



PROPOSTA PARA CONSULTA PÚBLICA – SSAS/GEAF/CEFT

Protocolo estadual e critérios de dispensação de Teicoplanina e Ertapenem para desospitalização e tratamento AMBULATORIAL da osteomielite crônica em pacientes internados na rede pública de saúde do Estado

Janeiro/2022

1 INTRODUÇÃO

A osteomielite é uma infecção progressiva no osso que resulta em destruição inflamatória, necrose tecidual, neoformação óssea, com presença de pus, necrose tecidual, além do comprometimento de partes moles circunvizinhas e, em algumas vezes, por fístulas que pode progredir para um estágio crônico e persistente¹. Se não tratada, pode resultar em infarto ósseo, perda da função do membro ou articulação e septicemia, potencialmente fatal².

A osteomielite pode ser classificada por vários critérios, incluindo a fisiopatologia, a duração da infecção, o local da infecção e a presença ou ausência de material estranho. A classificação de acordo com a duração da infecção, aguda ou crônica, é útil porque o manejo das osteomielites é diferente. Enquanto a osteomielite aguda geralmente pode ser tratada apenas com antibióticos, a osteomielite crônica, além da antibioticoterapia, deverá ser combinada com a cirurgia de desbridamento¹.

A osteomielite crônica é caracterizada por processo infeccioso instalado há pelo menos um mês, geralmente derivada de infecção aguda tratada incorretamente em um sítio pós-cirúrgico ou em um processo crônico de partes moles adjacentes. Ocorre em 5 a 50% das fraturas abertas e em menos de 1% das fraturas fechadas. A osteomielite crônica pós operatória, a despeito da baixa mortalidade, representa importante problema de saúde pública por determinar elevada morbidade com alto custo social¹.

A duração do tratamento com antibióticos, na maioria dos casos, é de 4 a 6 semanas nos pacientes com osteomielite aguda, podendo ainda ser prolongada por via intravenosa, intramuscular ou oral por até 6 meses ou mais, em pacientes com osteomielite crônica^{3,4,5}. Dessa forma, para pacientes internados em hospitais em tratamento prolongado de osteomielite crônica, a desospitalização e continuidade do tratamento de forma ambulatorial torna-se uma opção associada à humanização e que busca ainda a racionalização da utilização dos leitos hospitalares⁶.

A terapia antimicrobiana ambulatorial parenteral (TEAPA), consiste na modalidade terapêutica para pacientes que necessitam de tratamento parenteral para infecções com medicamento antimicrobiano e que apresentam condições clínicas para realizar o tratamento sem que estejam internados em unidade hospitalar. No tratamento domiciliar, a administração do medicamento pode ser feita por algum profissional de saúde ou pelo próprio paciente ou cuidador treinado para a aplicação^{7,8}.

Dentre as vantagens da TEAPA, está a possibilidade de redução dos dias de internação e, conseqüentemente, dos custos assistenciais; menor risco de eventos adversos decorrentes da permanência em ambiente hospitalar, especialmente as infecções relacionadas à assistência à saúde; e a possibilidade do retorno precoce do paciente ao convívio familiar e às atividades rotineiras, com ganhos de qualidade de vida^{7,8}.



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
SUBSECRETARIA DE ESTADO DA ASSISTÊNCIA À SAÚDE
GERÊNCIA ESTADUAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Assim sendo, este Protocolo Estadual visa estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da osteomielite Crônica, visando a desospitalização e continuidade do tratamento de forma ambulatorial de pacientes internados com osteomielite crônica em hospitais da rede pública do Estado do Espírito Santo.

2 DIAGNÓSTICO

A manifestação clínica da osteomielite depende de sua etiologia e o seu diagnóstico deve partir da avaliação inicial e basear-se, principalmente, na história e no exame físico do paciente. Alguns pacientes apresentam alto risco para osteomielite, tais como aqueles com bacteremia, endocardite, em uso de drogas intravenosas, após trauma e com fraturas expostas. O exame físico deve focar principalmente em encontrar o possível foco de infecção, avaliar a função sensorial e a vasculatura periférica⁹.

Os principais sintomas incluem: Dor local, que pode ser persistente na fase crônica; Inchaço, vermelhidão e calor na área afetada; Febre de 38 a 39°C; Calafrios; Náuseas ou vômitos; Dificuldade para movimentar a região afetada; Abscesso ou fístula na pele^{1,10}.

Exames laboratoriais sanguíneos podem ser úteis na avaliação, mesmo não havendo marcadores específicos para osteomielite. Pode estar presente, nestes casos, leucocitose e elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR). O nível de PCR pode ainda estar relacionado com a resposta clínica à terapia e ainda ser usado na monitorização do tratamento. Os exames de imagem são, da mesma forma, importantes na avaliação de pacientes com suspeita de osteomielite, sendo a radiografia, ressonância magnética e cintilografia os clinicamente mais usados na avaliação⁹.

Visando um correto tratamento da osteomielite crônica é necessário classificar o padrão de acometimento ósseo e a etiologia microbiológica da doença¹. Dessa forma, a biópsia óssea é essencial para se estabelecer o diagnóstico histopatológico da osteomielite, identificar o agente causador e prover informação que ajude a direcionar a terapia antimicrobiana⁹. Os resultados da cultura de amostras superficiais ou *swabs* de fístulas apresentam baixa acurácia quando comparadas com cultura de biópsia óssea e, portanto, não podem ser confiáveis^{11,12}.

Preferencialmente, o tratamento deve ser baseado nos resultados da cultura de material coletado durante a limpeza cirúrgica e a escolha da terapia antimicrobiana deve ser guiada por resultados de culturas e por teste de susceptibilidade aos antimicrobianos (TSA), sempre que possível^{3,13}.

Em território brasileiro, as normas de interpretação para os TSA devem ser realizadas com base nos documentos da versão brasileira do *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) publicados pelo *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* – BRCAST. Atualmente, de acordo com a Tabela vigente de pontos de corte para interpretação das concentrações inibitórias mínimas (CIM) e diâmetros de halos do BRCAST, temos¹⁴:

- Categorias de sensibilidade do microrganismo:
 - S - Sensível, dose padrão: quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico utilizando o regime de dosagem padrão do agente.
 - I - Sensível, aumentando exposição: quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico devido ao aumento da exposição ajustando-se o regime de dosagem ou sua concentração no local de infecção.
 - R - Resistente: quando há alta probabilidade de falha terapêutica mesmo quando há aumento da exposição.



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
SUBSECRETARIA DE ESTADO DA ASSISTÊNCIA À SAÚDE
GERÊNCIA ESTADUAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Os agentes mais frequentemente identificados em osteomielites são *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* coagulase-negativo e bacilos Gram-negativos aeróbios^{2,15}. Nas osteomielites de disseminação hematogênica, é comum identificar um único agente causador da infecção e nas infecções por contiguidade, é comum infecção polimicrobiana¹⁶. Nos casos crônicos, os micro-organismos mais comumente isolados são *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* e *Escherichia coli*^{3,17}.

Os principais agentes etiológicos bacterianos presentes na osteomielite e os respectivos antibióticos de escolha para o tratamento estão descritos no quadro abaixo^{18,19}.

Micro-organismo	Antibiótico de primeira escolha	Antibióticos opcionais
<i>Staphylococcus aureus</i> ou estafilococos coagulase negativos sensíveis a meticilina	Oxacilina ou cefazolina	Vancomicina, clindamicina ou ampicilina/sulbactam
<i>S. aureus</i> resistente à meticilina (SARM) ou estafilococos coagulase negativos resistentes a meticilina	Vancomicina (associada ou não rifampicina) ou teicoplanina	Linezolida ou sulfametoxazol/trimetoprima, daptomicina, tigeciclina, clindamicina ou fluoroquinolona (associados ou não a rifampicina)
<i>Streptococcus</i> spp.	Penicilina, ceftriaxona, cefazolina ou vancomicina	Clindamicina, vancomicina ou fluoroquinolona.
<i>Enterococcus</i> spp.	Penicilina ou ampicilina associada a gentamicina	Ampicilina/sulbactam, linezolida, daptomicina ou tigeciclina associada a rifampicina
<i>Pseudomonas</i> spp.	Cefepime, meropenem ou imipenem	Fluoroquinolona
Enterobactérias produtoras de ESBL	Ertapenem, imipenem ou meropenem	Ceftriaxona
Enterobactérias não produtoras de ESBL	Ceftriaxona ou fluoroquinolona	Ceftriaxona
Anaeróbios	Amoxicilina/Clavulanato, ampicilina/sulbactam ou piperacilina/tazobactam	Metronidazol, clindamicina, meropenem ou imipenem
Polimicrobiana aeróbia e anaeróbia	Amoxicilina/Clavulanato	Ertapenem

Quadro 1. Principais agentes etiológicos bacterianos em osteomielites e respectivos antibióticos de primeira escolha e opcionais^{18,19}. ESBL - Beta-Lactamase de Espectro Estendido.

Vale ressaltar que, de acordo com Livermore et al. (2001), a *Pseudomonas aeruginosa* apresenta resistência intrínseca ao Ertapenem²⁰. A EUCAST em sua publicação, *Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, versão 1.3*, informa que o Ertapenem não é considerado ativo contra *Pseudomonas* spp.²¹. Assim, de acordo com a Tabela de Pontos de Corte Clínicos do BrCAST - EUCAST, válida a partir de 15/03/2021, para *Pseudomonas* spp., o teste de sensibilidade com Ertapenem não é recomendado²².

3 CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID-10)

- M46.2 Osteomielite das vértebras.
- M86.4 Osteomielite crônica com seio drenante.
- M86.6 Osteomielite crônica.
- M86.9 Osteomielite não especificada.



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
SUBSECRETARIA DE ESTADO DA ASSISTÊNCIA À SAÚDE
GERÊNCIA ESTADUAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

4 FÁRMACOS

- Ertapenem solução injetável 1g frasco/ampola.
- Teicoplanina solução injetável 400 mg frasco/ampola.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de elegibilidade para o fornecimento ambulatorial de Teicoplanina e Ertapenem neste protocolo são (TODOS):

- Paciente adulto internado em hospital da rede pública para tratamento de osteomielite crônica e apto para desospitalização e tratamento domiciliar.
- Diagnóstico comprovado de osteomielite crônica por microrganismos sensíveis aos fármacos (Ertapenem ou Teicoplanina) e resistentes às demais opções de antimicrobianos disponibilizados pelo SUS e de uso não restrito a hospitais:
 - Deverá ser anexado laudo de cultura (biópsia óssea, sangue ou fragmento de tecido) e Antibiograma ou Teste de Susceptibilidade antimicrobiana (TSA) indicando presença de infecção por bactéria sensível ao fármaco solicitado.

OBS₁: A abertura de processo na Farmácia Cidadã deve ser feita pelo procurador do paciente quando o mesmo estiver em programação de alta hospitalar, a fim de que agilize a desospitalização e os paciente e/ou familiares sejam orientados quanto aos trâmites para o acesso ao medicamento e tratamento domiciliar.

OBS₂: A dispensação dos medicamentos só ocorrerá após a desospitalização do paciente e estará condicionada à apresentação de documento comprobatório da alta hospitalar.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que não apresentarem documentos comprobatórios de diagnóstico de osteomielite crônica por microrganismos sensíveis aos fármacos Teicoplanina e Ertapenem. Além disso, se paciente apresentar intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao ertapenem, teicoplanina e demais componentes das formulações são critérios de exclusão ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo.

7 TRATAMENTO DA OSTEOMIELE CRÔNICA

O tratamento da osteomielite crônica objetiva interromper a evolução da doença, mediante a resolução da infecção e a prevenção de sequelas a longo prazo. As condutas essenciais para o sucesso do tratamento são a compensação clínica do paciente, a abordagem cirúrgica com remoção dos tecidos mortos e isquêmicos e a antibioticoterapia adequada e eficaz^{1,23-25}.

O manejo terapêutico consistem na: melhoria do sistema imunológico do paciente; estabilização de doenças subjacentes; localização anatômica correta do envolvimento ósseo; terapia antimicrobiana



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
SUBSECRETARIA DE ESTADO DA ASSISTÊNCIA À SAÚDE
GERÊNCIA ESTADUAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

adequada com diagnóstico microbiológico correto; desbridamento cirúrgico de todo o tecido desvitalizado; reparação de tecidos moles; e reconstrução óssea e reabilitação^{1,23-24}.

A antibioticoterapia deve preferencialmente ser ajustada com base nos resultados das culturas coletadas, todavia, iniciá-la de forma empírica na indução anestésica impede os riscos de bacteremia decorrentes da manipulação cirúrgica de infecção sem cobertura antibiótica adequada. Ainda assim, não interfere na positividade das culturas colhidas durante o procedimento. A antibioticoterapia empírica deve abranger os patógenos que são esperados de acordo com a gravidade da infecção e o histórico médico do paciente, sendo que combinações de betalactâmicos com ou sem aminoglicosídeos são indicadas na maioria das situações. Nos casos em que MRSA são esperados, glicopeptídeos ou daptomicina, com ou sem rifampicina, são tratamentos adequados. Infecções causadas por micro-organismos resistentes podem ser tratadas com metronidazol, clindamicina, cefalosporina, carbapenêmicos, vancomicina em combinação com outros antibióticos e fluorquinolonas^{24,26}. Desta forma, a terapia empírica pode ser iniciada antes da coleta das amostras no procedimento cirúrgico e, em seguida – assim que os resultados estiverem disponíveis, deve ser mudada para o tratamento prolongado dirigido contra os patógenos isolados na cultura óssea^{25,27}.

A duração da antibioticoterapia na osteomielite crônica é incerta, podendo variar de três a seis meses após o desbridamento cirúrgico extenso e retirada de qualquer material de síntese²⁴. A maioria dos especialistas favorece a continuação da terapia antimicrobiana pelo menos até que o osso desbridado tenha sido coberto por tecido mole vascularizado. A duração pode se basear de acordo com a melhora clínica e avaliação de marcadores sistêmicos, tais como VHS e PCR^{11,26}.

A concentração óssea do antibiótico é um fator determinante para o sucesso terapêutico em osteomielite. A penetração de um antibiótico no tecido ósseo infectado depende de sua farmacologia características, o grau de vascularização, boas condições de tecidos moles e a presença de corpos estranhos²⁴. Ainda não há evidências robustas de vantagens ou superioridade comparativa entre antibióticos no tratamento da osteomielite²⁷. Estudos clínicos randomizados avaliando o medicamento mais apropriado, a via de administração e a duração da antibioticoterapia para a osteomielite ainda são escassos^{27,30}.

As doses otimizadas de antibióticos para o tratamento de osteomielite também não são conhecidas. Entende-se que a osteomielite requer administrações intravenosas de antibióticos na tentativa de ultrapassar o problema de difusão até o osso infectado. Isso se aplica aos betalactâmicos, que apresentam baixa biodisponibilidade por via oral e, conseqüentemente, devem ser preferencialmente administrados de forma parenteral. Alguns outros antibióticos não são absorvidos quando administrados por via oral, tais como os glicopeptídeos vancomicina e teicoplanina, o lipopeptídeo cíclico daptomicina, colistina ou os aminoglicosídeos. Considerando a posologia de uma dose diária, antibióticos como ceftriaxona, ertapenem, teicoplanina e daptomicina se mostram particularmente adequados para a TEAPA²⁷.

Cada vez mais atenção tem sido dada aos antibióticos com alta biodisponibilidade oral e vários estudos têm tentado comparar a eficácia da administração oral e intravenosa. Notadamente, os antibióticos que atingem as maiores proporções de concentração sérica / óssea (fluoroquinolonas, sulfamidas, ciclinas, macrolídeos, rifamicinas e oxazolidinonas) também são aqueles com a maior biodisponibilidade oral, tornando esses agentes bons candidatos para o tratamento prolongado de pacientes ambulatoriais com osteomielite crônica²⁵. Os antibióticos orais têm o atrativo de serem mais fáceis de administrar, serem mais baratos e evitarem a inconveniência de internações hospitalares prolongadas e tratamento médico associado à administração parenteral³¹.



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
SUBSECRETARIA DE ESTADO DA ASSISTÊNCIA À SAÚDE
GERÊNCIA ESTADUAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Os antimicrobianos intravenosos utilizados no tratamento da osteomielite fazem parte do conjunto de medidas disponíveis em unidades hospitalares vinculadas ao SUS, sendo os hospitais responsáveis por sua prescrição e administração. A maioria desses medicamentos é de uso restrito hospitalar, como o caso da vancomicina e dos carbapenêmicos imipenem e meropenem. A preferência por antibióticos intravenosos reflete na crença amplamente aceita de que a terapia parenteral é inerentemente superior a oral²⁶. Porém, estudos indicam que não existe diferença estatística significativa entre a TEAPA e o tratamento com antibióticos orais no tratamento de osteomielite, desde que usados antibióticos aos quais as bactérias identificadas são sensíveis²⁷.

Oliveira e colaboradores²⁸ demonstram uma experiência pública de sucesso de saúde pública no Brasil de TEAPA para infecções ortopédicas, na qual Teicoplanina e Ertapenem foram os antibióticos mais prescritos. Neste contexto, este protocolo preconiza o uso de Teicoplanina e Ertapenem aos pacientes aptos à desospitalização que demonstrem impossibilidade de uso das demais opções de antimicrobianos orais disponibilizados pelo SUS como forma de beneficiar o sistema estadual de saúde permitindo melhor alocação de recursos financeiros e disponibilidade de leitos intra-hospitalares²⁸.

Os antibióticos vancomicina e teicoplanina são os antibióticos mais comumente utilizados e que tem demonstrado benefícios no tratamento de infecção por bactérias gram-positiva, principalmente aquelas causadas por *Staphylococcus aureus* metilina-resistente (MRSA)^{2,5}. A teicoplanina é um antibiótico glicopeptídico empregado no tratamento de infecções por bactérias gram-positivas aeróbias e anaeróbias. Quando comparada com a vancomicina, a teicoplanina tem a vantagem de apresentar a possibilidade de administração intramuscular e intravenosa, possuir meia-vida de eliminação maior, o que permite a sua administração em uma única dose diária^{3,4,6}. Uma revisão Cochrane que avaliou eficácia e segurança de teicoplanina e vancomicina em infecções demonstrou que a ocorrência de nefrotoxicidade com uso de teicoplanina pode ser menor em relação a vancomicina⁷. Portanto, a teicoplanina é uma alternativa à vancomicina para o tratamento de infecções causadas por MRSA, sendo efetiva e segura no tratamento de osteomielite causada por patógenos sensíveis, quando combinada com outras medidas terapêuticas^{3,4,6}.

Casos de osteomielite crônica causada por bactérias Gram-negativas estão aumentando, ao passo que a oferta de antimicrobianos orais disponíveis para seu tratamento é mais limitada do que para osteomielite causada por bactéria Gram-positiva. As opções parenterais incluem drogas de combinação de inibidores de penicilina e betalactamase, cefalosporinas, aztreonam, carbapenêmicos e aminoglicosídeos. Entre os carbapenêmicos, o Ertapenem tem meia-vida longa, o que permite a administração parenteral diária única, tornando-o uma opção de terapia ambulatorial^{25,28-29}.

7.1 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

- Teicoplanina injetável, 400 mg frasco ampola³²:
 - Dose de ataque: 400 mg a cada 12 horas via IV para as 3 primeiras doses podendo se estender por até 4 dias (8 doses iniciais), dependendo da gravidade da infecção;
 - Dose de manutenção: 400 mg IV ou IM uma vez ao dia; A dose padrão de 400 mg corresponde a aproximadamente 6 mg/kg. Em pacientes com mais de 85 kg, deve-se utilizar a dose de 6 mg/kg.
 - A duração total do tratamento é determinada pelo tipo e gravidade da infecção e resposta clínica do paciente.
- Ertapenem solução injetável 1g frasco ampola^{25,28-29,33}:



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
SUBSECRETARIA DE ESTADO DA ASSISTÊNCIA À SAÚDE
GERÊNCIA ESTADUAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

- Injeção intramuscular de 1g administrada 1 vez por dia.
- Pacientes adultos com insuficiência renal avançada (clearance de creatinina < 30 mL/min/1,73m²) devem receber 500 mg/dia.
- A duração total do tratamento é determinada pelo tipo e gravidade da infecção e resposta clínica do paciente.

8 DOCUMENTOS NECESSÁRIOS

- Documentos de identificação do paciente (Identidade, CPF e Cartão do SUS).
- Procuração para representantes de usuários (modelo disponível no site da Farmácia Cidadã).
- Receituário com prescrição médica e Laudo para Solicitação/Autorização de Medicamentos do Componente Especializado (LME) preenchido pelo médico infectologista.
- Termo de Responsabilidade e Esclarecimento para uso do medicamento solicitado.
- Laudo médico contendo informações sobre diagnóstico clínico e laboratorial.
- Laudo de cultura (biópsia óssea, sangue ou fragmento de tecido).
- Antibiograma ou Teste de Susceptibilidade antimicrobiana (TSA) indicando presença de infecção por bactéria sensível ao fármaco e resistência aos antibióticos orais disponíveis no componente básico da Assistência Farmacêutica do SUS.
- Exames laboratoriais: Hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), Proteína C-reativa (PCR), ureia, creatinina, aspartato aminotransferase/transaminase oxalacética (AST/TGO), alanina aminotransferase/ transaminase glutâmico (AST/TGO).

9 MONITORIZAÇÃO

No seguimento da osteomielite e monitorização da eficácia do tratamento, a melhoria dos sinais clínicos e sintomas (a presença deles em 6 semanas sugere que a terapia deve ser ampliada) e normalização do nível de PCR ou VHS são parâmetros importantes para avaliar a terapia. Valores normais de ambos são excelentes preditivos de ausência de osteomielite, sendo o PCR o primeiro marcador a decair diante de uma resposta satisfatória ao tratamento. No caso do papel do diagnóstico por imagem neste seguimento, ressaltamos que o objetivo é detectar a presença de infecção ativa^{19,34}.

A avaliação do sucesso ou insucesso de uma terapia baseia-se nos achados clínicos e nos valores laboratoriais do paciente, por isso, pacientes com osteomielite (principalmente crônica) devem ser monitorados e acompanhados de perto e, embora as evidências demonstrem que as melhores taxas de cura são geralmente obtidas durante a terapia parenteral administrada por no mínimo 4 a 6 semanas, a duração da antibioticoterapia para o tratamento da osteomielite ainda não foi totalmente esclarecida, podendo variar dependendo da etiologia da infecção e dos fatores de risco do hospedeiro. Melhoria dos sinais clínicos e sintomas do paciente, dos parâmetros laboratoriais (leucócitos, VHS e PCR) e a melhora dos achados radiográficos são parâmetros importantes para avaliar a terapia empregada^{23,35}.

A continuidade do fornecimento dos medicamentos neste protocolo será avaliada mediante apresentação dos seguintes documentos:



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
SUBSECRETARIA DE ESTADO DA ASSISTÊNCIA À SAÚDE
GERÊNCIA ESTADUAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

- **Laudo médico** descrevendo detalhadamente a evolução clínica do paciente com o medicamento, com justificativa para manutenção do tratamento e o tempo estimado do tratamento.
Periodicidade: Trimestral.
- **Exames laboratoriais:** Hemograma completo, VHS, PCR ureia, creatinina, AST/TGO, ALT/TGP.
Periodicidade: Trimestral.
- Caso seja necessário prolongar o tratamento por período superior a 6 meses, necessário apresentar:
 - Laudo para Solicitação/Autorização de Medicamentos do Componente Especializado (LME) preenchido pelo médico. **Periodicidade:** Semestral.
 - Exames laboratoriais atualizados que comprovem a necessidade do tratamento.

10 CRITÉRIO DE SUSPENSÃO

A manutenção ou suspensão do tratamento deve ser avaliada pela equipe médica assistente sempre considerando o risco e o benefício. A continuidade do fornecimento dos medicamentos pela SESA/GEAF poderá ser suspensa se o paciente:

- Estiver novamente hospitalizado (situação na qual a responsabilidade do fornecimento do tratamento passa a ser do hospital);
- Não apresentar os documentos solicitados pela GEAF/SESA conforme protocolo;
- Apresentar hipersensibilidade relacionada aos componentes da formulação.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão, exclusão e suspensão estabelecidos neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das quantidades prescritas, dispensadas e a adequação de uso das FNE. A prescrição médica deve emitida por médico infectologista.

12 REFERÊNCIAS

- JAMESON, J. L.; FAUCI, A. S.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; LOSCALZO, J. **Medicina Interna de Harrison**, v. 2, 20ª edição, parte 126, p. 944-951, 2019.
- LLEWELLYN, A.; JONES-DIETTE, J.; KRAFT, J.; HOLTON, C.; HARDEN, M.; SIMMONDS, M. Imaging tests for the detection of osteomyelitis: a systematic review. **Health Technology Assessment**. 2019 Oct; 23(61): 1-128.
- PAULA, A. P. **Aderência à terapêutica com antimicrobianos administrados por via oral em adultos com osteomielite**. 2013, Dissertação, Mestrado em Ciências, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.
- BRCASST. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility testing. Tabela de Pontos de Corte Clínicos do BrCAST - EUCAST, válida a partir de 15/03/2021. Disponível em: <<http://brcast.org.br/documentos/>>. Acesso em: 08 Nov 2021.
- LAZZARINI L.; LIPSKY, B. A.; MADER, J. T. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? **Int. J. Infect. Dis.** 2005 May;9(3):127-38.
- SILVA, K. L.; SENA, R. R.; CASTRO, W. S. A desospitalização em um hospital público geral de Minas Gerais: desafios e possibilidades. **Revista Gaúcha de Enfermagem**. 2017;38(04).



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
SUBSECRETARIA DE ESTADO DA ASSISTÊNCIA À SAÚDE
GERÊNCIA ESTADUAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

7. PSALTIKIDIS, E. M. **Análise de custo-utilidade da terapia antimicrobiana parenteral ambulatorial, baseada em Hospital-Dia, pela perspectiva do Sistema Único de Saúde.** 2019, Tese, Doutorado em Ciências, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2019.
8. PSALTIKIDIS, E. M.; SILVA, E. N.; BUSTORFF-SILVA, J. M.; MORETTI, M. L.; RESENDE, M. R. Economic evaluation of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a systematic review. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research.** 2017;17(4):355-375.
9. MOMODU, I. I.; SAVALIYA, V. **Osteomyelitis.** [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532250/>>. Acesso em 8 Nov 2021.
10. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa, 2017.
11. CONTERNO, L. O.; TURCHI, M. D. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews.** 2013 Sep 6;(9):CD004439.
12. Korean Society for Chemotherapy; Korean Society of Infectious Diseases; Korean Orthopaedic Association. Clinical guidelines for the antimicrobial treatment of bone and joint infections in Korea. **Infect Chemother.** 2014 Jun;46(2):125-38.
13. FORSBERG, J. A.; POTTER, B. K.; CIERNY, G.; WEBB, L. Diagnosis and management of chronic infection. **Journal of the American Academy of Orthopedic Surgeons.** 2011.;19(suppl 1):S8-S19.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 64, de 11 de dezembro de 2018. Determina aos laboratórios da rede pública e rede privada, de todas as Unidades Federadas, a utilização das normas de interpretação para os testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), tendo como base os documentos da versão brasileira do *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*. **Diário Oficial [da República] Federativa do Brasil**, Brasília, 14 dez 2018.
15. TRAMPUZ A.; ZIMMERLI, W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. **Injury.** 2006 May;37 Suppl 2:S59-66.
16. LEW, D. P.; WALDVOGEL, F. A. Osteomyelitis. **Lancet.** 2004 Jul 24;364(9431):369-79.
17. HATZENBUEHLER, J.; PULLING, T. J. Diagnosis and management of osteomyelitis. **American Family Physician.** 2011;84(9):1027.
18. LIMA, A. L. L. M.; ZUMIOTTI, A. V. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento das osteomielites. **Acta Ortop Bras.** 1999;7(03):135-142.
19. HEITZMANN, L. G.; BATTISTI, R.; RODRIGUES, A. F.; JULIANO, V. L.; CAVAZZANA, C.; QUEIROZ, R. D. Osteomielite crônica pós-operatória nos ossos longos – o que sabemos e como conduzir esse problema. **Rev Bras Ortop.** 2019;54(6):627-35.
20. LIVERMORE, D. M. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. **J Antimicrob Chemother.** 2001; 47 (3): 247-50.
21. EUCAST. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*. Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.3. Disponível em: <https://eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ertapenem_EUCAST_Rationale_Do_cument_1.3_090601.pdf>. Acesso em: 8 Nov 2021.
22. BRCAST. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility testing. Tabela de Pontos de Corte Clínicos do BrCAST - EUCAST, válida a partir de 15/03/2021. Disponível em: <<http://brcast.org.br/documentos/>>. Acesso em: 08 Nov 2021.
23. ARMSTRONG, Edward P., SHEHAB, Ziad. Bone and Joint Infections. In: DIPIRO, J. T. et al. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 9th ed. New York: Mc Graw Hill, 2014. cap. 96, p. 1885-1895.
24. LIMA, A.L.L.; OLIVEIRA, P.R.; CARVALHO, V.C.; CIMMERMAN, S.; SAVIO, E.; Recommendations for the treatment of osteomyelitis. *Braz J Infect Dis.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.12.005>
25. FANTONI M.; TACCARI F.; GIOVANNENZE, F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2019. 23(2 Suppl.), p. 258-270.
26. Li, H.-K.; h, I.; Zambellas, R.; Walker, A.S.; McNally, M.A.; Atkins, B.L.; LIPSKY, B.A.; HUGHES, H.C.; BOSE, D.; KÜMIN, M.; SCARBOROUGH, C.; MATTHEUS, P.C.; Brent, A.J.; Lomas, J.; Gundle, R.; Rogers, M.; Taylor, S.; Angus, B.; Byren, I.; Berendt, A.R.; Warren, S.; Fitzgerald, F.E.; Mack, D.J.F.; Hopkins, S.; Folb, J.; Reynolds, H.E.; Moore, E.; Marshall, J.; Jenkins, N.; Moran, C.E.; Woodhouse, A.F.; Stafford, S.; Seaton, R.A.; Vallance, C.; Hemsley, C.J.; Bisnauthsing, K.; Sandoe, J.A.T.; Aggarwal, I.; Ellis, S.C.; Bunn, D.J.; Sutherland, R.K.; Barlow, G.; Cooper, C.; Geue, C.; McMeekin, N.; Briggs, A.H.; Sendi, P.; Khatamzas, E.; Wangrangsimakul, T.; Wong, T.H.N.; Barrett, H.N.; Alvand, A.; Old, C.F.; Bostock, J.; Paul, J.; Cooke, G.; Thwaites, G.E.; Bejon, P.; Scarborough, M. *Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. New England Journal of Medicine, 380(5), 425-436.* doi:10.1056/nejmoa1710926
27. Senneville, E.; Nguyen, S. Current pharmacotherapy options for osteomyelitis: convergences, divergences and lessons to be drawn. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013. v.14, n.6, p.723-734.
28. Oliveira, P.R.; Felix, C.S.; Carvalho, V.C.; Giovani, A.M.; Reis, R.S.; Beraldo, M.; Albuquerque, E.P.; Ferreira Junior, W.C.; Silva, J.C.; Lima, A.N.L. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for orthopedic infections – a successful public healthcare experience in Brazil. *braz j infect dis.* 2016. v.20, n.3, p.272-275.
29. SCHMITT, S.K. Osteomyelitis. *Infect Dis Clin N Am.* 2017. v. 31, p. 325-338.
30. Momodu II, Savaliya V. Osteomyelitis. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532250/>
31. OSMON, D.R.; TANDE, A.J. Nonvertebral osteomyelitis in adults: Treatment. Up to Date. 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/nonvertebral-osteomyelitis-in-adults->



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
SUBSECRETARIA DE ESTADO DA ASSISTÊNCIA À SAÚDE
GERÊNCIA ESTADUAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

[treatment?search=osteomielite%20cr%C3%B4nica&source=search_result&selectedTitle=1~60&usage_type=default&display_rank=1](#) . Acesso em 27 10 2021.

32. TARGOCID: Teicoplanina. Bula de Remédio. Farm. Resp.: Ricardo Jonsson. Suzano: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. 2021

33. INVANZ: Ertapenem sódico. Bula de Remédio. Farm. Resp.: Fernando C. Lemos. Campinas: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. 2021

34. PARSONNET, Jeffrey. Osteomielite. In: FAUCI, A. S. et al. **Harrisson:** medicina interna. 17. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2009. v. I, cap. 120, p. 803-807.

35. STAJICH, Gregory V., PORTER, Kalen B.. Bone and Join Infections. In: HELMS, Richard A. et al. **Textbook of Therapeutics:** Drug and Disease Management. 8th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. cap. 82, p. 2049-2061.

CONSULTA PÚBLICA

**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE PARA USO DO MEDICAMENTO
ERTAPENEM E TEICOPLANINA**

Eu, _____ (nome do(a) paciente ou do seu representante legal), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, advertências, contra-indicações, potenciais efeitos adversos, riscos e recomendações relacionados ao uso de **ERTAPENEM E TEICOPLANINA**, indicado para o tratamento da Osteomielite crônica. Estou ciente de que o medicamento ERTAPENEM não possui indicação em bula para o tratamento da Osteomielite Crônica.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo (a) médico (a) _____ (nome do (a) médico (a) que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o (s) medicamento (s) que passo a receber pode (m) trazer a melhora dos sintomas clínicos da infecção e melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

Advertências e contra-indicação:

- **Ertapenem**: Antes de iniciar o tratamento, deve-se fazer um levantamento minucioso das reações de hipersensibilidade ao ertapenem, a penicilinas, cefalosporinas, a outros betalactâmicos e/ou outros alérgenos, e se, durante a administração ocorrer reação alérgica, o medicamento deve ser descontinuado imediatamente. Informe ao médico se o paciente apresenta colite ou qualquer outra doença gastrointestinal. Além disso, no caso de uso intramuscular, pessoas que são alérgicas a anestésicos locais do tipo amida, particularmente cloridrato de lidocaína, não devem utilizar este medicamento.

- **Teicoplanina**: Deve ser administrada com cuidado em pacientes com histórico de hipersensibilidade à vancomicina, pois pode haver reações de hipersensibilidade cruzada, incluindo choque anafilático fatal.

Efeitos adversos mais comuns:

- **Ertapenem**: Diarreia, inflamação da veia que está recebendo a infusão, náusea, dor de cabeça e vaginite (inflamação das paredes da vagina).

- **Teicoplanina**: distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia), cefaléia, erupção, prurido e febre. A ocorrência de reações como dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica é rara. Reações locais compreendem eritema, dor, tromboflebite e abscesso no local da injeção.

Estou ciente de que o(s) medicamento(s) deve(m) ser utilizado(s) somente por mim, comprometendo-me a devolvê-lo (s) caso não queira ou não possa utilizá-lo (s) ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive se desistir de usar o (s) medicamento (s).

Autorizo a Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do (s) seguinte (s) medicamento (s):

() Ertapenem

() Teicoplanina

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
Data: __/__/__	_____ Assinatura e carimbo do médico	