

I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial.

Segundo laudo médico e demais documentos apresentados, o requerente tem 53 anos (DN: 01/07/1967), reside no município de Corumbá, é portador de Osteomielite crônica (CID10: M86.4 – Osteomielite crônica com seio drenante), conseqüente de fratura exposta traumática ocorrida há 35 anos, apresentando quadro de ulceração associada a seio drenante de alto débito. Realizou exame de cultura óssea com identificação de bactéria *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina da comunidade (CA-MRSA), porém não foram apresentados resultados de exames complementares. Solicita o medicamento Teicoplanina 400mg 1 injeção intramuscular ou intravenosa ao dia para o seu tratamento, por no mínimo 6 meses.

Osteomielite significa a inflamação do osso e de sua medula, do endóstio, do perióstio e dos canais vasculares, sendo causada por microrganismos veiculados por corpo estranho, fratura exposta, cirurgia, ferimentos por mordedura, por disseminação hematogênica e reação eletrolítica a implante metálico. Além da presença de microrganismos a desvitalização tecidual, como hematomas e ossos avasculares, são excelentes meios para a proliferação bacteriana, sendo importante no desenvolvimento da osteomielite. As principais bactérias isoladas destes casos são estafilococos, estreptococos e coliformes. A cultura microbiológica é o teste definitivo, essencial na determinação do agente etiológico e de sua sensibilidade às drogas antibacterianas.

A importância da resistência bacteriana aos antibióticos deve-se ao fato das bactérias que constituem a microbiota hospitalar estarem "acostumadas" a muitos antibióticos, ou melhor: os antibióticos usados no hospital em grande quantidade e diariamente vão matando as bactérias mais sensíveis, deixando que as bactérias que tem resistência ao antibiótico usado sem concorrência e livres para se multiplicarem, ocupando o espaço daquelas que morreram. Quando as bactérias resistentes causarem uma infecção, os antibióticos normalmente usados não surtirão efeito e será necessário utilizar antibióticos cada vez mais tóxicos, selecionando também bactérias cada vez menos sensíveis a este, e criando um círculo vicioso. O grande problema atual é a necessidade do uso racional destes antibióticos, tentando romper este ciclo.

II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

O tratamento da **osteomielite** subaguda é controverso, com variação que vai desde antibioticoterapia isolada até curetagem, enxertia óssea e antibioticoterapia. Harris et al., em 1965, recomendavam a curetagem da lesão precedida de antibioticoterapia. Afirmaram que, se a antibioticoterapia fosse o único tratamento, os sintomas poderiam ser aliviados, porém não curados e haveria recidiva semanas a meses após a interrupção do tratamento. Em 1969, King & Mayo preconizaram abordagem semelhante e Gled-Hill recomendou tratamento agressivo da osteomielite subaguda, algumas vezes ressecando a lesão junto à margem de osso esclerótico, enxertia óssea e irrigação. No único caso em que tentou tratamento somente com antibiótico houve exacerbação dos sintomas, evoluindo para tratamento cirúrgico. Stuart também recomendava o tratamento cirúrgico associado à antibioticoterapia prolongada por seis a doze semanas. Em 1981, Green, Beauchamp & Griffin descreveram oito casos de

osteomielite subaguda epifisária. Preconizaram o tratamento invasivo (curetagem) associado à antibioticoterapia prolongada, relatando seus resultados como excelentes e citando que em nenhum caso havia aspecto purulento na lesão. Os mesmos autores, em 1987, passaram a utilizar nova abordagem, afirmando que, se houvesse dúvida no diagnóstico, a biópsia seria necessária e, ao mesmo tempo, deveria ser feito o desbridamento da lesão. Porém, se o paciente apresentasse sinais clínicos e radiológicos discretos, a antibioticoterapia isolada erradicava a infecção, desde que não houvesse abscesso. Ross & Cole também fazem tal distinção, selecionando o tratamento cirúrgico apenas para lesões em que havia sinais de coleção subperiosteal ou acometimento articular. Stephens & MacAuley defenderam o tratamento cirúrgico para todas as lesões, incluindo enxertia óssea para as com mais de 3cm de diâmetro. O tratamento da osteomielite pode ser complementado com oxigenoterapia hiperbárica.

O *Staphylococcus aureus* é considerado um patógeno humano oportunista e frequentemente está associado a infecções adquiridas na comunidade e no ambiente hospitalar. As infecções mais comuns envolvem a pele (celulite, impetigo) e feridas em sítios diversos.

Algumas infecções por *S. aureus* são agudas e podem disseminar para diferentes tecidos e provocar focos metastáticos. Episódios mais graves, como bacteremia, pneumonia, osteomielite, endocardite, miocardite, pericardite e meningite, também podem ocorrer.

A resistência à penicilina foi detectada logo após o início de seu uso na década de 40. Essa resistência era mediada pela aquisição de genes que codificavam enzimas, inicialmente conhecidas como penicilinases, e agora chamadas β -lactamases. Na década de 1950, a produção de penicilinases pelos *S. aureus* passou a predominar nas cepas isoladas de pacientes hospitalizados.

Em 1960, a meticilina foi lançada no mercado como alternativa terapêutica para cepas produtoras de penicilinase, uma vez que essa droga não sofre ação dessa enzima. Porém, já em 1961, relatos de cepas também resistentes à meticilina passaram a ser descritos e foram identificados os denominados *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA).

Em relação a virulência e resistência bacteriana, recentes estudos demonstram índices de mortalidade significativamente mais altos em pacientes que desenvolvem bacteremia por MRSA, do que por *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA). Rubin e colaboradores apontaram índices de mortalidade 2,5 vezes maior nos casos de infecções por MRSA (21%) do que por MSSA (8%).

O mecanismo de resistência está relacionado à alteração de proteínas ligadoras de penicilina (PBP), codificada pelo gene *mecA* e sem relação com a produção de beta-lactamases. A presença da PBP2a faz com que a meticilina e os compostos penicilinase-resistentes tenham baixa afinidade pelo local de ligação na bactéria, a parede celular, e por consequência deixem de ser efetivos. O gene *mecA* é carregado por um elemento genético móvel chamado cassete cromossômico estafilocócico (SCCmec).

Algumas cepas de *Staphylococcus aureus* apresentam um tipo menos comum de resistência à oxacilina, não relacionado à presença do gene *mecA*, a resistência borderline, em que as CIMs de oxacilina estão próximos aos pontos de corte.

O mecanismo de resistência nesses isolados pode ser devido a:

- hiperprodução de β -lactamase: cepas conhecidas como BORSA (borderline oxacillin-resistant *S. aureus*);
- modificações nas proteínas de ligação de penicilina (PBPs 1, 2 e 4): cepas conhecidas como MODSA (modified penicillin-binding protein *S. aureus*).

Os glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina) são as drogas clássicas de escolha para o tratamento de infecções causadas por MRSA. Cepas MRSA são sempre resistentes:

- a antibióticos β -lactâmicos;
- a todas as cefalosporinas, inclusive as de quarta geração;
- aos carbapenêmicos, independentemente do resultado obtido no antibiograma.

Outras classes mais recentes de antimicrobianos, como as oxazolidinonas (linezolida) podem ser opções no tratamento de cepas MRSA. Porém são necessários estudos que avaliem a sua eficácia em infecções graves como as bacteremias.

As recomendações do CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), para detecção de resistência a oxacilina e vancomicina, incluem:

- Teste de sensibilidade por disco difusão;
- Teste com ágar screening para oxacilina;
- Teste com ágar screening para vancomicina e
- Determinação do CIM (concentração inibitória mínima) por método de diluição. (http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/gramp_staphylo7.htm)

Segundo laudo médico o requerente realizou tratamento oral por um ano com levofloxacino e clotrimoxazol.

III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;

A **Teicoplanina** (princípio ativo) é um antibiótico glicopeptídico que demonstrou atividade bacteriana in vitro contra microrganismos Gram positivos quer aeróbios quer anaeróbios. A Teicoplanina está indicada no tratamento de infecções potencialmente graves causadas por bactérias Gram positivas suscetíveis, incluindo as resistentes a outros antibióticos tais como a penicilina e as cefalosporinas. A teicoplanina é eficaz no tratamento de infecções estafilocócicas graves, em doentes que falham em responder ou que são alérgicos às penicilinas ou às cefalosporinas, ou que tem infecção estafilocócica resistente a outros antibióticos. A eficácia da teicoplanina foi documentada nas seguintes infecções: Infecções da pele e dos tecidos moles, infecções do trato urinário, infecções respiratórias baixas infecções ósseas e das articulações, septicemia, endocardite e peritonite causada por diálise peritoneal ambulatoria contínua. Em tratamentos prolongados deve-se ter especial cuidado quando se administra a teicoplanina a: doentes com insuficiência renal; uso concomitante de fármacos com propriedades neurotóxicas e/ou nefrotóxicas (aminoglicosídeos, colistina, anfotericina, ciclosporina, cisplatina/furosemida e ácido etacrínico). A avaliação hematológica, auditiva e as provas de função hepática e renal são aconselháveis nestes doentes. A teicoplanina é geralmente bem tolerada. Os efeitos adversos raramente requerem a cessação da terapêutica e são geralmente ligeiros e transitórios; os efeitos adversos graves são raros. Reações locais: Eritema, dor local, tromboflebite, abscesso do local da injeção, em caso de administração I.M. Hipersensibilidade: Rash, prurido, febre, broncospasmo, reações anafiláticas, urticária, angioedema e raras descrições de dermatite exfoliativa, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, incluindo síndrome de Steven Johnson. Para além disso, reações relacionadas com perfusão, tais

como eritema ou rubor da parte superior do corpo, foram descritas em casos raros nos quais a reação ocorreu sem história de exposição prévia à teicoplanina, não recorrendo aquando de nova administração do medicamento se a taxa de perfusão for mais lenta e/ou a concentração for mais baixa. Estas reações não são específicas de qualquer concentração ou taxa de perfusão. Gastrointestinais: Náuseas, vômitos, diarreia. Sangue: Eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, casos raros de agranulocitose reversível. Função hepática: Elevação das transaminases e/ou fosfatase alcalina. Função renal: Elevação transitória da creatinina sérica. SNC: Vertigens e cefaleias. Outros: Perda de audição para altas frequências, acúfenos e alterações vestibulares.

IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

A Teicoplanina (antibiótico sistêmico simples) está registrada na ANVISA.

V - Se há risco iminente à vida do paciente;

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida do paciente.

VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;

O paciente está sendo atendido por médico particular.

VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;

A Teicoplanina não está padronizada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) ou outro ato normativo do SUS, bem como não foi avaliada pela CONITEC.

VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);

O Município é o responsável pelo atendimento do paciente.

IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;

A RENAME 2020 tem padronizado no Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) os antibióticos Amoxicilina, Amoxicilina + Ácido Clavulânico, Azitromicina, Benzilpenicilina Benzatina, Benzilpenicilina Procaína + Potássica, Claritromicina, Clindamicina, Cefalexina, Ciprofloxacina, Eritromicina, Gentamicina, Nitrofurantoína, Sulfadiazina, Metronidazol, Nistatina, Sulfametoxazol + Trimetoprima.

X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;

A Teicoplanina tem genérico. Preço conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica; PMC: preço máximo ao consumidor, PMVG: preço máximo de venda ao governo).

- TEICOPLANINA (ANTIBIÓTICOS DO BRASIL) 400 MG PÓ LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL IV/IM X 30 ML. PF: R\$ 402,63, PMC: R\$ 556,61, PMVG: R\$ 315,94.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que o requerente está sendo atendido por médico particular;

Considerando que Teicoplanina não está padronizado na RENAME 2020;

Considerando que a RENAME 2020 tem padronizado no CBAF os antibióticos Amoxicilina, Amoxicilina + Ácido Clavulânico, Azitromicina, Benzilpenicilina Benzatina, Benzilpenicilina Procaína + Potássica, Claritromicina, Clindamicina, Cefalexina, Ciprofloxacina, Eritromicina, Gentamicina, Nitrofurantoína, Sulfadiazina, Metronidazol, Nistatina, Sulfametoxazol + Trimetoprima;

Considerando que não foram apresentados resultados de exames de cultura e antibiograma;

Considerando o laudo médico apresentado, no qual o médico infectologista indica a necessidade de uso de antibioticoterapia em infusão endovenosa diária por 6 meses para combater a osteomielite;

Em razão do exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é favorável ao pedido de Teicoplanina.