

Nota Técnica 59156

Data de conclusão: 17/12/2021 20:03:28

Paciente

Idade: 69 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 59156

CID: M86.4 - Osteomielite crônica com seio drenante

Diagnóstico: Osteomielite crônica com seio drenante

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo de exames de imagem e laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DAPTOMICINA

Via de administração: IV

Posologia: daptomicina 500 mg aplicar 2 ampolas 1x/dia por 3 meses

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 3 mês(es)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não sabe

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DAPTOMICINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Vancomicina

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela do CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DAPTOMICINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 1.136,85

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DAPTOMICINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DAPTOMICINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A daptomicina é um fármaco antibiótico cujo mecanismo de ação dá-se por meio da ligação irreversível à membrana de bactérias específicas, causando morte celular (11–13). Possui atividade bactericida, demonstrada in vitro, contra a maioria das bactérias Gram-positivas clinicamente relevantes, incluindo cepas resistentes a antibióticos, como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. Alternativas à daptomicina no tratamento de bactérias Gram-positivas multirresistentes incluem a vancomicina e a linezolida.

Meta-análise de ensaios clínicos randomizados avaliou a eficácia e a segurança da daptomicina no tratamento de doenças infecciosas (12). Foram encontrados 13 ensaios clínicos randomizados, totalizando 1.989 participantes. Independentemente do tipo de infecção, no que tange à taxa de mortalidade, a daptomicina mostrou-se igualmente eficaz aos comparadores (a maioria dos estudos envolveu vancomicina e teicoplanina) (RR=1,17, IC95%= 0,76-1,79). Ademais, não se verificou diferença na taxa de eventos adversos (RR=0,88, IC95%=0,74-1,04). Com relação especificamente ao uso de daptomicina no tratamento de osteomielite crônica, foram encontrados menor quantidade de estudos (13–15). Nenhum estudo comparou a daptomicina a alternativas disponíveis pelo SUS.

Ensaio clínico, randomizado e aberto comparou a daptomicina com vancomicina no tratamento de infecções osteoarticulares associadas à bacteremia por *Staphylococcus aureus* (13). Para isso, 246 pacientes foram randomizados (1:1) em dois grupos: daptomicina e vancomicina. Seis semanas depois do tratamento, uma proporção semelhante de pacientes em ambos os grupos apresentaram resolução da infecção: 67% dos pacientes tratados com daptomicina e 55% dos pacientes tratados com vancomicina (diferença absoluta de 12%; IC95%= -23,5-47,8%). Eventos adversos graves, como nefropatia, foram mais frequentes no grupo manejado com vancomicina (27% vs. 0%). Consequentemente, pacientes em uso de vancomicina descontinuaram tratamento com maior frequência (36% vs. 10%).

Estudo de corte de dois anos (UE-CORE) avaliou a eficácia e segurança da daptomicina em pacientes com diagnóstico de osteomielite (14). Ao longo de dois anos, foram acompanhados 6.075 pacientes, predominantemente com osteomielite em membro inferior, previamente tratada com outros antibióticos. A maioria dos pacientes (81,8%) teve quadro infeccioso resolvido após tratamento com daptomicina. Apenas 6,7% dos pacientes reportaram eventos adversos associados ao tratamento.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: DAPTOMICINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Atualmente, existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que tanto a vancomicina quanto a daptomicina são antibióticos eficazes em vários desfechos no tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus*. Nesse contexto, apresentam potencial curativo com elevada eficácia. Para o caso em tela, não há demonstração de resistência do germe ou intolerância a vancomicina. A vancomicina destaca-se porque, além de mostrar-se igualmente eficaz a daptomicina, é um fármaco amplamente utilizado e, portanto, com perfil de segurança conhecido (9). Ademais, conforme relatório canadense e análise de custos atuais no Brasil, estima-se que a daptomicina apresente custo efetividade desfavorável quando comparada à vancomicina.

Ainda, é digno de nota que diretrizes internacionais recomendam que o diagnóstico de osteomielite crônica seja realizado com base em biópsia óssea (3–7). Ou seja, o método utilizado para obtenção do germe tem limitações e pode não reproduzir o germe causador da osteomielite.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Madhuri M Sopirala. Pathogenesis of osteomyelitis [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. UpToDate; 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-osteomyelitis/print?search=osteomielite%20cr%C3%B4nica&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9

2. Lalani T. Nonvertebral osteomyelitis in adults: Clinical manifestations and diagnosis [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/nonvertebral-osteomyelitis-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis/print?search=osteomielite%20cr%C3%B4nica&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

3. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubie M, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):57–62.

4. Senneville E, Morant H, Descamps D, Dekeyser S, Beltrand E, Singer B, et al. Needle puncture and transcutaneous bone biopsy cultures are inconsistent in patients with diabetes and suspected osteomyelitis of the foot. *Clin Infect Dis*. 2009;48(7):888–93.

5. Howard C, Einhorn M, Dagan R, Yagupski P, Porat S. Fine-needle bone biopsy to diagnose osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br*. 1994;76(2):311–4.

6. White LM, Schweitzer ME, Deely DM, Gannon F. Study of osteomyelitis: utility of combined histologic and microbiologic evaluation of percutaneous biopsy samples. *Radiology*. 1995;197(3):840–2.

7. Wu JS, Gorbachova T, Morrison WB, Haims AH. Imaging-guided bone biopsy for osteomyelitis: are there factors associated with positive or negative cultures? *Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1529–34.

8. Douglas R Osmon, Aaron J Tande. Nonvertebral osteomyelitis in adults: Treatment [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/nonvertebral-osteomyelitis-in-adults-treatment?search=osteomyelitis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

9. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18–55.

10. [Franklin D Lowy. Staphylococcus aureus bacteremia with reduced susceptibility to vancomycin \[Internet\]. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/staphylococcus-aureus-bacteremia-with-reduced-susceptibility-to-vancomycin?search=VRSA&source=search_result&selectedTitle=1~104&usage_type=default&display_rank=1#H3433302925](https://www.uptodate.com/contents/staphylococcus-aureus-bacteremia-with-reduced-susceptibility-to-vancomycin?search=VRSA&source=search_result&selectedTitle=1~104&usage_type=default&display_rank=1#H3433302925)
11. [Crompton J, North D, McConnell S, Lamp K. Safety and efficacy of daptomycin in the treatment of osteomyelitis: results from the CORE® Registry. J Chemother. 2009;21\(4\):414–20.](https://doi.org/10.1007/s12094-009-0011-1)
12. [He W, Zhang Y, Chen H, Zhao C, Wang H. Efficacy and safety of daptomycin for the treatment of infectious disease: a meta-analysis based on randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2014;69\(12\):3181–9.](https://doi.org/10.1185/09502688.2014.282111)
13. [Lalani T, Boucher H, Cosgrove S, Fowler V, Kanafani Z, Vigliani G, et al. Outcomes with daptomycin versus standard therapy for osteoarticular infections associated with Staphylococcus aureus bacteraemia. J Antimicrob Chemother. 2008;61\(1\):177–82.](https://doi.org/10.1185/09502688.2008.282111)
14. [Malizos K, Sarma J, Seaton R, Militz M, Menichetti F, Riccio G, et al. Daptomycin for the treatment of osteomyelitis and orthopaedic device infections: real-world clinical experience from a European registry. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016;35\(1\):111–8.](https://doi.org/10.1093/ejcid/kiv111)
15. [Moenster RP, Linneman TW, Finnegan PM, McDonald JR. Daptomycin compared to vancomycin for the treatment of osteomyelitis: a single-center, retrospective cohort study. Clin Ther. 2012;34\(7\):1521–7.](https://doi.org/10.1007/s12094-012-0152-7)
16. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Daptomycin for Methicillin-Resistant and Methicillin-Sensitive Staphylococcus Aureus Infection: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines \[Internet\]. 2016. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/jan-2016/RC0739%20Daptomycin%20for%20MRSA%20and%20MSSA%20Final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/jan-2016/RC0739%20Daptomycin%20for%20MRSA%20and%20MSSA%20Final.pdf)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, ATESTMED7, Página 1 e Evento 10, PED_LIMINAR/ANT_TUTE1, Página 8), a parte autora possui diagnóstico de osteomielite crônica em calcâneo esquerdo. Em agosto de 2019, necessitou de internação em decorrência de choque séptico com foco pulmonar (pneumonia lobar extensa). Durante a internação em unidade de tratamentos intensivos apresentou polineuropatia do doente crítico, culminando com necrose isquêmica de antepé e necessidade de amputação do antepé e mediopé esquerdo e do membro inferior direito. Ademais, possui diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior (Evento 1, ATESTMED7, Página 1) em tratamento com amitriptilina 50 mg/dia e citalopram 30 mg/dia. Em contato com a prescritora, esclareceu-se que o diagnóstico de osteomielite crônica foi confirmado por meio de cultura bacteriana obtida através de secreção de fístula de pé esquerdo. Em cultura bacteriana constatou-se a presença de Staphylococcus aureus sensível à vancomicina (MIC 1,5), à daptomicina e à linezolida.

Osteomielite é uma infecção envolvendo os ossos (1). A infecção, responsável pela osteomielite, pode ter origem hematogênica (proveniente de infecção sistêmica) ou não (desenvolve-se a partir de inoculação direta ao osso ou de infecção adjacente por meio de traumas ou cirurgias). Em acréscimo, classifica-se osteomielite de acordo com a duração da infecção aguda, quando a duração é de dias a semanas, ou crônica, quando, em função da presença de tecido ósseo morto, a infecção aguda prolonga-se por meses a anos (2).

Fatores de risco para osteomielite não hematogênica incluem feridas de tecidos moles com dificuldade de cicatrização (incluindo úlceras de decúbito), presença de próteses ortopédicas,

diabetes, doença vascular periférica e neuropatia periférica (2). A osteomielite crônica pode se manifestar com dor, vermelhidão ou inchaço na área acometida. Normalmente, os sinais e sintomas aparecem na forma de crises intermitentes.

O diagnóstico de osteomielite crônica é desafiador, especialmente na presença de infecção extensa, acometendo materiais diversos, como próteses e ulceração de tecidos moles. Em geral, úlceras profundas ou extensas, bem como fraturas que não se resolvem depois de várias semanas de tratamento adequado, devem levantar suspeita de osteomielite crônica. Faz-se, então, diagnóstico por meio de exames laboratoriais e de imagem, bem como de biópsia do osso acometido (padrão-ouro). Para o caso em tela, o diagnóstico deu-se através de cultura bacteriana obtida de secreção de fístula. Diretrizes internacionais recomendam que o diagnóstico de osteomielite crônica seja realizado com base em biópsia óssea (2). Evidências atuais indicam que swabs, como o realizado na parte autora, possuem pouco valor diagnóstico em função da reduzida correlação entre o germe evidenciado pelo swab e o agente infectante presente no tecido ósseo (3-7).

Não foi encontrado protocolo de tratamento de osteomielite do Ministério da Saúde do Brasil. Diretrizes internacionais recomendam debridamento cirúrgico do local (ou seja, remoção do tecido infectado), seguido por tratamento antibiótico (8,9). A duração ideal da antibioticoterapia para o tratamento da osteomielite crônica que, após debridação cirúrgica, permanece com tecido ósseo infectado é incerta. Recomenda-se, em geral, a continuidade até o surgimento de tecido mole vascularizado, cobrindo a região, o que tende a demorar cerca de seis semanas depois do último desbridamento. O fármaco antibiótico indicado depende do resultado da cultura bacteriana.

Para o germe *Staphylococcus aureus* pode-se utilizar oxacilina, nafcilina e cefazolina, bem como vancomicina e daptomicina, o fármaco pleiteado em processo (10). Quando *Staphylococcus aureus* sensível a vancomicina, diretriz internacional recomenda o uso de vancomicina por tratar-se de fármaco com extensa experiência de uso no tratamento de osteomielite crônica (9).