



REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE
MINISTÉRIO DA SAÚDE

DIRECÇÃO NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA

A Direcção Provincial de Saúde de

Maputo, 05 / 07 / 2024

Circular Nº 08 / 100 / DNSP/2024

Assunto: Orientação para o manejo da Meningite Criptocócica (MCC) e da Toxicidade por

Antifúngica

A Doença avançada por HIV é causa importante de morbilidade e mortalidade entre as PVHIV, sendo necessário um conjunto de intervenções com foco em rastreio desta condição, diagnóstico de condições clínicas associadas que colocam em risco a vida do paciente. Dentre as condições mais importantes se destaca a Meningite criptocócica. Esta doença tem uma mortalidade de 100% quando não tratada correctamente esta condição torna-se de vital importância para reduzir a sobrecarga de pacientes internados e reduzir o peso da doença tanto a nível individual assim como a nível colectivo e para o sistema.

Neste momento, a capacidade de realizar ionograma (potássio) e função renal (uréia e creatinina) é limitada no País, o que influencia no manejo das complicações relacionadas com a administração de fármacos como a Anfotericina, pois exige, para de início de tratamento uma função renal estável e a monitoria periódica do potássio e da função renal, devido ao risco de toxicidade renal deste fármaco.

Como pressuposto orienta-se que:

1. Oferta do **pacote completo** os centros de Saúde Urbanos de grande volume (nº de pacientes >= a 1000), hospitais rurais/distritais, Gerais, Provinciais e Centrais que reúnem os critérios abaixo:
- Disponibilidade de clínicos treinados para decidir sobre a escolha do tratamento e sobre o manejo das intercorrências clínicas decorrentes do tratamento
- Disponibilidade de reagentes para realizar o Ionograma (Potássio).
- Disponibilidade de reagentes para realizar função renal (Creatinina) no início do tratamento e em caso de suspeita de insuficiência renal após início do tratamento.

519doc-113812024

Telefones:(21) 326164
Fax:258 (21) 326164
Ext: 107,325,127,229

ENDEREÇO:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
C. POSTAL
Av. Eduardo Mondlane/Salvador Allende
MAPUTO – MOÇAMBIQUE
MS – DR 4 – Formato A4 (210x297 mm) C.T.

Nota: A capacidade para realizar o ionograma é limitada no país. As US deverão oferecer o regime de 1ª escolha para MCC ainda que não disponham de capacidade para monitorar os níveis de Potássio sérico, sempre que tenham capacidade para monitorar a função renal e disponham de suplementos de potássio.

2. Nas unidades sanitárias que actualmente não oferecem tratamento para MCC devido à dificuldade de manejo da Anfotericina a oferecer o pacote completo com regimes alternativos para o tratamento da MCC.

Tratamento da Meningite Criptocócica

Em todos os hospitais rurais, distritais, gerais, provinciais e centrais o seguinte regime deve ser oferecido desde que haja a capacidade para monitorar a função renal (e idealmente os níveis de potássio sérico, ainda que este não seja imprescindível) e que disponham de suplementos de cloreto de potássio.

Regime de 1ª escolha

Fase de indução (2 semanas):

- Dia 1: Anfotericina B lipossômica 10 mg/kg, diluído em 100ml de soro glicosado (dextrose 5%), administrado em 2 horas + Flucitosina 100mg/kg/dia VO (6/6h)
- Dias 2 a 14: Flucitosina 100mg/kg/dia VO (6/6h) + Fluconazol 1200 mg/dia (12 mg/kg/dia para crianças, com dose máxima de 800 mg/dia)

Fase de consolidação (8 semanas):

Fluconazol 800mg/dia (6-12 mg/kg/dia para crianças)

Fase de manutenção:

Fluconazol 200 mg/dia. (6 mg/kg/dia para crianças) até que o paciente reúna critérios para a suspensão da profilaxia.

Os Hospitais que não disponham dos acima citados devem fazer o tratamento com o regime alternativo para a MCC que consiste em :

Regime Alternativo

Fase de indução (2 semanas):

- Fluconazol 1200 mg/dia VO + Flucitosina 100mg/kg/dia VO (dividido em 4 doses).

Fase de consolidação (8 semanas):

- Fluconazol 800mg/dia.

Fase de manutenção:

- Fluconazol 200 mg/dia.

Motivos para prescrever o regime alternativo:

- Falta de capacidade para monitorar a função renal

ENDEREÇO:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

C. POSTAL

Av. Eduardo Mondlane/Salvador Allende

MAPUTO – MOÇAMBIQUE

MS – DR 4 – Formato A4 (210x297 mm) C.T.

Telefones:(21) 326164
Fax:258 (21) 326164
Ext: 107,325,127,229

- Falta de capacidade para prevenir a toxicidade da Anfotericina (ausência de suplementos de potássio)
- Pacientes com alteração severa da função renal (depuração de creatinina <30 ml/min).

Atenção! o regime alternativo é em geral menos eficaz que o regime de 1ª escolha pelo que deve-se reservar o regime alternativo apenas para os casos em que não exista capacidade para monitorar/minimizar o risco de toxicidade por anfotericina, ou na falta do medicamento.

Intervenções para o Manejo da Toxicidade por Anfotericina B:

- Avaliar o estado clínico do paciente em tratamento para MCC e tratar outras condições associadas
 - Existência concomitante de patologias que cursam com Hipokaliemia como diarreia, desnutrição, hipoglicemia e realizar o manejo dos mesmos de forma correcta
 - Evitar o uso de outros medicamentos com potencial de causar nefrotoxicidade
- Oferecer hidratação endovenosa adequada aos pacientes, antes e depois da administração de anfotericina (Soro fisiológico 0.9% 1000 ml+ KCl 10% 1 ou 2 ampolas).
- Oferecer suplementos de potássio aos pacientes (oral e/ou endovenoso) durante os 3 primeiros dias de tratamento.
- Avaliar a função renal no 1º e 3º dia de tratamento (creatinina sérica)
- Sempre que disponível, medir os níveis de Potássio sérico no 1º e 3º dia de tratamento.
- Oferecer suplementação adicional com KCL oral (1 comp de KCl 12/12 horas durante os 3 primeiros dias de tratamento)

Recursos Humanos e materiais necessários:

Para a implementação do manejo da meningite criptocócica é necessário pessoal treinado (componente clínica e de enfermagem)

a) Responsabilidades dos técnicos capacitados:

Clinicos

- Fazer a avaliação clínica dos pacientes em seguimento e fazer o diagnóstico correcto de intercorrências e efeitos adversos da Anfotericina
- Solicitar as amostras necessárias para análise
- Fazer a leitura e interpretação do resultado laboratorial
- Fazer o manejo clínico correcto com base na condição do utente
- Garantir a correcta preparação e administração do tratamento, através da supervisão da equipa de enfermagem

Enfermagem

- Garantir a colheita de amostras e envio ao laboratório
- Garantir a administração da medicação conforme o prescrito pelo clínico.
- Vigiar a ocorrência de efeitos adversos e solicitar o clínico em caso do surgimento de problemas durante a administração.

Quinhas Fernandes MD, PhD, MPH



Cumpra-se,

IV. Preparação de Anfotericina Lipossomica para Infusão EV ((Protocolo de 1 dose Única de 10mg/Kg)

III: Pacote mínimo de prevenção da toxicidade por anfotericina B

Anexos:

Sinal/sintoma	Causa	Comentários
Astenia, falta de ar, edemas	Anemia	Raro. Diminuição leve dos valores de Hb com normalização posterior
Debilidade muscular, câimbras, fasciculações	Hipopotassemia	Pouco frequente com Anfo lipossomal. Mais frequente em pacientes com outras causas associadas (diarreia, vômitos)
Assintomática	Elevação dos valores de creatinina	Comum a elevação de creatinina leve/moderada, com normalização em poucos dias

II. A seguir se apresentam os sinais e sintomas de Toxicidade por Anfotericina

- Laboratório**
- Garantir a disponibilidade (sempre que possível) de reagentes de Ionograma e Função renal com base no sistema apropriado de requisição e justificação de consumíveis.
 - Garantir o processamento e entrega de resultados atempada conforme a solicitação prévia do clínico.;
 - Garantir a entrega de resultados fiáveis, seguros e atempados.

Protocolo para o Tratamento da Meningite criptocócica

O seguinte regime é recomendado como o regime de tratamento preferencial para crianças, adolescentes e adultos:

1ª Opção:

a) Fase de indução (2 semanas):

- **Dia 1:** Anfotericina B lipossômica 10 mg/kg, diluído em 1000ml de soro glicosado (dextrose 5%), administrado em 2 horas + Flucitosina 100mg/kg/dia VO (6/6h)

- **Semana 1 e 2 (dias 2 a 14):** Flucitosina 100mg/kg/dia VO (6/6h) + fluconazol 1200 mg/dia (12 mg/kg/dia para crianças, com dose máxima de 800 mg/dia)

b) Fase de consolidação (8 semanas):

- Fluconazol 800mg/dia (6-12 mg/kg/dia para crianças)

c) Fase de manutenção:

- Fluconazol 200 mg/dia. (6 mg/kg/dia para crianças)

2ª Opção:

a) Fase de indução (2 semanas):

- **Semana 1:** Anfotericina desoxicolato 1mg/kg/dia, EV, diluído em 500ml de soro glicosado (dextrose 5%) 1 vez/dia, administrado em 4-6 horas + Flucitosina 100mg/kg/dia VO (6/6h).

- **Semana 2:** fluconazol 1200 mg/dia (12 mg/kg/dia para crianças, com dose máxima de 800 mg/dia)

b) Fase de consolidação (8 semanas):

- Fluconazol 800mg/dia (6-12 mg/kg/dia para crianças)

c) Fase de manutenção:

- Fluconazol 200 mg/dia. (6 mg/kg/dia para crianças)

Regimes Alternativos*

a) Fase de indução (2 semanas):

- Anfotericina EV + Fluconazol 1200 mg/dia VO ou

- Fluconazol 1200 mg/dia VO + Flucitosina 100mg/kg/dia VO (dividido em 4 doses).

b) Fase de consolidação (8 semanas):

- Fluconazol 800mg/dia.

c) Fase de manutenção:

- Fluconazol 200 mg/dia.

*Menos eficaz, em caso de falta de medicamento, intolerância ou falta de capacidade para monitorar toxicidade de Anfotericina.

Preparação de Anfotericina Lipossômica para Infusão EV (protocolo de dose única de 10 mg/kg)

					Ambisome 10 mg/kg D1	
Peso do paciente	num ampolas	Dose total de Anfotericina Lipossomal	Volume de Anfo reconstituída (4mg/ml)	Soro dextrose adicional (ml) para ter 1 litro de solução		
40kg	8	400mg	100ml	900ml		
41-45kg	9	450mg	112,5ml	887,5ml		
46-50kg	10	500mg	125ml	875ml		
51-55kg	11	550mg	137,5ml	862,5ml		
56-60kg	12	600mg	150ml	850ml		
61-65kg	13	650mg	162,5ml	837,5ml		
66-70kg	14	700mg	175ml	825ml		
71-75kg	15	750mg	187,5ml	812,5ml		
76-80kg	16	800mg	200ml	800ml		
81-85kg	17	850mg	212,5ml	787,5ml		
86-90kg	18	900mg	225ml	775ml		

1. Cada ampola de 50 mg de pó deve ser diluída em 12,5 ml de água estéril, até obter uma solução de 4mg/ml de anfotericina.
2. A seguir deve-se agitar vigorosamente durante 30 segundos, até obter um produto amarelo e que não deve conter partículas.
3. Por cada ampola que o paciente vai receber, deve-se retirar 12,5 ml de soro dextrose do balão onde vai ser incorporada a anfotericina (ex, se o paciente vai receber 12 ampolas de Anfotericina, devem ser retirados 150 ml do balão de dextrose 5% de 1000 ml).
4. A seguir a Anfotericina diluída deve ser incorporada ao balão de soro dextrose a través de um filtro que vem junto com a ampola. O mesmo filtro pode ser usado para até 4 ampolas.
5. Antes e depois da administração, o sistema de soro deve ser lavado com soro dextrose limpo (sem Anfotericina).

Preparação de Anfotericina Desoxicolato para Infusão EV (1 mg/kg durante 7-14 dias)

					Anfotericin B 50 mg	
Peso do paciente	num ampolas	Dose total de Anfotericina Desoxicolato/dia	Volume de Anfo reconstituída (5mg/ml)	Soro dextrose adicional (ml) para ter 500ml de solução		
40kg	1	40mg	8ml	492ml		
41-45kg	1	450g	9ml	491ml		
46-50kg	1	500g	10ml	490ml		
51-55kg	2	55mg	11ml	489ml		
56-60kg	2	60mg	12ml	488ml		
61-65kg	2	65mg	13ml	487ml		
66-70kg	2	70mg	14ml	486ml		
71-75kg	2	75mg	15ml	485ml		
76-80kg	2	80mg	16ml	484ml		
81-85kg	2	85mg	17ml	483ml		
86-90kg	2	90mg	18ml	482ml		

1. Cada ampola de 50 mg de pó deve ser diluída em 10 ml de água estéril, até obter uma solução de 5mg/ml de anfotericina. Os pacientes irão precisar 1 a 2 ampolas por dia, dependendo do peso.
2. O volume de anfotericina reconstituída que vai ser incorporado ao balão de dextrose, deve ser previamente retirado do balão.
3. Antes e depois da administração, o sistema de soro deve ser lavado com soro de dextrose limpo (sem Anfotericina).

ATENÇÃO! ASSEGURE-SE QUE A FORMULAÇÃO DE ANFOTERICINA DISPONÍVEL É LIPOSSOMAL. A INFUSÃO DE ANFOTERICINA CONVENCIONAL EM DOSES ELEVADAS (DOSE ÚNICA) É ARRISCADA



**Anfotericina convencional
(desoxicolato)**



Anfotericina lipossômica (Ambisome®)

Pacote mínimo para a prevenção da toxicidade por anfotericina B, monitoria clínica e manejo do paciente

Hidratação prévia à administração de Anfotericina B e suplementação com electrolitos

Adultos:

- Antes da infusão de Anfotericina B, hidratar com 1 litro de soro fisiológico a 0,9% (ou lactacto de ringier se soro fisiológico não estiver disponível) + 1 ampola de KCL (20 mmol) em 2 horas.
- 1 ou 2 comprimidos orais de KCL (8 mEq) duas vezes por dia (na falta de KCl endovenoso)

Crianças ≥ 10 anos:

- Antes da infusão de Anfotericina B, hidratar com 15 ml/Kg de peso de soro fisiológico a 0,9% (ou lactacto de ringier se soro fisiológico não estiver disponível) + 10 mmol de KCL (20 mmol) em 2 horas.
- Adicionar 1 comp de KCL (8 mEq) L por via oral 2 vezes por dia (na falta de KCl endovenoso)

NOTA: Não deve ser administrado potássio aos pacientes com insuficiência renal ou hipercalémia.

Monitoria:

- Potássio sérico e creatinina (**inicial e no dia 3º de tratamento**).
 - Em caso de uso de Anfotericina por mais tempo (ex: anfotericina Desoxicolato e também em caso de uso de qualquer formulação de anfotericina no protocolo sem Flucitosina), monitore potássio e creatinina a cada 2 dias.
- Hemoglobina (**inicial e no dia 7º de tratamento**).
- Em caso de uso prolongado de Anfotericina, se o valor da creatinina aumentar (uma elevação ≥ 2 vezes em relação ao valor de base), deve-se suspender uma dose de Anfotericina B ou aumentar a hidratação (1 litro de 8/8 horas). Após a melhoria, reiniciar, considerando a administração a cada 48 horas. Se a creatinina mantêm-se elevada, deve-se considerar a interrupção do tratamento para continuar com Flucanazol 1200 mg/dia junto com Flucitosina, e monitorar a creatinina diariamente.

Tratamento da toxicidade por Anfotericina B:

- Se tiver hipocalcemia importante ($K^+ < 3.3$ mmol/l) aumentar os suplementos de KCL:
 - 2 ampolas de KCL (40 mmol) ou 1-2 comprimidos de KCL (8 mEq) por via oral 3 vezes por dia
 - Monitoriar o potássio diariamente até normalizar
- Com Anfotericina B desoxicolato é relativamente frequente a ocorrência de tremores/calafrios. Pode-se usar Paracetamol para o manejo.

CARDEx para Prescrição de Anfotericina Lipossômica (Meningite criptocócica)

Name:

NID:

Peso:

Data início tratamento: _____

Medição de pressão de abertura (Punção Lombar inicial):

Medicação e dose (Tratamento Standard, fase de indução)		Via de administração	
1. SFO.9% 1000ml + KCL 10% 2 AMP + 1 AMP DE S. DE MAGNESIO 20%	EV em 1 hora (com bomba)		
2. ANFOTERICINA LIPOSSÔMICA (10MG/KG) DILUÍDO EM 1000 ML DE SORO GLICOSADO 5%. Não cobrir com papel. Cada ampola contém 50 mg de Anfoterina ≤ 40 kg: 8 ampolas 41-45 kg: 9 ampolas 46-50 kg: 10 ampolas 51-55 kg: 11 ampolas 56-60 kg: 12 ampolas 61-65 kg: 13 ampolas 66-70 kg: 14 ampolas 71-75 kg: 15 ampolas Em 1000 ml de soro dextrose 5% (até 10 ampolas podem ser diluídas em 500 ml de Soro. A partir de 11 ampolas, é necessário diluir em 1000 ml (ou 2 balões de 500 ml)		EV em dose única Administrar em 2 horas	
3. SFO.9% 500ml		Passar em 30 minutos	
FLUCITOSINA 500mg (100mg/kg) DIVIDIDO EM 4 TOMAS ≤ 45 kg: 2 comprimidos a cada 6 hs 46-65 kg: 3 comprimidos a cada 6 horas >65 kg: 4 comprimidos a cada 6 horas		VO A CADA 6 HORAS (durante 14 dias)	
FLUCONAZOL 1200 mg/dia 3 comp 12/12 horas (durante 14 dias)			
Indicações			
Avaliar creatinina/potássio/hemograma no dia 1 e 3. Avaliar hemograma no dia 1 e 7.			
1-2 Comprimidos de KCl a cada 12 horas nos dias 1,2 e 3			
Em caso de reação adversa a anfoterina b lipossômica interromper e administrar hidrocortisona ou prednisona + paracetamol, após estabilização, re-iniciar e infundir em 4 horas.			

* A Punção lombar para medição da pressão de saída e evacuação de LCR (PL terapêutica) deve ser avaliada de forma particular, dependendo da sintomatologia e da pressão inicial de cada paciente.

de forma particular, dependendo da sintomatologia e da pressão inicial de cada paciente.

CARDEx para Prescrição de Anfotericina Desoxicolato (Meningite criptocócica)

Nome: _____ NID: _____ Peso: _____
 Data início tratamento: ____/____/____ Data fim tratamento: ____/____/____
 Medição de pressão de abertura (Punção Lombar inicial): _____

Medicação e dose (Tratamento Standard)		Via de administração	
□ SFO.9% 1000ml + KCL 10% 1 AMP* *Na falta de KCL EV este pode ser substituído por 1-2 comprimidos de KCL a cada 12 horas □ ANFOTERICINA B DESOXICOLATO (1 MG/KG) DILUÍDO EM 500 ML DE SORO GLICOSADO 5% (não usar SF pelo risco de precipitação, proteger da luz). Cada ampola contém 50 mg de Anfotericina. Diluir cada ampola em 10ml de água destilada (obter uma diluição de 5mg/ml). Para calcular a dose (ml de solução) utilize a fórmula seguinte: Peso (kg)/5 = _____ ml de solução □ SFO.9% 500ml (avaliar necessidade de administrar SFO.9% 1000ml + KCL 10% 2 amp. de acordo com resultados de laboratório) □ 1-2 Comprimidos de KCl a cada 12 horas (se não houver KCl endovenoso)		Passar em 30 minutos; (passar em 2 horas se contém KCl) VO A CADA 6 HORAS	
Monitoria Avaliar creatinina/potássio/hemograma no dia 1°, 4° e 7° do tratamento com Anfotericina *Se K+ < 3.3 mmol/l, aumentar a suplementação de KCL para 2 ampolas EV e/ou 1-2 comprimidos KCL 8/8 horas Se a creatinina aumentar ≥ 2 vezes o valor basal, aumentar a administração de SF 0.9% para 1 litro 8/8 horas e considerar a suspensão de 1 dose de Anfotericina (saltar 1 dia e reavaliar creatinina no dia seguinte) EM CASO DE REACÇÃO ADVERSA A ANFOTERICINA B INTERROMPER E ADMINISTRAR HIDROCORTISONA OU PREDNISOLONA + PARACETAMOL, APÓS ESTABILIZAÇÃO, RE-INICIAR E INFUNDIR EM 4 HORAS.			
Data	Laboratório	Punção Lombar (pressão)	Terapia
Dia 1:	Creat K+ Hgb	Faz	☐ Anfotericina ☐ Flucitosina ☐ Fluconazol
Dia 2:	Creat K+ Hgb		☐ Anfotericina ☐ Flucitosina ☐ Fluconazol
Dia 3:	Creat K+ Hgb	Faz	☐ Anfotericina ☐ Flucitosina ☐ Fluconazol
Dia 4:	Creat K+ Hgb		☐ Anfotericina ☐ Flucitosina ☐ Fluconazol
Dia 5:	Creat K+ Hgb		☐ Anfotericina ☐ Flucitosina ☐ Fluconazol
Dia 6:	Creat K+ Hgb		☐ Anfotericina ☐ Flucitosina ☐ Fluconazol
Dia 7:	Creat K+ Hgb	Faz	☐ Anfotericina ☐ Flucitosina ☐ Fluconazol