

# Desospitalização: aspectos farmacoeconômicos e os impactos dos dias salvos de internação em pacientes transplantados renais em uso de carbapenêmicos

Thaynara Carvalho DE FREITAS<sup>1</sup> , João Antonio DE SOUSA<sup>1</sup> , Alene Barros DE OLIVEIRA<sup>1</sup> , Maria Gabrielle LINHARES<sup>1</sup> ,  
Cinthya Cavalcante DE ANDRADE<sup>1</sup> , Evelyne Santana GIRÃO<sup>1</sup> , Henry Pablo REIS<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Hospital Universitário Walter Cantídio, Ceará.

Autor correspondente: Freitas TC. thaynaracfreitas@hotmail.com

Submetido em: 26-02-2023 Reapresentado em: 30-05-2023 Aceito em: 31-05-2023

Revisão por pares duplo-cego

## Resumo

**Objetivo:** Realizar uma análise de custo minimização e o desfecho dos pacientes submetidos a OPAT de carbapenêmicos em um hospital de ensino do estado do Ceará. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional descritivo e retrospectivo com abordagem quantitativa, caracterizado como uma análise farmacoeconômica de custo minimização do tratamento realizado com meropenem de pacientes internados nas unidades de transplante renal de um hospital de ensino do estado do Ceará e pacientes desospitalizados que migraram para a OPAT com ertapenem nos serviços ambulatoriais. O desfecho clínico foi avaliado a partir da mensuração da taxa de reinternação até 30 dias após a finalização do tratamento. **Resultados:** Foram selecionados oito pacientes para o estudo. O perfil microbiológico constatou o predomínio de infecções causadas por Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*), representando 75% dos isolados microbiológicos. A análise de custo, constatou um custo diário de U\$ 60,04 no tratamento conduzido com o meropenem em pacientes internados, em contraste, o custo diário na OPAT realizada com ertapenem foi de U\$ 78,79. Os tratamentos realizados totalizaram um custo de U\$ 7.515,89 para a instituição, e de forma inédita evidenciamos um custo reduzido de U\$ 1029,45 se o tratamento fosse integralmente realizado durante a internação hospitalar (U\$ 6.484,44). **Conclusão:** Observou-se um custo incremental durante a desospitalização em relação ao tratamento realizado durante internação hospitalar, em contrapartida pode-se observar uma maior rotatividade de leito, o que possibilita a realização de mais transplantes.

**Palavras-chave:** Antimicrobianos, OPAT, Desospitalização, Carbapenêmicos

## Dehospitalization: pharmaco-economic aspects and the impacts of days saved from hospitalization in renal transplant patients using carbapenems

## Abstract

**Purpose:** To carry out an analysis cost minimization and patient outcomes submitted to OPAT of carbapenems in a teaching hospital in the state of Ceará. **Methodology:** This is a descriptive and retrospective observational study with a quantitative, characterized as a pharmaco-economic analysis of cost minimization of the treatment performed with meropenem in patients hospitalized in the renal transplant units of a teaching hospital in the state of Ceará and outpatients who migrated for OPAT with ertapenem in outpatient services. The clinical outcome was evaluated by measuring the readmission rate up to 30 days after the end of treatment. **Results:** Eight patients were selected for the study. The microbiological profile verified the predominance of infections caused by Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*), representing 75% of the microbiological isolates. The cost analysis found a daily cost of U\$ 60.04 in the treatment conducted with meropenem in hospitalized patients, in contrast, the daily cost in OPAT performed with ertapenem was US\$ 78.79. The treatments performed totaled a cost of U\$ 7,515.89 for the institution, and in an unprecedented way we evidenced a cost reduced from US\$ 1029.45 if the treatment were fully carried out during the hospitalization (US\$ 6,484.44). **Conclusion:** There was an incremental cost during dehospitalization in relation to the treatment performed during hospitalization hospital, on the other hand, a higher bed turnover can be observed, which makes it possible to perform more transplants.

**Keywords:** Antimicrobials, OPAT, Dehospitalization, Carbapenems.



## Introdução

A terapia antimicrobiana parenteral ambulatorial (OPAT) consiste na administração intravenosa da terapia antimicrobiana em pelo menos duas doses e em dias diferentes, via regime ambulatorial ou domiciliar, de indivíduos com quadros infecciosos (infecções de pele e tecidos moles, sistema pulmonar, sistema nervoso central, intra-abdominal, infecções cardíacas/corrente sanguínea, infecções do trato urogenital dentre outras), que necessitam de tratamento parenteral, mas que são estáveis o suficiente para não estarem hospitalizados<sup>1</sup>.

Tal estratégia vem crescendo com o passar dos anos e se tornando uma forma de prestação de serviços em diversos países, sendo amplamente inserida nas estratégias de saúde dos Estados Unidos da América e do Reino Unido<sup>2,3</sup>, visto aspectos positivos nos custos de internação, ocupação de leitos, além de impactos benéficos na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. No Brasil, há diretrizes estabelecidas pelos órgãos de saúde<sup>4</sup>, que visam a regulamentação e a implementação de tal estratégia, porém, estudos que avaliem a viabilidade de sua implementação são escassos.

Os carbapenêmicos (meropenem, imipenem e ertapenem) constituem um grupo especial de antimicrobianos de amplo espectro, com emprego essencial no tratamento de infecções causadas por beta-lactamases de espectro estendido (ESBL)<sup>5</sup>. Estrategicamente, essa classe de medicamentos é uma das mais comumente utilizadas por programas de gerenciamento de antimicrobianos (*antimicrobial stewardship*) durante a realização da OPAT no processo de desospitalização. Nesse cenário, o ertapenem, possui características essenciais que o colocam como uma ótima opção terapêutica durante a OPAT, devido sua ótima comodidade terapêutica (posologia de uma vez ao dia) e seu amplo espectro de ação<sup>6,7</sup>.

Diversos trabalhos de cunho internacional enfatizam os benefícios da OPAT de carbapenêmicos, especificamente, a migração para o tratamento ambulatorial com ertapenem, visto maior comodidade para o paciente, evitando dessa forma sua permanência em instituições hospitalares, diminuindo os riscos atribuídos às infecções hospitalares, especialmente em pacientes imunocomprometidos (pacientes transplantados), além dos aspectos farmacoeconômicos<sup>6,8,9</sup>, onde a migração para um regime ambulatorial com ertapenem traria redução de custos para os serviços de saúde.

No Brasil, não há estudos que evidenciam a efetividade, segurança e principalmente a viabilidade econômica da OPAT de antimicrobianos quando comparada ao tratamento intra-hospitalar com essa classe de medicamentos. Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o desfecho farmacoeconômico da realização da OPAT com ertapenem após uso de meropenem durante internação hospitalar.

O estudo tem por objetivos específicos analisar os dias livres de internação hospitalar e analisar o custo minimização do tratamento durante a estratégia através da realização da terapia antimicrobiana parenteral ambulatorial (OPAT).

## Métodos

Realizou-se um estudo descritivo observacional e retrospectivo caracterizado como uma análise farmacoeconômica de custo-minimização (cálculo da diferença de custos entre intervenções

alternativas que produzem resultados equivalentes) do tratamento antimicrobiano dos pacientes internados na unidade de transplante renal do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) que iniciaram seu curso terapêutico durante o internamento hospitalar, com meropenem e após resultado de cultura positiva, com microrganismo sensível, completaram seus tratamentos em regime de OPAT com ertapenem no serviço de hospital-dia da referida instituição. O HUWC conta com 198 leitos e caracteriza-se por prestar serviços de alta complexidade, oferecendo desde transplantes de órgãos e tecidos a atendimentos ambulatoriais, distribuídos entre suas diversas especialidades.

A coleta de dados foi realizada no período de fevereiro a março de 2023, através do rastreamento da dispensação dos medicamentos meropenem intra-hospitalar e ertapenem em regime ambulatorial, entre janeiro de 2021 e dezembro de 2022, nos sistemas institucionais Master<sup>®</sup> e aplicativo de gestão para hospitais universitários (AGHU<sup>®</sup>).

As informações coletadas inicialmente foram referentes às características demográficas (sexo, idade, tempo médio de internação hospitalar) e epidemiológicas (uso prévio de antimicrobianos e internação prévia em instituição de saúde) dos pacientes internados no serviço de transplante renal que estavam em uso de meropenem e após alta hospitalar finalizaram seu tratamento com ertapenem ambulatorialmente. Em relação ao desfecho clínico foi calculada a taxa de reinternação hospitalar no período de 30 dias após a finalização do tratamento e de cura clínica. As culturas realizadas foram rastreadas a partir do sistema Master<sup>®</sup> institucional, todas foram analisadas individualmente e classificadas quanto ao microrganismo isolado e seu perfil de sensibilidade.

Após rastreamento dos medicamentos dispensados, realizou-se a revisão dos prontuários para avaliação do tempo de tratamento realizado e doses administradas. Para realização do cálculo farmacoeconômico, utilizou-se o valor do leito-dia (conforme preconizado no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses e Próteses do SUS - SIGTAP, dos insumos necessários para a administração dos medicamentos, da hotelaria e o valor de aquisição do medicamento. Em relação aos insumos foi contabilizado o valor do equipo de bomba de infusão (BIC), o extensor, o dispositivo para infusão intravenosa (*Scalp*) e a seringa. Os preços foram retirados do sistema Master<sup>®</sup>.

Na desospitalização, foi calculado o preço do tratamento a partir do valor do hospital-dia que é equivalente ao do leito-dia, acrescido do preço de compra do ertapenem e dos insumos utilizados para a infusão (equipo de bomba de infusão (BIC), o extensor, o dispositivo para infusão intravenosa (*Scalp*) e a seringa.

O cálculo de custo minimização foi realizado a partir da diferença entre o tratamento realizado com meropenem durante o internamento hospitalar, tendo por base um curso terapêutico completo de 10 a 14 dias com meropenem (valor unitário U\$ 3,95) e o tratamento iniciado intra-hospitalar com meropenem e finalizado ambulatorialmente com ertapenem (valor unitário U\$ 48,42), utilizando por base a cotação do dólar pelo Banco Central do Brasil em abril de 2023.

A pesquisa foi realizada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, sob número de parecer 3697674.



## Resultados

Os resultados obtidos constatarem 08 pacientes que realizaram OPAT com ertapenem no período analisado. Em relação ao sexo, obteve-se predomínio do sexo feminino, correspondendo a pacientes (75%) em comparação ao sexo masculino (25%, 2 pacientes). A idade média dos pacientes selecionados no estudo foi de 49 anos (DP:  $\pm 14,36$  anos). O tempo de internação hospitalar

médio dos pacientes que realizaram tratamento híbrido (internação + hospital dia) foi de 15 dias (DP:  $\pm 10,14$  dias) (**Tabela 1**).

O tempo médio de tratamento realizado por esses pacientes somando internação hospitalar e hospital dia foi de 14 dias (DP:  $\pm 1,41$  dias), em relação ao uso de antimicrobianos teve-se uma média de 6 dias de uso de meropenem (DP:  $\pm 2,55$  dias) e 8 dias de ertapenem (DP:  $\pm 2,79$  dias) (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Dados demográficos dos pacientes transplantados renais da instituição

Variáveis	Transplante renal		
	N	DP	%
Sexo	Masculino	2	25
	Feminino	6	75
Idade	Média (anos)	$\pm 14,36$	-
Uso prévio de antimicrobiano	-	5	62,5
Tempo de internação hospitalar	Média (dias)	$\pm 1,41$	-
Desfecho	Cura	8	100%
	Reinternação	7	87,5%

Fonte: Banco de dados PGTA/HUWC.

Na análise dos aspectos microbiológicos, constatarem-se duas culturas que não apresentaram crescimento microbiológico, porém devido aos aspectos clínicos do paciente, optou-se por manter o tratamento em regime ambulatorial (hospital-dia). No total, 06 culturas mostraram-se positivas, apresentando crescimento de *Klebsiella pneumoniae* em 03 isolados (50% das amostras positivas) e *Escherichia coli* também em 03 isolados (50% das amostras positivas). Destacamos que todas as culturas mostraram perfil de sensibilidade aos carbapenêmicos, possibilitando a realização da desospitalização (**Tabela 2**).

**Tabela 2.** Prevalência dos microrganismos isolados nas culturas dos pacientes transplantados renais

Microrganismo	N	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	37,5
<i>Escherichia coli</i>	3	37,5
Negativas	2	25

Fonte: Banco de dados PGTA/HUWC.

A análise farmacoeconômica evidenciou um custo diário de US\$ 60,04 no tratamento conduzindo com o meropenem em pacientes internados, em contraste, o custo diário na OPAT realizada com ertapenem foi de US\$ 78,79. Ao todo foram realizados 53 dias de tratamento durante a internação hospitalar e 55 dias em regime ambulatorial (hospital-dia), totalizando um custo total de US\$ 7.515,89 para a instituição. Considerando que os tratamentos fossem realizados integralmente durante a internação hospitalar, teríamos um custo de US\$ 6.484,44, representando um custo reduzido de US\$ 1029,45 em comparação ao tratamento híbrido (pacientes submetidos a OPAT) (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Análise de custo minimização entre o tratamento durante a internação hospitalar X OPAT.

Custo	Diário do tratamento	Total do tratamento realizado
OPAT (ertapenem)	US\$ 78,79	-
Internação (meropenem)	US\$ 60,04	US\$ 6.484,44
OPAT + Internação (ertapenem e meropenem)	-	US\$ 7.515,89
Diferença de custo	US\$ 18,75	US\$ 1.031,44

Fonte: Banco de dados PGTA/HUWC.

Com o processo de desospitalização, foi possível obtermos um total de 55 dias livres de internação para os 8 pacientes que tiveram a possibilidade de realizar a terapia antimicrobiana ambulatorialmente.

## Discussão

O presente estudo permitiu evidenciar, em termos de dados farmacoeconômicos, dados conflitantes com a literatura durante a comparação de pacientes que realizaram o tratamento no ambiente intra-hospitalar e os pacientes que migraram para OPAT, constatando de forma inédita custos relativamente maiores no grupo submetido ao regime ambulatorial. Ademais, apresentamos um perfil de infecção dos pacientes pós-transplante renal, causado inteiramente por *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*), contribuindo dessa forma para a elaboração do perfil epidemiológico da instituição.

Cerca de 62% das infecções por *Klebsiella pneumoniae* em transplantados renais possuem topografia urinária<sup>10</sup>. É importante ressaltar que as infecções de trato urinário (ITU), sobretudo em pacientes imunossuprimidos, podem evoluir para sepse, caracterizando-se como uma importante causa de morbidade e de mortalidade, incluindo a perda do órgão transplantado. Nesse cenário, a resistência bacteriana torna-se um importante desafio na prática clínica com esta população, visto a produção mecanismos de resistência como as ESBL<sup>11</sup>. Dessa forma, constatou-se um perfil semelhante ao encontrado na literatura, assumindo que 50% das infecções foram causadas por esse *K.pneumoniae* e 50% das infecções foram ocasionadas por *E.coli*, microrganismo prevalente em infecções de pacientes transplantados.<sup>12</sup>

Os antimicrobianos contemplados para realização de OPAT no presente trabalho, foram o meropenem e o ertapenem. Conforme a literatura, o ertapenem é um carbapenêmico de amplo espectro e a escolha ideal para OPAT por sua posologia parenteral de dose única diária e por possuir boa atividade *in vitro* contra bactérias ESBL, que representaram cerca de 75% do microrganismos isolados no nosso estudo, tendo em vista que 2 das culturas coletadas foram negativas<sup>12</sup>. Sendo assim, a estratégia de OPAT com os medicamentos elencados garantiria uma terapia segurança para os pacientes em regime ambulatorial.



Análises farmacoeconômicas no campo dos antimicrobianos exercem grande importância para a elaboração de estratégias que busquem minimizar custos nos serviços de saúde, a exemplo da OPAT, para que dessa forma, os investimentos possam ser redirecionados em outras áreas carenciais<sup>13</sup>. Evidenciou-se em nossa análise que a realização da OPAT de carbapenêmicos em pacientes pós-transplante renal obteve um comportamento atípico, resultando em custo incremental quando comparada ao tratamento intra-hospitalar.

Em um estudo conduzido no Chile entre 2009 e 2011, com 192 pacientes pediátricos, comparou-se a eficácia, segurança e custo do tratamento com OPAT em relação ao tratamento hospitalar de pacientes acometidos por infecções do trato urinário. O tratamento com OPAT mostrou-se equivalente à internação hospitalar, demonstrando ainda que a prevalência de eventos adversos foi maior no grupo de pacientes em regime de internação. O custo direto médio de tratamento foi quatro vezes maior entre pacientes internados, principalmente devido ao custo diário do leito, indicando que a terapia domiciliar seria uma alternativa economicamente viável de tratamento<sup>14</sup>.

Um dos motivos que pode explicar o custo incremental observado no presente estudo, fazendo-o divergir da maior parte dos relatos na literatura direcionados a análise farmacoeconômica de desospitalização, está pautado na discrepância entre o preço unitário do meropenem e o ertapenem, genérico e similar, respectivamente.

Além de aspectos de custos já explanados, também constatou-se o impacto da desospitalização precoce nos pacientes que migraram para a OPAT, visto um período de aproximadamente 2 meses (55 dias) com a ausência de todos os aspectos na qualidade de vida dos pacientes visto o seu retorno ao domicílio, e parcialmente as suas atividades diárias, além de torná-los menos expostos ao risco de complicações decorrentes da internação, como novas infecções oportunistas.

Em um estudo com população de idosos em um hospital terciário, Izaias e colaboradores (2014) apontaram que a média de permanência de internação dos pacientes que apresentaram infecção hospitalar resultou em um aumento de 15 dias quando comparado com pacientes que não foram acometidos com infecção durante a estadia hospitalar, refletindo dessa forma no aumento dos custos devido ao tratamento com antibióticos, exames e demais procedimentos.<sup>15</sup> Portanto, além de todos os possíveis benefícios já citados, o processo de desospitalização também traria maior rotatividade de leitos na instituição, acarretando a possibilidade de realização de novos internamentos e consequentemente a realização de novos transplantes.

Dentre outros aspectos, os estudos mostram um custo minimização, quando realizada a estratégia de OPAT<sup>16</sup>, observou-se nessa análise, uma taxa de cura de 100% dos pacientes que realizaram a terapia antimicrobiana ambulatorial, demonstrando aspectos positivos na qualidade de vida dos pacientes e nenhum comprometimento na efetividade do seu regime terapêutico.

Estimativas destacam que a economia alcançada chega a mais de US\$ 44.000,00 por anos de vida ajustados por qualidade de vida (QALY) se OPAT for adotada em vez de hospitalização. Estudos como esse mostram o quão benéfico os serviços de OPAT podem ser para o paciente e quão econômico pode ser para a instituição quando avaliado outras variáveis como a qualidade de vida do paciente e a redução de sua exposição ao ambiente hospitalar.<sup>16</sup>

Destacou-se com limitações do presente estudo o maior custo para aquisição do ertapenem em comparação com o meropenem pela instituição, sendo um dos motivos principais os resultados conflitantes com outras análises farmacoeconômicas, bem como o número pequeno de pacientes selecionados para o estudo. Ademais, não houve o rastreamento de possíveis reações adversas durante a realização da terapia antimicrobiana, com isso são necessários novos estudos de caráter prospectivo, para que esse aspecto possa ser monitorado.

## Conclusão

Observou-se um custo incremental durante a desospitalização em relação ao tratamento realizado durante a internação hospitalar, em contrapartida, pode-se observar uma maior rotatividade de leito, consequentemente acarretar um maior número de transplante renal devido a possível disponibilidade dos leitos e trazer benefícios ao próprio paciente que está hospitalizado, o qual poderá voltar as suas atividades normais estando menos exposto às infecções relacionadas a serviços de saúde.

## Fontes de financiamento

Não teve fonte de financiamento.

## Colaboradores

TCF colaborou com a escrita e desenvolvimento do projeto.

JAS colaborou com a escrita e revisão do projeto.

MGL colaborou com a escrita e revisão do projeto

ABO a elaboração, desenvolvimento e revisão do projeto.

CCA a elaboração, desenvolvimento e revisão do projeto.

ESG colaborou com a elaboração, desenvolvimento e revisão do projeto.

HPR colaborou com a elaboração, desenvolvimento e revisão do projeto.

## Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse em relação a este artigo.

## Referências

1. Mahoney MV, Childs-Kean LM, Khan P, *et al.* Recent Updates in Antimicrobial Stewardship in Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Curr Infect Dis Rep.* 2021;23(12):24. DOI: 10.1007/s11908-021-00766-x.
2. Hamad Y, Lane MA, Beekmann SE, Polgreen PM, Keller SC. Perspectives of United States-based Infectious Diseases Physicians on Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Practice. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(10):ofz363. DOI: 10.1093/ofid/ofz363.
3. Durojaiye OC, Cartwright K, Ntziora F. Outpatient parenteral

- ral antimicrobial therapy (OPAT) in the UK: a cross-sectional survey of acute hospital trusts and health boards. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;93(1):58-62. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.07.013.
4. Sociedade Brasileira de Infectologia. Diretrizes Brasileiras para Terapia Antimicrobiana parenteral ambulatorial. 2020.
  5. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, *et al.* Comparative review of the carbapenems. *Drugs.* 2007; 67(7):1027-52. DOI: 10.2165/00003495-200767070-00006.
  6. Bazaz R, Chapman AL, Winstanley TG. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative organisms. *Antimicrob Chemother.* 2010; 65(7):1510-3. DOI: 10.1093/jac/dkq152.
  7. Tice AD. Ertapenem: a new opportunity for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):83-86. DOI: 10.1093/jac/dkh210.
  8. Ramasubramanian V, Murlidharan P, Nambi S, *et al.* Efficacy and Cost Comparison of Ertapenem as Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy in Acute Pyelonephritis due to Extended-spectrum Beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Indian J Nephrol.* 2018;28(5): 351-357. DOI: 10.4103/ijn.IJN\_207\_17.
  9. Dimitrova M, Gilchrist M, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) versus inpatient care in the UK: a health economic assessment for six key diagnoses. *BMJ Open.* 2021;11(9):e049733. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049733.
  10. Taminato M, Fram D, Pereira RRF, *et al.* Infection related to *Klebsiella pneumoniae* producing carbapenemase in renal transplant patients. *Rev Bras 341 Enferm.* 2019; 72(3):760-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0009>.
  11. Brakemeier S, Taxeidi SI, Zukunft B, *et al.* Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* -Related Urinary Tract Infection in Kidney Transplant Recipients: risk factors, treatment, and long-term outcome. *Transplant Proc.* 2017;49(8):1757-1765. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.06.033>.
  12. Espinar MJ, Miranda IM, Costa-de-Oliveira S, *et al.* Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Patients Due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Producing Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases: Risk Factors and Molecular Epidemiology. *PLoS ONE.* 10(8): e0134737. DOI:10.1371/journal.pone.0134737.
  13. Zhang Y, Wang Y, Van Driel ML, *et al.* Network meta-analysis and pharmaco-economic evaluation of antibiotics for the treatment of patients infected with complicated skin and soft structure infection and hospital-acquired or ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019; (8), 72. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0518-2>.
  14. Peña A, Zambrano A, Alvarado M, *et al.* Evaluación de la efectividad, seguridad y costos del tratamiento antimicrobiano intravenoso ambulatorio (TAIA) vs hospitalizado en infección urinaria en pediatría. *Rev Chilena Infectol.* 2013;30 (4): 426-434.
  15. Izaias EM, Dellaroza MSG, Rossaneis MA, Belei RA. Custo e caracterização de infecção hospitalar em idosos. *Ciênc. Saúde Colet.* 2014;9(8):3395-3402. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232014198.12732013>.
  16. Psaltikidis EM, Silva END, Moretti ML, *et al.* Cost-utility analysis of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in the Brazilian national health system. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2019;19(3):341-352. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737167.2019.1541404>.

