed N, Horne JP. Linezolid: Its role in the treatment of gram-positive, drug-resistant bacterial infections. Am Fam Physician. 2002;65(4):663-70.

Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016;62(10):e51-77.

Bozkurt F, Kaya S, Tekin R, Gulsun S, Deveci O, Dayan S, et al. Analysis of antimicrobial consumption and cost in a teaching hospital. J Infect Public Health. 2014;7(2):161-9.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Brasília: Anvisa; 2017. p. 90.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 132.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. [s.l.: s.n.]: 2020.

Busch LM, Kadri SS. Antimicrobial treatment duration in sepsis and serious infections. J Infect Dis. 2020;222(Suppl 2):S142-55.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. p. 40.

Di Paolo A, Malacarne P, Guidotti E, Danesi R, Del Tacca M. Pharmacological Issues of Linezolid : an updated critical review. Clin Pharmacokinet. 2010;49(7):439-47.

Gheno J, Weis AH. Care transtion in hospital discharge for adult patients: Integrative literature review. Texto Contexto Enferm. 2021;30:1-26.

Grinbaul R, Salles MJC, Serra RAM, Follador W, Guerra A. Análise de minimização de custos do uso de linezolida vs. vancomicina em infecções de pele e partes moles por MRSA. Rev Panam Infectol. 2005;1:16-27.

Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: A review of its properties, function, and use in critical care. Drug Des Devel Ther. 2018;12:1759-67.

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 Health. 2013;16(2):231-50.

Kawamura M, Hoshina T, Ogawa M, Nakamoto T, Kusuhara K. Effectiveness of an early switch from intravenous to oral antimicrobial therapy for lower respiratory tract infection in patients with severe motor intellectual disabilities. J Infect Chemother. 2018;24(1):40-4.

Laranjeira FO, Petramale CA. A avaliação econômica em saúde na tomada de decisão: a experiência da Conitec. Bol Inst Saúde. 2012;14(2):165-70.

Malley TAO, Greenwald J. Determining the Post-Discharge Site of Care. UpToDate. 2020:1-29.

Ramires Y, Oliveira BMT, Sousa FM, Lind J, Ramos MP, Rocha JLL. Custo-minimização da troca entre o medicamento referência e seu biossimilar: sustentabilidade na relação tratamento vs. Saúde Suplementar. J Assist Farmacêut Farmacoecon. 2018:25-33. DOI: 10.22563/2525-7323.2018.v3.n2.p.25-33

Narang M, Gomber S. Linezolid. Indian Pediatr. 2004;41(11):1129-32.

Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs: a systematic review. Antimicrob Resist Infect Control. 2019;8(35):1-13.

Rocha CA, Rossi TA, Boa Sorte NCA, Maciel RRBT. Análise econômica em saúde: O que precisamos saber? Res Soc Develop. 2021;10(10).

Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16(7):847-56

Silva EN, Silva MT, Pereira MG. Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde. Epidemiol Serv Saúde. 2016a;25(1):205-7.

Silva EN, Silva MT, Pereira MG. Identificação, mensuração e valoração de custos em saúde. Epidemiol Serv Saúde. 2016b;25(2):437-9.

Silva RP, Pinto PIDP, Alencar AMC. Efeitos da hospitalização prolongada: o impacto da internação na vida paciente e seus cuidadores. Saúde (Santa Maria). 2018;3(44).

WHO – World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: WHO; 2017.

WHO – World Health Organization. Global Report on Surveillance 2014. Geneva: WHO; 2014.