



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

JOYSE MIRELE FIGUEIREDO SILVA

MORTALIDADE E CONTEXTO DO USO DAS FORMULAÇÕES DE
ANFOTERICINA B EM PACIENTES COM HISTOPLASMOSE DISSEMINADA E
AIDS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA

FORTALEZA

2020

JOYSE MIRELE FIGUEIREDO SILVA

**MORTALIDADE E CONTEXTO DO USO DAS FORMULAÇÕES DE
ANFOTERICINA B EM PACIENTES COM HISTOPLASMOSE DISSEMINADA E
AIDS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará como requisito obrigatório para obtenção do título de mestre em saúde pública.

Área de concentração: Epidemiologia.
Linha de pesquisa: Epidemiologia das doenças transmissíveis e não transmissíveis.

Orientadora: Prof. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F1m FIGUEIREDO SILVA, JOYSE MIRELE.
MORTALIDADE E CONTEXTO DO USO DAS FORMULAÇÕES DE ANFOTERICINA B EM
PACIENTES COM HISTOPLASMOSE DISSEMINADA E AIDS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA /
JOYSE MIRELE FIGUEIREDO SILVA. – 2020.
51 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2020.

Orientação: Prof. Dr. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão.

1. Histoplasmose. 2. Infecção disseminada. 3. aids. 4. Anfotericina. 5. Tratamento. I. Título.

CDD 610

JOYSE MIRELE FIGUEIREDO SILVA

**MORTALIDADE E CONTEXTO DO USO DAS FORMULAÇÕES DE
ANFOTERICINA B EM PACIENTES COM HISTOPLASMOSE
DISSEMINADA E AIDS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará como requisito obrigatório para obtenção do título de mestre em saúde pública.

Área de concentração: Epidemiologia.
Linha de pesquisa: Epidemiologia das doenças transmissíveis e não transmissíveis.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão
(Orientadora)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Lisandra Serra Damasceno
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Melissa Soares Medeiros
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ciclo biológico de <i>Histoplasma</i>	6
Figura 2	Radiografia pulmonar de Histoplasmose pulmonar aguda, presença de múltiplos nódulos pulmonares	9
Figura 3	Distribuição da Histoplasmose disseminada no mundo	13
Figura 4	Radiografia pulmonar de histoplasmose crônica	15
Figura 5	. Seleção dos participantes para o estudo	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	(Acquired Immune Deficiency Syndrome) Síndrome da Imunodeficiência Adquirida Complexo Lipídico de Anfotericina B
AnfB	Anfotericina B
AnfBL	Anfotericina B lipossomal
CD4	Molécula de agrupamento de diferenciação 4
CDC	(Centers for Disease Control and Prevention) Centro de Controle e Prevenção de Doenças
FDA	(Food and Drug Administration) Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos
HD	Histoplasmose disseminada
H. capsulatum	Histoplasma capsulatum
HIV	Human Immune Deficiency Vírus Vírus da imunodeficiência
LT	Linfócito T auxiliar
TARV	Terapia Antirretroviral
Th1	Célula T- helper 1
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

RESUMO

A histoplasmose disseminada (HD) é uma doença definidora de AIDS, com elevada mortalidade nos países subdesenvolvidos, nos quais a demora para diagnóstico e consequente início do tratamento, além da indisponibilidade de anfotericina B lipossomal, impactam diretamente num pior prognóstico.. O tratamento de indução da HD em doentes com HIV /Aids do Hospital referência para doenças infecciosas do Ceará é feito rotineiramente com a anfotericina B desoxicolato, reservando-se as formulações lipídicas para casos com insuficiência renal à admissão hospitalar ou durante a internação. O objetivo deste trabalho foi avaliar a efetividade, tolerabilidade, complicações e contexto de uso das diferentes formulações de anfotericina B para tratamento de indução da HD em pacientes com aids. Estudo retrospectivo realizado através de consulta de prontuários de pacientes com HIV/Aids e HD confirmada, tratados na fase de indução com anfotericina B no Hospital São José, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015. Foram incluídos 46 pacientes no estudo, destes, 25 utilizaram anfotericina desoxicolato (grupo1) para tratamento da HD, 13 usaram anfotericina B desoxicolato trocada em seguida para anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico (grupo 2) e oito usaram somente anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico (grupo 3). A média de idade no grupo 1 foi 39,2 anos (DP= 10,8; 25-63 anos), grupo 2 foi de 35,6 anos (DP= 4,74; 27-50 anos) e no grupo 3 de 36,6 anos (DP= 9,2; 37 – 39 anos). À admissão, os níveis séricos de creatinina foram mais elevados no grupo 3; todos os pacientes tinham valor médio de albumina baixo, principalmente o grupo 2. Vômitos, hepatomegalia, hemoglobina <8g/dl no desfecho (alta ou óbito), creatinina >1,5mg/dl durante a internação e no desfecho tiveram associação significativa com o uso de formulação lipídica. A mortalidade geral durante o período do estudo foi de 32,6%. Não foi observada redução da mortalidade com o uso de formulações lipídicas. Conclui-se que os pacientes mais graves estavam no grupo que usou preparações lipídicas e muito provavelmente isso contribuiu para a maior mortalidade observada dentre eles. Esse estudo aponta a necessidade de mudança nos critérios de utilização das formulações lipídicas de modo a impactar de modo favorável na evolução dos doentes com essa grave patologia fúngica.

Palavra-chave: Histoplasmose; Infecção disseminada; AIDS; Tratamento; Anfotericina.

ABSTRACT

Disseminated histoplasmosis (HD) is an AIDS-defining disease, with high mortality in underdeveloped countries, in which the delay in diagnosis and the consequent initiation of treatment, in addition to the unavailability of liposomal amphotericin B, directly impact a worse prognosis. The induction treatment of HD in patients with HIV / AIDS at the reference hospital for infectious diseases in Ceará is routinely performed with amphotericin B deoxycholate, reserving lipid formulations for cases with renal failure at hospital admission or during hospitalization. The aim of this work was to evaluate the effectiveness, tolerability, complications and context of use of the different formulations of amphotericin B for the treatment of HD induction in AIDS patients. This was a retrospective study carried out through consultation of medical records of patients with HIV / AIDS and confirmed HD, treated in the induction phase with amphotericin B at Hospital São José, from January 2014 to December 2015. Forty six patients were included in the study, of these , 25 used amphotericin deoxycholate (group 1) to treat HD, 13 used amphotericin B deoxycholate then switched to liposomal amphotericin B or lipid complex (group 2) and eight used only liposomal amphotericin or lipid complex (group 3). The mean age in group 1 was 39.2 years (SD = 10.8; 25-63 years), group 2 was 35.6 years (SD = 4.74; 27-50 years) and in group 3: 36.6 years (SD = 9.2; 37 - 39 years). On admission, serum creatinine levels were higher in group 3; all patients had a low mean albumin value, especially in group 2. Vomiting, hepatomegaly, hemoglobin <8g / dl at the outcome (discharge or death), creatinine > 1.5mg / dl during hospitalization and at the outcome had a significant association with use of lipid formulation. The overall mortality during the study period was 32.6%. No reduction in mortality was observed with the use of lipid formulations. In conclusion, the most severe patients were in the group that used lipid preparations and most likely this contributed to the highest mortality observed among them. This study points out the need to change the criteria for the use of lipid formulations in order to have a favorable impact on the patients outcome with this severe fungal pathology.

Keyword: Histoplasmosis; Disseminated infection; AIDS; Treatment; Amphotericin.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
1.1 Etiologia, infecção e quadro clínico	6
1.2 Histoplasmosse disseminada progressiva	7
1.3 Epidemiologia e Mortalidade	8
1.3.1 Epidemiologia no Mundo	8
1.3.2 Epidemiologia no Brasil	9
1.3.3 Epidemiologia no Ceará	10
1.4 Tratamento da histoplasmosse	11
1.4.1 Anfotericina B (AnfB).....	11
1.5 Justificativa	17
2 OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo Geral	18
2.2 Objetivos Específicos	18
3 MÉTODO	19
3.1 Tipo de estudo	19
3.2 Local do estudo	19
3.3 População e amostra do estudo	19
3.3.1 Critérios de inclusão	19
3.3.2 Critérios de exclusão	19
3.4 Coleta dos dados	20
3.5 Variáveis	20
3.6 Análise dos Dados	21
3.7 Aspectos éticos	21
4 RESULTADOS	22
5 DISCUSSÃO	10
REFERÊNCIAS	13
APENDICE A – QUESTIONARIO DE COLETA DE DADOS	21
ANEXO A – PARECER DO COMITE DE ETICA EM PESQUISA	28

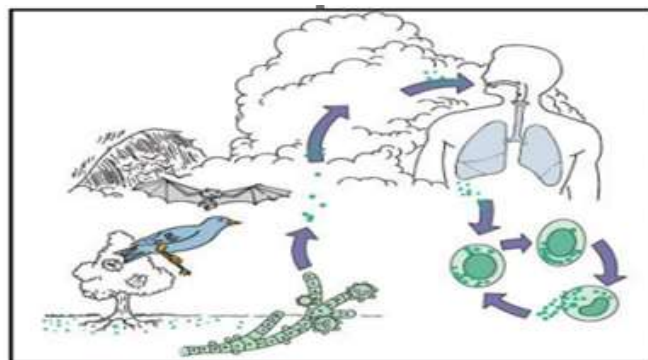
1 INTRODUÇÃO

1.1 Etiologia, infecção e quadro clínico

A histoplasmose é uma infecção fúngica sistêmica podendo apresentar-se desde uma infecção assintomática até a forma de doença disseminada. O agente etiológico é o fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum* que existe no solo, em fase micelial, mas se converte em fase leveduriforme na temperatura corpórea do homem. O microrganismo tem como habitat preferencial os solos localizados em áreas de clima tropical ou temperado com temperatura média anual entre 15 a 29 °C, índice pluviométrico de 800 a 1200 mm/ano e umidade relativa do ar de 60 a 87%. O *H. capsulatum* pode permanecer no ambiente por um longo período de tempo, principalmente em solos ácidos, úmidos e ricos em matéria orgânica (KAUFFMAN, 2007; SÁNCHEZ-SALDAÑA; GALARZA; CORTÉZ FRANCO, 2010).

A infecção por *Histoplasma* ocorre por meio da inalação de conídios, partículas infectantes presentes em ambientes propícios e que ficam suspensas no ar. Podem ter relações com trabalhos envolvendo escavação, demolição, desmatamento, construções, limpezas e reformas de locais que tenham excrementos de aves ou morcegos. Pode acontecer em ambiente urbano, como residências e prédios, ou em ambientes rurais, como sítios, chácaras fazendas e cavernas (BENEDICT; MODY, 2016).

Figura 1. Ciclo biológico de *Histoplasma capsulatum*.



Fonte: Murray; Rosenthal; Pfaller, 2006.

Quando os conídios são inalados e entram em contato com os alvéolos transformam-se em levedura no parênquima pulmonar e estimulam uma resposta inflamatória no hospedeiro. A levedura se replica por cerca de 15 a 18 horas após a fagocitose realizada por macrófagos e células do retículo endotelial. A multiplicação das leveduras segue acontecendo nos

fagolisossomos e finalmente são levadas até os linfonodos hilares e mediastinais, se disseminando na circulação sistêmica, gerando focos inflamatórios em outros órgãos, como baço, fígado e medula óssea (GUIMARÃES; NOSANCHUK; ZANCOPE-OLIVEIRA, 2006). Após a segunda ou terceira semana do início do processo infeccioso, desenvolve-se uma resposta celular do tipo Th1 com produção de interferon gama e outras citocinas com o intuito de ativar os macrófagos responsáveis por lisar a levedura intracelular. Esta resposta imune pode levar à cura da infecção primária ou, na vigência de imunossupressão, como em pacientes infectados por HIV, desnutridos ou realizando quimioterapia para câncer, a infecção progride levando ao desenvolvimento de formas pulmonares graves ou infecções disseminadas. Nas apresentações disseminadas, não existe uma resposta inflamatória eficaz, nem formação de granulomas compactos que contenham a invasão pelo fungo (POSWAR et al., 2013a).

A repercussão clínica depende primordialmente do estado imunológico do hospedeiro e da intensidade do inóculo do fungo. Cerca de 80 a 95% dos casos são das infecções primárias assintomática, considerada a forma clínica mais frequente da doença e normalmente não deixa sequelas (FERREIRA; BORGES, 2009a).

A histoplasmose pulmonar é geralmente autolimitada e os sintomas duram em média duas semanas. A forma pulmonar crônica é encontrada nos doentes infectados que já têm uma doença pulmonar prévia, com sintomas respiratórios mais protraídos (ROSSINI; GOULART, 2006).

A definição de histoplasmose disseminada é aquela na qual o fungo produz doença em outros órgãos, além do pulmão ou gânglios hilaes e mediastinais. Existem duas formas clínicas deste tipo de histoplasmose: 1) Disseminada progressiva: acomete indivíduos imunocomprometidos e que tem a aids como principal fator de risco; 2) Disseminada crônica: observada em pacientes sem deficiência imune aparente; ocorre de forma localizada ou associada a qualquer órgão humano (WHEAT et al, 2016).

1.2 Histoplasmose disseminada progressiva

A forma disseminada progressiva (HD) é a mais grave apresentação da histoplasmose e caracteriza-se por uma progressão da disseminação hematogênica do fungo pelo organismo do hospedeiro, e atinge principalmente os órgãos do sistema fagocítico-mononuclear como a medula óssea, os linfonodos, o timo, o baço, o fígado, glândulas adrenais, tegumento e sistema esquelético (KAUFFMAN, 2007; WHEAT, 2007). Cerca de 10 a 20% das pessoas

acometidas desenvolvem a forma de maior gravidade caracterizada pela ocorrência de choque séptico com coagulação intravascular disseminada, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (rins, fígado e pulmões) e rabdomiólise (ADENIS et al., 2014). De acordo com os critérios do *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC), a ocorrência dessa doença é definidora de aids. A taxa de mortalidade nesses casos é entre 50 e 70% (BRASIL, 2013) dependendo do tempo até realização do diagnóstico e tipo de terapia instituída.

O desenvolvimento dessa doença pode acontecer tanto por reativação de focos de infecção latente (com perda da vigilância imunológica), como por primoinfecção, após exposição ao fungo em regiões endêmicas. Indivíduos com imunossupressão celular, como aids, neoplasias hematológicas, pós transplante de órgãos sólidos, usuários de corticosteroides são as mais suscetíveis (BENEDICT, 2016) como, crianças menores de 6 meses pela imaturidade do seu sistema imunológico (KAUFFMAN, 2007; ROSSINI; GOULART, 2006).

Exames laboratoriais podem indicar pancitopenia, níveis elevados de lactato desidrogenase (LDH), elevação da proteína C reativa e transaminases. O raio-x de tórax pode revelar infiltrado reticulonodular difuso bilateral (ADENIS; AZNAR; COUPPIÉ, 2014). Em indivíduos com aids, a contagem de CD4+ inferior a 150 cels/mm³ é visto um fator de risco para a HD. Os sintomas são febre, perda de peso, mal-estar, náuseas ou vômitos, dispneia, aumento de fígado, baço e linfonodos (BRASIL, 2017). Os fatores que comumente se associam a gravidade são: plaquetas < 100.000/mm³, transaminases maiores 2,5 vezes que o valor normal, bilirrubina sérica ou creatinina elevada 2 vezes que a concentração normal, albumina sérica menor que 3,5 g/dl, distúrbios de coagulação, insuficiência renal e insuficiência respiratória (ADENIS; AZNAR; COUPPIÉ, 2014).

Lesões cutâneas disseminadas e em mucosas são manifestações frequentes em pacientes com HD e aids. As manifestações cutâneas tem como características pápulas acneiformes, placas infiltradas, úlceras e lesões vegetantes (ORSI et al., 2011; POSWAR et al., 2013b).

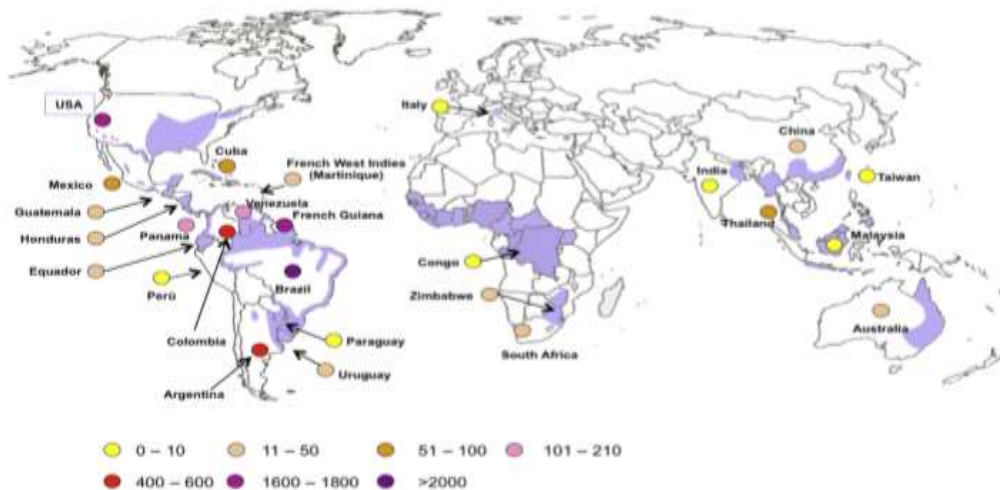
1.3 Epidemiologia e Mortalidade

1.3.1 Epidemiologia no Mundo

As áreas de alta endemicidade da histoplasmose ficam localizadas nas Américas, principalmente nos Estados Unidos, México, Brasil e Guiana Francesa (NACHER et al., 2006; BAHR et al., 2015). Entretanto, estudos recentes indicam ocorrência da doença em

algumas regiões da China (PAN et al., 2013), aumentando o ecossistema que engloba este fungo e contribuindo nas pesquisas que confirmam a diversidade genética de seu agente etiológico (DASMASCENO et al., 2013).

Figura 02. Distribuição geográfica de *H. capsulatum* var. *capsulatum* (roxo) e *H. capsulatum* var. *duboisii* (sombra)¹.



¹Os círculos indicam o número de casos publicados de histoplasmose autóctone associada à AIDS.

Fonte: WHEAT et al., 2016.

1.3.2 Epidemiologia no Brasil

A histoplasmose não é uma doença de notificação compulsória e isso dificulta a descrição precisa da epidemiologia desta doença. Além disso, aspectos referentes a análise espacial e características do nicho ecológico do *H. capsulatum* têm sido pouco estudadas (BRASIL, 2010b).

Os estudos disponíveis sobre a incidência da histoplasmose no Brasil começaram a ter destaque nas décadas de 80 e 90 relacionadas as pessoas imunossuprimidas. Desde então, as epidemias de histoplasmose disseminadas têm ocorrido em regiões endêmicas após contato com ambientes contaminados, especialmente em cavernas ocupadas por morcegos, galinheiros e casas abandonadas (SIMÃO; BORGES, 2009).

Os estados com o maior número de casos de histoplasmose são Rio Grande do Sul, Minas Gerais, Mato Grosso, São Paulo, Espírito Santo, Rio de Janeiro e Ceará (OLIVEIRA, 2017). Em inquéritos realizados em várias regiões do Brasil foram evidenciados altos índices de positividade em todas as regiões (Sul - 6,30% a 89,0%; Sudeste - 4,60% a 94,7%; Nordeste

- 2,60% a 61,50%; Centro-Oeste - 9,60% a 63,10%; Norte - 12,8% a 50,1%) (FERREIRA; BORGES, 2009a).

Em estudo realizado no norte do país, em localidades da Amazônia, a incidência referente a positividade da histoplasmosose teve valores altíssimos onde atingiram de 27 a 43% (FOCACCIA, ROBERTO; VERONESI, 2005). Uma pesquisa realizada com população indígena no Parque Indígena Aripuanã identificou a positividade ao teste com histoplasmina de 78,7% dos 265 indígenas da localidade de Suruí; 5,8% das 173 indígenas da população do Gavião e de 80,5% das 114 dos indígenas de Zoró (COIMBRA JR et al., 1994). Em um estudo realizado no estado de Minas Gerais, dos 417 mineradores analisados, 17% obtiveram positividade para histoplasmina (RODRIGUES; DE RESENDE, 1996). Em outro estudo no mesmo estado, na reserva indígena Xacriabá, 180 pessoas de uma população miscigenada mostraram 3,9% de positividade (MARTINEZ et al., 2002). Em um inquérito realizado no estado de São Paulo a positividade nas pessoas ao teste de reação a histoplasmina teve uma grande variação de 9,6% a 86% (LACAZ et al., 2002). No Nordeste, a primeira microepidemia acometeu seis pacientes da Paraíba em 1989 (FERNANDES et al., 1989). Em seguida, ainda na Paraíba, outro estudo realizado em pessoas com faixa etária entre dois e 60 anos, identificou a positividade de 18,5 % a 31,5 % dos 1.957 testes realizados (COSTA; WANKE; BARROS, 1989).

1.3.3 Epidemiologia no Ceará

No estado do Ceará ocorreram quatro importantes pesquisas. O primeiro inquérito foi realizado na década de 80 e identificou 23,7% de casos positivos no teste de 48 horas (COÊLHO; GADELHA; CÂMARA, 1986). O segundo inquérito foi realizado na década de 90 com 138 pessoas da localidade de Serra de Pereiro e revelou 61,5% de casos positivos (DIÓGENES et al., 1990). Dois anos depois foi realizado um terceiro inquérito, no município de Aracati, com 316 pessoas e 87,34% de positividade (ALENCAR; AUGUSTO BORGES, C. S. DIÓGENES, 1992). O quarto inquérito soroepidemiológico de paracoccidiodomicose e histoplasmosose feito no município de Palmácia resultou em 38,9% de positividade (FAÇANHA et al., 1991).

Em 2007, uma pesquisa retrospectiva do período de janeiro de 1995 a janeiro de 2004 em um hospital de referência do Estado do Ceará para doenças infecciosas, comparou os dados clínicos e laboratoriais de 378 indivíduos, obtendo como resultado 164 pessoas com histoplasmosose disseminada e 214 indivíduos com outras patologias oportunistas. Esses dados

revelaram uma elevada frequência da histoplasmose disseminada com altas taxas de mortalidade no Estado do Ceará (DAHER et al., 2007). Em 2009, um estudo que avaliou 161 pacientes com HIV/Aids acompanhados por um ambulatório na cidade de Fortaleza identificou uma prevalência de histoplasmose nos de 12,4%/(BEZERRA et al., 2013).

1.4 Tratamento da histoplasmose

A anfotericina B são a primeira escolha para o tratamento de indução das apresentações clínicas graves e disseminadas da HD. A anfotericina B desoxicolato tem uso elevado em países de baixa renda ou em desenvolvimento devido o valor acessível, porém este medicamento está mais associado a efeitos colaterais, como insuficiência renal aguda e distúrbios eletrolíticos. Nas apresentações lipossomais e complexo lipídico, ainda que sejam de maior custo, possibilitam maior dose de administração e menor nefrotoxicidade (WHEAT et al., 2007). Em uma pesquisa multicêntrica realizada nos Estados Unidos com 81 pacientes com HD moderada a grave demonstrou que a anfotericina B lipossomal é menos nefrotóxica, apresenta altas concentrações no sistema reticuloendotelial e eleva a sobrevida dos pacientes em comparação com a anfotericina B desoxicolato (JOHNSON et al., 2002).

A terapêutica de indução deve ser feita por, no mínimo, 7 dias com anfotericina B. A apresentação lipossomal é a de primeira escolha, seguido do tratamento de manutenção com itraconazol por um ano após o início do tratamento ou até a elevação sustentada dos níveis de CD4 (HAYDOUR, QUSAY et al.2019).

A terapêutica com antirretrovirais (TARV) deve ter início o mais breve possível, posteriormente a terapia antifúngica. Existe o risco para síndrome de reconstituição imune, porém as vantagens para o tratamento precoce com TARV são maiores (ADENIS; AZNAR; COUPPIÉ, 2014; WHEAT et al., 2007).

1.4.1 Anfotericina B (AnfB)

A AnfB é um fungicida do grupo de antibióticos poliênicos. Trata-se de um macrocíclico gerado pela cepa *Streptomyces nodosus* isolado em 1955 e aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1965 (FILIPPIN; SOUZA, 2006).

A palavra anfotericina vem da característica anfotérica de sua estrutura molecular possuindo propriedades hidrofóbica (devido a parte apolar de sua molécula) e hidrofílica (devido a existência de vários grupos de hidroxilas) simultaneamente, além do que a

existência de um grupo carboxílico e amino também sustentam essa natureza anfifílica (LIMA DORA; CANES SOUZA, 2005; SILVEIRA, 2009).

Apresenta-se em forma de pó liofilizado e estéril de cor amarela alaranjada, possui pouca solubilidade em grande parte dos solventes, exceto no dimetilsulfóxido (DMSO) e na dimetilformamida. Este medicamento é fotossensível, também é sensível ao calor e ao pH abaixo de seis e acima de nove (FRANZINI, 2006). Por ser pouco solúvel, a permeabilidade na membrana e biodisponibilidade são limitadas, o que prejudica na elaboração de formulações por via oral, que é a via mais adequada para os pacientes (SILVA et al., 2013) e por este motivo, necessita estratégias para elaboração de apresentações da droga para administração em via parenteral (GANGADHAR; ADHIKARI; SRICHANA, 2014).

O mecanismo de ação constitui na ligação aos esteroides da membrana celular de fungos, ocasionando uma mudança na permeabilidade da membrana e morte celular. Em menor escala, a anfotericina B liga-se ao colesterol da membrana das células humanas modificando-se e causando efeitos adversos (MARTINEZ, 2006). As principais reações adversas associadas são as reações agudas infusionais, anemia, neutropenia, plaquetopenia, alterações de enzimas hepáticas e nefrotoxicidade (DERAY, 2002; LEMKE et al, 2005; BERDICHEVSKI et al, 2006; LANIADO-LABORIN; CABRALES-VARGAS, 2009).

A AnfB apresenta formulações lipídicas, a Anfotericina B lipossomal (AnfBL, Ambisome®) e complexo lipídico (Abelcet®) disponíveis no Brasil. Elas têm maior segurança que a Anfotericina B por causarem menor nefrotoxicidade e possuir uma maior concentração em alguns tecidos, até mesmo no sistema nervoso central. Estas apresentações são de primeira escolha no tratamento de várias micoses sistêmicas, como a HD (PEÇANHA et al., 2016).

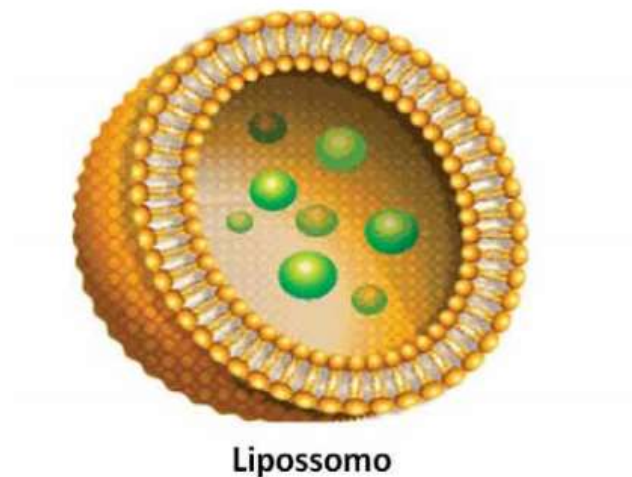
1.4.1.1 Anfotericina B Lipossomal (Ambisome®)

O AnfBL teve sua utilização aprovada pela FDA em 1997. Trata-se de uma preparação lipossômica de vesículas unilamelares pequenas constituídas de fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol e diesteroilfosfatidilglicerol (DMPG). Apresenta-se em forma de pó liofilizado que deve ser diluído em água estéril (ROBINSON; NAHATA, 1999; KLEINBERG, 2006).

Os lipossomas são vesículas esféricas, fechadas, organizadas com membranas duplas únicas quando expostas e homogeneizadas em soluções aquosas. A AnfBL se liga na membrana em um complexo de cargas com o diestearoilfosfatidilglicerol, em lipossomas

esféricos geralmente de 45 a 80 nm de tamanho, com um núcleo aquoso (ADLER-MOORE; PROFFITT, 1993 e 1998). Devido ao tamanho dos lipossomas, o AmBisome não é filtrado pelos glomérulos e excretado pelos rins, impedindo a interação da AnfB com as células do túbulo distal e diminuindo a nefrotoxicidade encontradas na utilização da anfotericina B desoxicolato. Os lipossomas transportam e aumentam o índice terapêutico de fármacos, além de protegerem o fármaco contra degradação e contra uma possível fagocitose que pode ser feita pelo sistema mononuclear (figura 3) (GOURANG et al, 2011).

Figura 3. Representação de um lipossomo.



Fonte: Gourang et al, 2011.

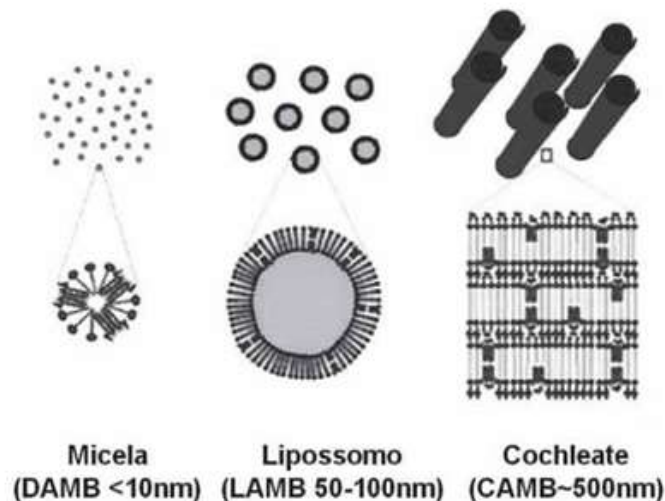
Em 1999, Barquist e colaboradores (1999) publicaram um ensaio clínico constatando que a Anfotericina B lipossomal está associada a menor nefrotoxicidade do que a Anfotericina B livre. Em 2000, Wingard e colaboradores publicaram um estudo duplo cego randomizado com 244 pacientes divididos em três braços: AnfB livre, Anfotericina lipossomal (AnfBL) e AnfB em complexo lipídico. Os grupos tiveram sucesso terapêutico similar, mas o grupo relacionado à AnfB livre teve maiores efeitos adversos e maior nefrotoxicidade (42,3%), além de um maior número de pacientes ter necessitado interromper o tratamento em razão dos efeitos adversos. Um estudo clínico realizado com pacientes com câncer e infecções fúngicas mostrou que a AnfBL foi melhor tolerada do que a AnfB livre (BRAJTBURG et al, 1990). Por fim, em 2002, Johnson e colaboradores publicaram que pacientes tratados com AnfBL tem maior sobrevida comparados àqueles pacientes que receberam AnfB livre. Para reforçar a superioridade da AnfBL sobre a AnfB livre, lipossomas tem sido usados como veículos para a AnfB em tratamentos de criptococose e candidíase, em que mostrou-se tão potente quanto a

AnfB livre, além de ser menos tóxica, podendo-se administrar doses maiores, que além de realizar um tratamento mais eficaz, também aumenta a qualidade de vida do paciente por aumentar o intervalo de administração das doses (BRAJTBURG et al, 1990).

1.4.1.2 Complexo Lipídico de Anfotericina B (Abelcet®)

No ano de 1995 surgiu o Abelcet®, um complexo lipídico em formato de roseta constituído de diesteroilfosfatidilcolina (DMPC) e diesteroilfosfatidilglicerol (DMPG). Essa foi a primeira formulação lipídica aprovada pelo FDA contendo AmB (FILIPPIN; SOUZA, 2006). As formulações lipídicas de anfotericina B foram desenvolvidas nos últimos quinze anos. Elas apresentam menor toxicidade em relação à medicação convencional. Quando transportada por lipídeos, a anfotericina B atinge maiores concentrações no fígado e no baço do que a formulação desoxicolato, mas no rim seus níveis são menores. Isto explica a menor nefrotoxicidade das preparações lipídicas, que são, por outro lado, discretamente mais hepatotóxicas do que a medicação convencional. Mesmo pacientes com lesão renal ou com anemia induzida por anfotericina B desoxicolato podem completar o tratamento com as formulações lipídicas, em geral sem agravamento destes efeitos adversos. Assim, o principal benefício destas preparações é a maior segurança quanto à toxicidade celular no uso prolongado da anfotericina B (FILIPPIN; SOUZA, 2006). O alto custo das formulações lipídicas contendo AnfB é uma das principais desvantagens quando comparadas às formulações tradicionais, dificultando sua adesão pelos pacientes (GOLENSER et al, 1999). Para quantificar essa informação, dependendo da formulação e da instituição, diariamente o custo de um tratamento usando formulações lipídicas contendo AnfB sai entre 300 a 1300 dólares, enquanto usando Fungizone®, o tratamento sai de 5 a 17 dólares por dia (TORRADO, 2007). A Figura 4 mostra a representação esquemática de diferentes sistemas de liberação para AnfB.

Figura 4. Estudos comparativos entre as formulações lipídicas



Fonte: GOLEMSER; DOMB, 2006.

Poucos trabalhos efetuaram uma comparação, quanto a eficácia e segurança, entre as duas formulações lipídicas mais comumente utilizadas no tratamento da HD (AnfBL e ABCL). O primeiro estudo realizado com este fim, de Wingard e colaboradores (2010), comparou o perfil de segurança entre essas duas formulações, especialmente no que concerne a reações infusionais agudas e nefrotoxicidade. Foram avaliados 244 pacientes com neutropenia febril divididos em três grupos: dois com AnfBL (doses de 3 mg/kg e 5 mg/kg) e outro com ABCL (dose de 5 mg/kg). Foi definido como nefrotoxicidade um aumento da creatinina de ao menos 100% em comparação com os valores basais. A exposição média à droga foi de 7,5-8,5 dias. Uma parcela significativa de pacientes também recebia outras drogas nefrotóxicas. O uso de infusão salina foi permitido, mas não foi controlado. A frequência de reações infusionais agudas foi significativamente maior no grupo com ABCL do que nos outros dois grupos recebendo AnfBL, inclusive com maior uso de pré-medicação. Foi observada menor nefrotoxicidade nos pacientes utilizando AnfBL, com diferença significativa (14,1% vs. 14,8% vs. 42,3%).

Fleming e colaboradores (2012) também realizaram um trabalho com o intuito de comparar as duas drogas e envolveu um número inferior de pacientes, todos com leucemia (n=82; 43 pacientes com ABCL e 39 com AnfBL). Os pesquisadores definiram nefrotoxicidade como um aumento de 50% na creatinina. Foi encontrada uma frequência de nefrotoxicidade numericamente maior com ABCL do que com AnfBL (40% vs. 28%), entretanto sem diferença significativa estatisticamente (p=0,26). A quase totalidade dos pacientes neste estudo estavam em uso de outros medicamentos nefrotóxicos.

Safdar e colaboradores (2010) publicaram recentemente uma metanálise que procurou avaliar especificamente a nefrotoxicidade de duas formulações lipídicas de anfotericina B. Foram incluídos 8 trabalhos nesta metanálise. O estudo relata inicialmente em separado os resultados de cada trabalho que comparou as duas formulações lipídicas de anfotericina B. A análise de todos os 8 trabalhos (n=1160 pacientes) mostrou uma probabilidade maior de disfunção renal no grupo que recebeu ABLC com razão de chances OR de 1,75 e risco relativo RR de 1,55.

Está bem documentada na literatura a redução na toxicidade com o uso das formulações lipídicas de anfotericina B, como já descrito anteriormente. Diferenças entre as mesmas, no âmbito da nefrotoxicidade, têm sido motivo de intenso debate na comunidade científica. Na metanálise de Safdar, demonstrou-se a ausência de diferença entre as formulações. Não está claro o motivo desta diferença observada e de sua magnitude. As diferenças podem ser devido ao conceito de nefrotoxicidade utilizado ou, ainda, por ter sido a avaliação da função renal feita, neste estudo, somente até o sétimo dia de tratamento. Por outro lado, um estudo observacional recente envolvendo um grande número de pacientes, que utilizou o mesmo conceito de nefrotoxicidade ao apresentado na metanálise, evidenciou um risco claramente maior de nefrotoxicidade com ABLC em comparação a L-AmB, conforme já mencionado anteriormente (WADE et al., 2013).

1.5 Justificativa

Os pacientes residentes do Ceará vivendo com HIV têm elevado risco de adoecerem de HD, haja vista esse Estado ser considerado área de elevada endemicidade para essa micose.

Os desafios para controle da HD são muitos, desde a profilaxia, identificação do agente e terapia. O fato de não contar com os exames diagnósticos de maior sensibilidade, a doença é tratada tardiamente e conseqüentemente associada a alta mortalidade. As drogas recomendadas para tratamento da fase inicial são as formulações de anfotericina B. No Ceará, pelo alto custo da formulação lipossomal, a anfotericina B desoxicolato é o recurso mais disponível e utilizado no nosso meio, apesar dos frequentes efeitos colaterais.

Trabalhos anteriores já demonstraram a superioridade da anfotericina B lipossomal sobre a formulação desoxicolato no tratamento da HD. O AnfBLse mostrou melhor, seja pela maior dose diária permitida, rapidez da resposta clínica e conseqüente redução da mortalidade. No entanto, nas áreas endêmicas com recursos escassos não temos trabalhos que demonstrem em que situações são utilizadas as formulações lipídicas e as vantagens do seu uso, levando em conta o valor monetário do tratamento com essa formulação.

Por este motivo torna-se necessário a realização deste estudo para a avaliação do impacto do uso das apresentações lipídicas da anfotericina B na mortalidade e complicações, além de identificar o contexto de seu uso no hospital de referência em doenças infecciosas do Estado do Ceará. Em 2014, o Setor de Farmácia do Hospital São José recebeu fracos-ampolas de Anfotericina B lipossomal que foram utilizados no tratamento da HD em pacientes com aids, além da padronização da apresentação complexo lipídico no hospital e se decidiu avaliar a efetividade, a segurança e contexto do uso dessas formulações lipídicas comparado a apresentação desoxicolato nos quadros da HD e aids.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Caracterizar a efetividade, tolerabilidade, contexto clínico-laboratorial e complicações do uso das diferentes formulações de anfotericina B em pacientes com histoplasmose disseminada e aids.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características sociais, clínicas e laboratoriais dos pacientes submetidos as diferentes formulações de anfotericina B;
- Comparar as complicações e desfecho clínico dos doentes que usaram as diferentes formulações de anfotericina B;
- Identificar os fatores associados a maior mortalidade entre pacientes com histoplasmose disseminada e aids.

3 MÉTODO

3.1 Tipo de estudo

Estudo retrospectivo realizado através de revisão de prontuários de pacientes atendidos com HIV/Aids HD confirmada no Hospital São José, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018, tratados na fase de indução com diferentes formulações de anfotericina B.

3.2 Local do estudo

O Hospital São José de Doenças Infecciosas fica localizado na cidade de Fortaleza no Ceará. Trata-se de uma instituição estadual de referência para doenças infecciosas. Atende cerca de 80% dos casos de HIV de todo o Estado. Dispõe de atendimento por equipe multidisciplinar, 115 leitos, sete leitos em UTI, 68 destinados a infectologia em pacientes adulto, 35 de infectologia pediátrica e 7 de hospital-dia.

3.3 População e amostra do estudo

A população do estudo foi constituída por pacientes com diagnóstico comprovado laboratorialmente de aids e HD que foram internados no Hospital São José no período do estudo..

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes HIV positivos maiores de 18 anos, internados no HSJ com diagnóstico de histoplasmose disseminada e tratados na fase de indução com as formulações lipídicas ou convencional de anfotericina B.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que não possuíam exames laboratoriais que comprovassem a coinfeção com histoplasmose disseminada,.

3.4 Coleta dos dados

A primeira etapa foi realizada por meio de consulta nos livros de registro do Serviço de Arquivos Médicos e Estatísticas (SAME) para a identificação dos pacientes e obtenção do número dos prontuários de pacientes que apresentaram diagnóstico de histoplasmose. A segunda etapa da coleta de dados foi realizada nos registros do laboratório do hospital, no qual foram identificados os pacientes que possuíam o resultado do exame micológico positivo (pesquisa direta e/ou cultura). A terceira etapa foi realizada na farmácia com consultas nos registros de liberação das formulações lipídicas da Anfotericina B.

3.5 Variáveis

As informações sobre os pacientes foram registradas através de um formulário semiestruturado (APÊNDICE 1) aplicado na coleta das seguintes variáveis:

- Dados sociodemográficos e hábitos: idade, sexo, procedência, uso de álcool, tabaco e drogas ilícitas;
- Dados clínicos: tempo de internação e sintomas. Tempo que levou para o diagnóstico de HD, comorbidades, desfecho clínico;
- Dados de HIV: tempo de diagnóstico, CD4 e Carga viral (considerados aqueles com informação há menos de 6 meses e 60 dias depois da admissão);
- Dados laboratoriais como: hemograma, bioquímica renal e hepática, albumina e desidrogenase láctica (LDH) foram obtidos e separados pelo período da internação. Os exames realizados à admissão foram chamados de resultado 1; quando obtido na metade da internação foi nomeado de resultado 2; e o resultado na alta ou óbito foi considerado resultado 3;
- Complicações relacionadas ao tratamento: insuficiência renal, uso de diálise, internação em UTI, sangramento intestinal, náusea, cefaleia, hipotensão, taquicardia, insuficiência respiratória e necessidade de transfusão. Insuficiência renal foi considerada por meio de dados laboratoriais (concentração de creatinina sérica > 1,5 mg / dL). Quanto a insuficiência respiratória foi definida por necessidade de intubação orotraqueal.
- Tratamento da histoplasmose: tipo de anfotericina, tempo de tratamento;
- As variáveis associadas à gravidade, foram aquelas identificadas por Daher (2006): nível de hemoglobina <8,0 mg / dL, uréia 2 vezes acima do parâmetro de normalidade,

uma concentração de creatinina sérica > 1,5 mg / dL, insuficiência respiratória, sepse e insuficiência renal aguda.

3.6 Análise dos Dados

Os dados foram tabulados em planilha de Excel e analisados por meio do software IBM SPSS versão 20. Foram calculadas frequências absoluta e relativa para variáveis qualitativas bem como média, mediana, desvio padrão para as variáveis quantitativas.

A análise de associação em tabelas de contingência para o óbito dos pacientes foi realizado através do teste Exato de Fisher. A distribuição de normalidade para as variáveis quantitativas foi avaliada por meio do teste de Shapiro Wilks. A homogeneidade do grupo de pacientes que foram e não foram a óbito em relação as variáveis quantitativas foi realizada através dos testes t de Student para as variáveis que apresentarem distribuição normal e, caso contrário, por meio dos testes de Mann-Whitney. Para todos os procedimentos inferenciais utilizados foi adotado um nível de significância de 5%.

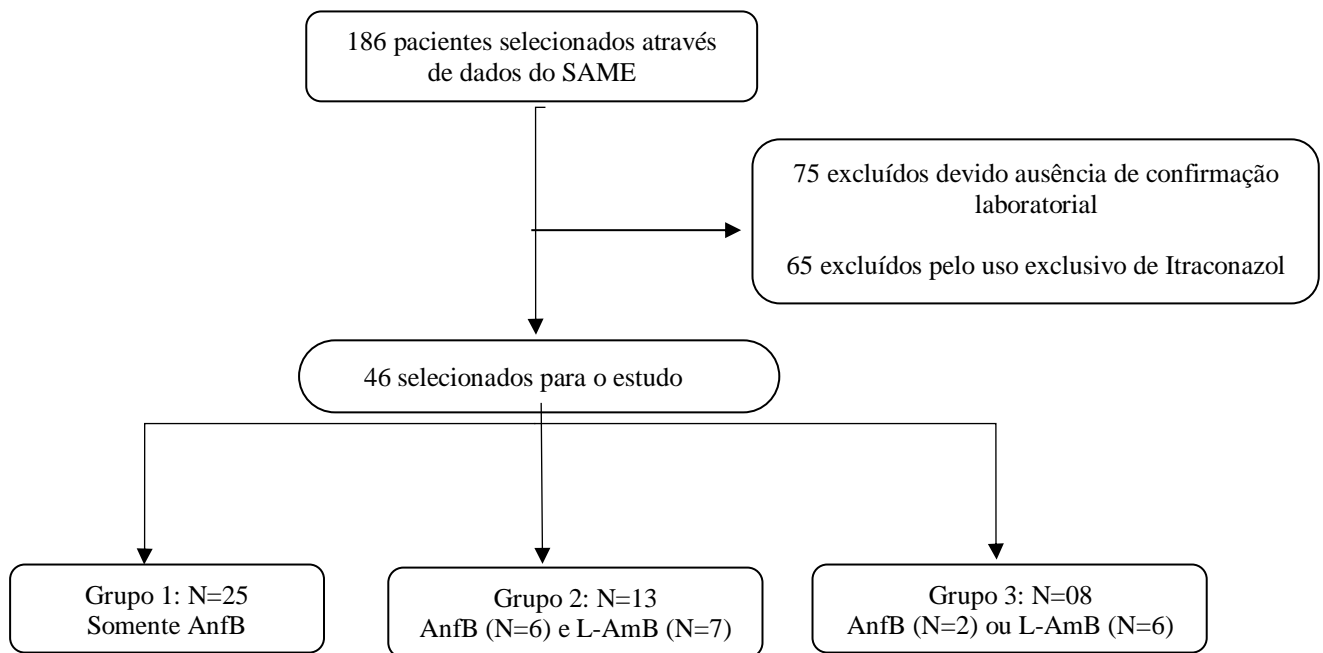
3.7 Aspectos éticos

Os dados foram obtidos através de análise retrospectiva de prontuários de pacientes com aids com diagnóstico confirmado de HD. Para isso, os pacientes foram identificados por meio de código de numeração próprio de modo a não permitir a identificação dos pacientes, garantindo a confidencialidade dos dados coletados. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José segundo os requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares que regulamentam pesquisa em seres humanos, preservando a população no que diz respeito a não maleficência, autonomia e justiça. Por ser um estudo retrospectivo e com uso de dados secundários não se pretendeu obter termo de consentimento livre e esclarecido, apenas Fiel Depositário (Parecer do CEP: 3.129/075).

4 RESULTADOS

No total, 186 pacientes receberam diagnóstico de aids e HD no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018. Após investigação dos registros do laboratório e revisão de prontuários, 140 pacientes foram excluídos do estudo, 75 por não possuírem confirmação laboratorial de HD e 65 por terem sido tratados somente com itraconazol. Assim, 46 pacientes foram incluídos no estudo. Destes, 25 utilizaram anfotericina desoxicolato (grupo1) para tratamento da HD, 13 usaram anfotericina B desoxicolato trocada em seguida para anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico (grupo 2) e oito usaram somente anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico (grupo 3) (Figura 5).

Figura 5. Seleção dos participantes para o estudo.



Os sujeitos da pesquisa tinham média de idade de 37,8 anos (dp = 9,27; 12 - 63). Entre os grupos, a média de idade no grupo 1 foi 39,2 anos (DP = 10,8; 25-63 anos), grupo 2 foi de 35,6 anos (DP= 4,74; 27-50 anos) e no grupo 3 de 36,6 anos (DP= 9,2; 37 - 39 anos). Pacientes que descobriram ter HIV por adoecer de HD foram 41,7% da amostra. Os pacientes em sua maioria encontravam-se gravemente imunossuprimidos, com CD4 < 200 em 87,5% dos pesquisados do grupo 1; 83,3% no grupo 2 e 80% no grupo 3. A carga viral foi detectável na grande maioria dos sujeitos da pesquisa, média de aproximadamente 500 mil cópias (508.949,3; DP= 1.152.936,5).

Os dados sociodemográficos e hábitos da população de estudo por formulação de anfotericina B utilizada encontram-se na tabela 1. O sexo masculino foi predominante em todos os grupos. A maioria dos doentes, nos três grupos tinha mais de 9 anos de estudo, assim como foi predominante a procedência de Fortaleza. Foi mais frequente o uso de álcool no grupo 2, assim como o de drogas ilícitas.

Tabela 1. Características sociodemográficas e hábitos dos pacientes com coinfeção Aids/HD tratados com diferentes formulações de anfotericina B, Fortaleza, Ceará. 2014-2018.

		Grupos das anfotericinas					
		grupo1		grupo2		grupo3	
		N	%	N	%	n	%
Sexo (N=46)	Masculino	19	76,0	12	92,3	7	87,5
	Feminino	6	24,0	1	7,7	1	12,5
Anos de Escolaridade (N=37)	Analfabeto	1	5,0	0	0,0	0	0,0
	1 – 2 anos	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	3 – 4 anos	1	5,0	0	0,0	0	0,0
	5 – 8 anos	2	10,0	0	0,0	0	0,0
	9 – 11 anos	6	30,0	8	80,0	3	42,9
	> 12 anos	9	45,0	2	20,0	4	57,1
	Ensino superior	1	5,0	0	0,0	0	0,0
Local de residência (N=45)	Fortaleza	21	84,0	10	83,3	4	50,0
	Interior	4	16,0	2	16,7	4	50,0
Tabagismo (N=14)	Sim	8	32,0	4	30,8	2	25,0
Etilismo (N=19)	Sim	8	32,0	8	61,5	3	37,5
Droga ilícita (N=12)	Sim	5	20,0	5	38,5	2	25,0

A pesquisa fúngica identificou 65,2% dos casos, a cultura 32,6% e histopatologia 2,2%. O creme leucocitário foi o material biológico mais frequentemente analisado, seguido pelo sangue periférico. Quanto aos dados laboratoriais (tabela 2) no momento da admissão observou-se importante elevação dos níveis séricos de LDH, exceto no grupo 3, assim como anemia, plaquetopenia, mas não leucopenia nos grupos. Ainda na admissão, os níveis séricos de creatinina foram mais elevados no grupo 3; todos os pacientes tinham valor médio de albumina baixo, principalmente o grupo 2.

O tempo de início dos sintomas foi diferente entre os grupos, com menor período para o grupo 3. Quanto ao diagnóstico, pacientes do grupo 3 tiveram o dobro do tempo do grupo 1 e 18 vezes mais demora que o grupo 2. Pacientes do grupo 2 tiveram um tempo maior de internação (tabela 3).

Tabela 2. Características laboratoriais durante admissão dos pacientes com coinfeção Aids/HD tratados com diferentes formulações de anfotericina B, Fortaleza, Ceará. 2014-2018.

Variáveis	Grupos das anfotericinas	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Dados laboratoriais na admissão							
LDH	grupo 1*	15	2972,1	2755,2	20,0	10497,0	1825,0
	grupo2**	7	4941,7	3976,1	735,0	10088,0	4240,0
	grupo3***	2	584,5	321,7	357,0	812,0	584,5
	Total	24	3347,6	3206,0	20,0	10497,0	2040,0
Hemoglobina	grupo 1	25	9,1	2,2	5,8	14,2	8,5
	grupo2	13	9,7	1,7	6,3	12,2	10,1
	grupo3	8	10,1	3,3	4,2	13,8	11,5
	Total	46	9,4	2,3	4,2	14,2	9,6
Plaquetas	grupo 1	25	102686,0	88561,8	151,0	453000,0	89000,0
	grupo2	13	90007,7	25131,7	46100,0	152000,0	94000,0
	grupo3	8	120625,0	79598,9	32000,0	221000,0	88500,0
	Total	46	102222,9	73759,6	151,0	453000,0	90500,0
Leucócitos	grupo 1	25	12861,8	32173,1	63,0	145000,0	3050,0
	grupo2	13	4405,9	2528,5	1400,0	9700,0	3610,0
	grupo3	8	7491,3	3926,5	3790,0	14650,0	5800,0
	Total	46	9538,1	23888,3	63,0	145000,0	3775,0
Ureia	grupo 1	22	56,7	30,2	15,0	139,0	44,0
	grupo2	13	52,0	33,5	24,0	116,0	39,0
	grupo3	8	68,1	47,3	22,0	134,0	51,0
	Total	43	57,4	34,4	15,0	139,0	41,0
Creatinina	grupo 1	23	1,3	0,8	0,5	3,0	1,1
	grupo2	13	1,9	1,2	0,9	4,5	1,2
	grupo3	7	2,1	1,2	0,9	4,1	1,8
	Total	43	1,6	1,0	0,5	4,5	1,2
Albumina	grupo 1	7	3,0	0,5	2,2	3,6	3,0
	grupo2	2	2,0	0,4	1,7	2,3	2,0
	grupo3	2	2,9	0,5	2,5	3,2	2,9
	Total	11	2,8	0,6	1,7	3,6	2,7

*Grupo 1 usou anfotericina desoxicolato. **Grupo 2 tratado com anfotericina B desoxicolato seguida por anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico. ***Grupo 3 fez somente anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico.

Quantos as manifestações clínicas, prevaleceram os sintomas de febre, fraqueza e perda de peso, além de sintomas respiratórios (tosse seca, tosse produtiva, dor torácica e dispnéia) e gastrointestinais (náusea, vômito, dor abdominal e enterorragia). A hepatoesplenomegalia foi mais presente no grupo 2 e 3. As lesões de mucosa foram menos observadas nos grupos (tabela 4).

Tabela 3. Tempo de sintomas, diagnóstico e tratamento dos pacientes com coinfeção Aids/HD tratados com diferentes formulações de anfotericina B, Fortaleza, Ceará. 2014-2018.

Variáveis (dias)	Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Tempo de sintomas até a admissão	grupo 1*	22	26,6	24,5	7,0	90,0	15,5
	grupo2**	13	37,1	41,3	5,0	150,0	20,0
	grupo3***	8	12,0	8,5	3,0	30,0	12,0
	Total	43	27,0	29,6	3,0	150,0	15,0
Tempo entre admissão e Diagnóstico	grupo 1	25	9,4	18,4	0,0	93,0	4,0
	grupo2	12	0,8	12,4	-30,0	20,0	0,5
	grupo3	8	18,1	31,1	1,0	91,0	4,0
	Total	45	8,6	20,3	-30,0	93,0	2,0
Tempo de Internação	grupo 1	25	22,2	11,7	4,0	57,0	20,0
	grupo2	13	29,1	23,2	4,0	68,0	19,0
	grupo3	8	17,6	13,3	4,0	46,0	15,5
	Total	46	23,4	16,1	4,0	68,0	19,0
Uso de AnfB desoxicolato	grupo 1	25	12,8	4,7	1,0	21,0	13,0
	grupo2	13	5,7	4,5	1,0	14,0	4,0
	Total	38	10,4	5,7	1,0	21,0	12,0
Uso de AnfB lipossomal	grupo2	5	7,2	5,8	2,0	17,0	6,0
	grupo3	4	7,8	3,3	4,0	12,0	7,5
	Total	9	7,4	4,6	2,0	17,0	7,0
Uso de Anfo B complexo lipídico	grupo2	7	9,4	4,8	1,0	15,0	10,0
	grupo3	4	9,0	4,5	3,0	14,0	9,5
	Total	11	9,3	4,5	1,0	15,0	10,0

*Grupo 1 usou anfotericina desoxicolato. **Grupo 2 tratado com anfotericina B desoxicolato seguida por anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico. ***Grupo 3 fez somente anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico.

Tabela 4. Manifestação clínica de pacientes com coinfeção Aids/HD segundo a utilização de diferentes formulações de anfotericina B, Fortaleza, Ceará. 2014-2018.

	Grupos de anfotericinas							
	Grupo 1 ^{&}		Grupo 2 [‡]		Grupo 3 [¥]		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sintomas								
Febre	22	88,0	12	92,3	8	100,0	42	91,3
Fraqueza	18	72,0	9	69,2	5	62,5	32	69,6
Anorexia	12	48,0	5	38,5	4	50,0	21	45,7
Perda de Peso	22	88,0	12	92,3	4	50,0	38	82,6
Lesões de pele	8	32,0	8	61,5	4	50,0	20	43,5
Lesões de Mucosa	7	28,0	3	23,1	1	12,5	11	23,9
Sintomas Respiratórios*	19	76,0	12	92,3	6	75,0	37	80,4
Diarreia	12	48,0	10	76,9	6	75,0	28	60,9
Outros sintomas gastrointestinais**	22	88,0	10	76,9	7	87,5	39	84,8
Esplenomegalia	6	24,0	7	53,8	4	50,0	17	37,0
Hepatomegalia	7	28,0	7	53,8	7	87,5	21	45,7

[&]Grupo 1 usou anfotericina desoxicolato.

[‡]Grupo 2 tratado com anfotericina B desoxicolato seguida por anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico.

[¥]Grupo 3 fez somente anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico

*Sintomas respiratórios: tosse seca, tosse produtiva, dor torácica e dispnéia;

**Sintomas gastrointestinais: diarreia, náusea, vômito, dor abdominal e enterorragia.

Identificou-se 12%, 7,7% e 12,5% de outras comorbidades em geral nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente. As principais coinfeções oportunistas durante o período de internação foram tuberculose pulmonar (8,6%), herpes (2,1%), sarcoma de Kaposi (4,3%) e candidíase esofágica (6,5%). A tuberculose pulmonar foi a principal coinfeção relacionada a morte nesses pacientes (75%), seguidos de 66,7% dos pacientes com candidíase esofágica.

Para análise das variáveis relativas a complicações, os pacientes que utilizaram de algum modo anfo-B lipídica foram agrupados para permitir melhor análise (tabela 5). Vômitos, hepatomegalia, hemoglobina <8g/dl no desfecho (alta ou óbito), creatinina >1,5mg/dl durante a internação e no desfecho tiveram associação significativa ($p<0,05$) com o uso de formulação lipídica. Insuficiência renal durante internação, além de hemodiálise também foram significativas, porém elas eram critérios para indicação de liberação para uso dessa formulação no Hospital.

A mortalidade geral durante o período do estudo foi de 32,6%. Na análise comparativa entre os grupos (tabela 5), aqueles que fizeram uso de formulações lipídicas apresentaram maior taxa de mortalidade ($p=0,06$): 50% dos pacientes foram a óbito no grupo 3, 46,2% no grupo 2 e 20% no grupo 1. Hemoglobina <8g/dl durante a internação esteve associada ao uso de AnfB ($p=0,031$). Valores de creatinina no óbito teve média maior (2,01 vs 1,32) que na alta, $p=0,006$.

Tabela 5. Complicações quanto ao tipo de anfotericina B utilizada no tratamento de pacientes com a coinfeção aids/HD. Hospital São José. Fortaleza, Ceará. 2014-2018.

Variáveis		Anfo B		P
		Desoxicolato	Lipídicas ^{&}	
		N=25	N= 21	
Insuficiência Renal ADM (n=24)'		25,0	38,1	0,520
Insuficiência Renal INT''		16,0	57,1	0,005
Flebite		0,0	4,8	0,459
Sangramento intestinal		0,0	9,5	0,203
Dispneia		24,0	38,1	0,349
Hipotensão arterial		16,0	23,8	0,711
Arritmia cardíaca		12,0	20,0	0,682
Toxicidade neurológica		4,0	10,0	0,577
Necessidade transfusão		48,0	71,4	0,140
Internação em UTI		8,0	33,3	0,059
Intubação orotraqueal		12,0	38,1	0,080
Necessidade de Oxigênio		16,0	38,1	0,107
CD4 ≤ 200		87,5	82,4	0,679
Diarreia		48,0	76,2	0,072
Vômitos		32,0	66,7	0,037
Esplenomegalia		24,0	52,4	0,068
Hepatomegalia		28,0	66,7	0,017
Hemoglobina (g/dl) Resultado1*	< 8,0	80,0	47,6	0,031
Hemoglobina (g/dl) Resultado2**	< 8,0	52,0	84,2	0,052
Creatinina (mg/dl) Resultado1	>1,5	21,7	66,7	0,005
Creatinina (mg/dl) Resultado2	>1,5	9,5	65,0	< 0,001
Hemodiálise		32,0	76,2	0,004
Necessidade transfusão		48,0	71,4	0,140
Internação na UTI		8,0	33,3	0,059
Intubação orotraqueal		12,0	38,1	0,080
Óbito		20,0	47,6	0,063

[&]Pacientes tratados com anfotericina B desoxicolato seguida por anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico e aqueles que fizeram somente anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico.

'ADM= admissão

''INT= durante internação

*Resultado 1= Realizado na metade da internação

**Resultado 2= Último resultado disponível, o mais próximo ao desfecho (alta ou óbito).

Na tabela 6 apresentam-se as principais complicações durante a internação destes pacientes relacionadas ao óbito. Dispneia, necessidade de oxigenoterapia e transfusão, ser submetido a intubação orotraqueal e necessitar de internação em leito de unidade de terapia intensiva, hipotensão arterial estiveram associadas ao pior desfecho.

Tabela 6. Complicações durante a internação relacionadas ao desfecho, em pacientes com a coinfeção AIDS-HD tratados com diferentes formulações de anfotericina b, Fortaleza, Ceará. 2014-2018.

Variáveis (N total = 46)		N	Óbito	p
			%	
Insuficiência renal	Sim	21	47,6%	0,063
Hemodiálise	Sim	24	45,8%	0,063
Dispneia	Sim	14	64,3%	0,005
Necessidade transfusão	Sim	27	51,9%	0,001
Intubação orotraqueal	Sim	11	72,7%	0,002
Uso de Oxigênio	Sim	12	75,0%	0,001
Internação na UTI	Sim	8	75,0%	0,010
Hipotensão Arterial	Sim	9	66,7,0%	0,042
Lesões de Pele	Não	26	19,2,0%	0,055*
Creatinina	<1,5mg/dl	26	19,2,0%	0,015*

*Significância para a alta

5 DISCUSSÃO

A mortalidade geral durante o período do estudo foi de 32,6%, Apesar da anfotericina lipossomal ser reconhecidamente de maior eficácia e menor toxicidade do que a formulação desoxicolato na terapia de indução de HD moderada a grave em pacientes com aids, não se identificou diferenças entre os grupos tratados com formulações lipídicas ou AnfBd no que se refere a proporção de óbitos (WHEAT et al., 2007). Vale ressaltar que, a proporção de complicações e alterações metabólicas, como: creatinina $> 1,5\text{mg/dl}$ durante a internação ($p=0,005$) e no desfecho ($p < 0,001$), insuficiência renal ($p < 0,001$), necessidade de hemodiálise ($p=0,004$) e hemoglobina $<8\text{mg/dl}$ foram maiores no grupo tratado com formulações lipídicas, justificado por ser a gravidade da apresentação clínica critério para prescrição das formulações lipídicas no hospital de estudo. Além disso, a dispnéia, necessidade de transfusão, intubação orotraqueal, necessidade de oxigênio, hipotensão arterial e internação na UTI estiveram associadas significativamente com a mortalidade ($p < 0,05$). Estes dados se assemelham aos encontrados por Daher et al (2006) e Couppie et al (2006) no qual os fatores de risco para o óbito por HD em pacientes com aids foram a insuficiência respiratória, hemoglobina $<8\text{g/dl}$, insuficiência renal aguda e nível de AST $> 2,5$ vezes o valor normal, dispneia, LDH $> 2,0$ vezes o valor normal e plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$.

Dentre as complicações mais comuns nos pacientes desse estudo, 24% apresentaram dispneia, 16% hipotensão e 12% arritmia. Essas reações podem estar diretamente associadas a infusão da medicação. As reações agudas infusionais relacionadas a administração de AnfB estão relacionadas à liberação de TNF- α e IL-6. Já foram descritos casos de arritmias cardíacas graves durante a administração de AnfB (ELLIS et al, 1992; LEMKE et al, 2005; LANIADO; LABORIN; CABRALES-VARGAS, 2009). Falci et al (2015) demonstraram uma frequência alta de anemia grave em pacientes que realizaram tratamento com Anfotericina B (25%). Esta anemia poderia estar associada a infecção pelo HIV, mas as diferentes formulações de Anfotericina B representaram um risco adicional para anemia. Administrações repetidas de AnfB apresentam efeitos tóxicos sobre a medula óssea, que leva a anemia, leucopenia e trombocitopenia (SCHOFFSKI et al, 1998). A anemia pode influenciar de forma negativa os desfechos clínicos, assim como elevar os custos hospitalares, estando incluso a monitorização laboratorial, aumento no tempo de internação e uso de hemoderivados. Nota-se que durante o período de internação 80% dos pacientes que fizeram uso de Anfotericina B desoxicolato tiveram hemoglobina abaixo de 8 mg/gl e 48% destes

pacientes necessitaram de hemoderivados, superior aos valores observados no grupo que utilizou formulações lipídicas.

A HD deve ser cogitada em qualquer paciente com infecção pelo HIV, síndrome febril e contagem baixa de células CD4, independentemente de sua procedência, ocupação ou história epidemiológica de exposição a *H. capsulatum*. Nos indivíduos com infecção pelo HIV, a histoplasmose pode ter um curso rapidamente fatal, mas a maioria dos pacientes relata uma história de febre, fadiga e perda de peso (ROCHA; SEVERO, 1994; BORGES et al, 1997; BAHN et al., 2015). Para Daher et al., (2007), a insuficiência renal aguda, hepatoesplenomegalia, insuficiência respiratória, hipotensão, lesões de pele e perda de peso estão relacionadas com o diagnóstico da HD. Neste estudo os principais achados ao exame físico foram sintomas inespecíficos (febre, fraqueza e perda de peso), além de hepatomegalia, esplenomegalia e lesões de pele. Esses dados corroboram os encontrados em outros estudos semelhantes (ADENIS et al., 2014). As lesões de pele na HD têm variado no Brasil de 17,3 a 44% em pacientes com aids. Essas lesões são resultantes da disseminação hematogênica do fungo para a pele. Nos relatos da literatura, a hepatoesplenomegalia pode ocorrer de 25 a 70% dos pacientes (RAMDIAL et al., 2002; BORGES et al., 1997) e foi identificada como fator preditivo para HD no estudo realizado por Ramos et al. 2018ANO em pacientes do mesmo hospital que o do presente estudo (SILVA, 2018).

As principais coinfeções oportunistas durante o período de internação foram: tuberculose pulmonar (8,6%), herpes (2,1%), sarcoma de Kaposi (4,3%) e candidíase esofágica (6,5%). A grave imunossupressão associada a casos de HD favorece o surgimento de comorbidades graves e prevalentes em nosso meio.

O principal método diagnóstico para HD utilizado nesse estudo foi a pesquisa para fungos, provavelmente por ser o método que apresente um resultado mais rápido (HAGE et al., 2015). Apesar da baixa sensibilidade, a pesquisa do fungo no creme leucocitário tem sido o método diagnóstico mais utilizado no Hospital São José e de algum modo tem reduzido a mortalidade que antes já chegou a quase 60% nos anos 90. Pessoas com HD têm uma taxa elevada de culturas positivas (74%) diferente dos pacientes com histoplasmose pulmonar aguda (42%). No entanto a ausência do melhor teste diagnóstico, pesquisa do antígeno, tem dificultado o reconhecimento precoce e contribuído para a elevada mortalidade vista nos países que não utilizam a pesquisa de antígeno para identificação dos casos (WHEAT, 2002).

Alguns autores também tem considerado as variáveis prognósticas como importantes determinantes para guiar a escolha da melhor terapia antifúngica (COUPPIÉ et al., 2006), no entanto, se o início desse tratamento se der num período tardio ou houver demora no

diagnóstico a vantagem na utilização dessa medicação se perde (L.S. et al., 2014). Nesse estudo, o grupo 2, que iniciou a formulação desoxicolato seguido pela lipídica teve maior tempo de sintomas antes da internação, esse grupo também concentrou mais doentes com abuso de álcool e drogas, o que deve ter retardado a procura por assistência médica, no entanto, teve o diagnóstico em menor tempo; ao contrário, o grupo 3 teve maior demora para o diagnóstico.

O tratamento com AnfB determinou um tempo maior de internação em relação ao tratamento com formulação lipídica nesse estudo. Pesquisas têm mostrado que os efeitos colaterais relacionados a infusão são mais comuns nos casos tratados com apresentação convencional (JOHNSON et al., 2002). Dentre os efeitos colaterais mais deletérios destaca-se a nefrotoxicidade. Em uma coorte prospectiva realizada na Europa com dados de pacientes de 20 hospitais diferentes foi avaliado efeitos da nefrotoxicidade relacionado ao uso das anfotericinas sobre os desfechos clínicos, principalmente sobre o tempo de internação. Os pacientes que desenvolveram insuficiência renal na coorte permaneceram mais tempo (nove dias a mais) no hospital do que o grupo que não apresentou nefrotoxicidade associada ao tratamento com AnfB, além disso a nefrotoxicidade grave esteve relacionada com a mortalidade (ULLMANN et al., 2006). O presente estudo não pode ser comparado a esses estudos pela particularidade de iniciar somente as formulações lipídicas nos casos mais grave, que consequentemente tiveram maior mortalidade.

Outras variáveis importantes apresentadas por este estudo dizem respeito ao perfil sociodemográfico. Identificou-se que o sexo masculino foi predominante em todos os grupos, isso provavelmente reflete que o grupo mais acometido por HIV no Ceará é o de homens que fazem sexo com homens. No Estado do Ceará, no período de 2009 a 2019, a maioria dos homens infectados relataram manter relações sexuais somente com homens, sendo esse o principal modo de transmissão do HIV. Esse dado remete para a necessidade de continuarmos investindo em prevenção combinada, prioritariamente para homens que fazem sexo com homens (HSH) e com foco no gerenciamento de risco (CEARÁ, 2019).

Em relação a faixa etária, dados do Boletim Epidemiológico HIV/AIDS de 2018 mostraram que no período de 2007 a junho de 2018 a maioria dos pacientes variava de 20 a 34 anos (BRASIL, 2018). No que se refere à escolaridade, observou-se um percentual expressivo de casos ignorados (25,6%), dificultando a análise dos casos de infecção pelo HIV relativos a esse item. Quanto ao nível de escolaridade informada, 27,5% possuía ensino médio completo.

A principal limitação desse estudo está relacionada com a rotina da instituição onde o estudo foi desenvolvido, que reserva as formulações lipídicas para os pacientes graves devido os custos associados ao seu uso. Este fato muito provavelmente impactou diretamente nos resultados relacionados a mortalidade entre os grupos estudados, pois o grupo que usou formulações lipídicas eram intencionalmente selecionados por serem mais graves e, conseqüentemente, com mais fatores de risco para mortalidade. Não se observa portanto nenhuma vantagem ou melhora prognóstica na decisão de restringir o uso de formulações lipídicas apenas para pacientes graves, devendo ao contrário, estar disponível para todos, de modo a impactar de modo favorável na evolução dessa grave patologia fúngica.

CONCLUSÕES

- 1- Os pacientes na maioria eram do sexo masculino e apresentavam melhor escolaridade que o demonstrado em trabalhos anteriores abordando a mesma população. Tinham doença avançada pelo HIV e características clínicas clássicas da HD.
- 2- Os grupos que utilizaram formulações lipídicas apresentavam variáveis clínicas associadas a pior desfecho., por conseguinte não produziram redução da mortalidade com a sua utilização.
- 3- Os pacientes com maior comprometimento respiratório e hematológico tiveram associação significativa com o óbito.

REFERÊNCIAS

ADENIS, A. A.; AZNAR, C.; COUPPIÉ, P. Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of New Developments and Remaining Gaps. **Current Tropical Medicine Reports**, 2014.

ADENIS, A. et al. HIV-Associated Histoplasmosis Early Mortality and Incidence Trends: From Neglect to Priority. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 8, 2014.

GARCIA, APRIL; ADLER-MOORE, JILL P.; PROFFITT, RICHARD T. Single-dose AmBisome (liposomal amphotericin B) as prophylaxis for murine systemic candidiasis and histoplasmosis. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 44, n. 9, p. 2327-2332, 2000.

ALENCAR, K. F.; AUGUSTO BORGES, C. S. DIÓGENES, M. J. N. Reações a histoplasmina e paracoccidioidina em Aracati (estado do Ceará, Brasil). **Medicina cutânea ibero-latino-americana**, v. 20, p. 275–278, 1992.

BAHR, N. C. et al. Histoplasmosis Infections Worldwide: Thinking Outside of the Ohio River Valley. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 2, n. 2, p. 70–80, 2015.

BARQUIST, ERIK, et al. "A Randomized Prospective Trial of Amphotericin B Lipid Emulsion Versus Dextrose Colloidal Solution in Critically III Patients." **Journal of Trauma and Acute Care Surgery** 47.2 (1999): 336-340.

BENEDICT, K, MODY, R. K. Epidemiology of Histoplasmosis Outbreaks, United States, 1938-2013. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 22, n. 3, 2016.

BEZERRA, F. S. et al. Histoplasmin Survey in Hiv-Positive Patients: Results From an Endemic Area in Northeastern Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 55, n. 4, p. 261–265, 2013.

BORGES, A. S., FERREIRA, M. S. SILVESTRE, M. T. A., NISHIOKA, A. S., ROCHA, A. Histoplasmosse em pacientes imunodeprimidos: estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.30, p.119-124, 1997.

Brasil. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS - 2016. Brasília; 2018.

BRASIL, M. DA S. **Proposta de vigilância e controle da Histoplasmosse capsulata**. DEPARTAMEN ed. BRASÍLIA-DF: 2017.

BRASIL. Manual para O Diagnóstico Da Infecção Pelo Hiv. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.**, p. 56, 2013.

BRAJTBURG, J. et al. Amphotericin B: delivery systems. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 34, n. 3, p. 381, 1990.

2010b. Proposta de vigilância e controle da Histoplasmosse capsulata. In: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis, Unidade de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória e Imunopreveníveis, Ministério da Saúde, Brasília-DF, 15 pp.

COÊLHO, I. C. B.; GADELHA, J. B.; CÂMARA, L. M. C. Estudo sobre a paracoccidiodomicose no Estado do Ceará: análise preliminar da paracoccidiodomicose-infecção, utilizando reações intradérmicas com paracoccidiodina e histoplasmina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 19, p. 97–98, 1986.

COIMBRA JR, C. E. A. et al. Paracoccidiodin and histoplasmin sensitivity in Tupí-Mondé Amerindian populations from Brazilian Amazonia. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 88, n. 2, p. 197–207, 1994.

COSTA, W.; WANKE, B.; BARROS, M. A. D. Paracoccidiodomicose e histoplasmose capsulata: inquérito intradérmico em três municípios do Estado da Paraíba. **Ciência Cultura e Saúde Saúde**, v. 11, p. 181–188, 1989.

COUPPIÉ, Pierre et al. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. **Current opinion in infectious diseases**, v. 19, n. 5, p. 443-449, 2006.

DAHER, E. F. et al. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. **Tropical Medicine & International Health**, v. 12, n. 9, p. 1108–1115, 2007.

DASMASCENO, L. S. et al. Disseminated histoplasmosis and aids: Relapse and late mortality in endemic area in North-Eastern Brazil. **Mycoses**, v. 56, n. 5, p. 520–526, 2013.

DE FERNANDEZ, M. I. G.; NEGRONI, R.; ARECHAVALA, A. Absceso tibial causado por *Histoplasma capsulatum*. **Medicina**, v. 61, n. 2, p. 191–192, 2001.

Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49 Suppl 1:37-41.

DIÓGENES, M. J. et al. Reações à histoplasmina e paracoccidiodina na Serra de Pereiro (Estado do Ceará--Brasil). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 32, n. 2, p. 116–120, 1990.

HAYDOUR, QUSAY et al. Diagnosis of fungal infections. A systematic review and meta-analysis supporting American Thoracic Society Practice Guideline. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 16, n. 9, p. 1179-1188, 2019.

ELLIS, M. E. et al. Double-blind randomized study of the effect of infusion rates on toxicity of amphotericin B. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 36, n. 1, p. 172-179, 1992.

FAÇANHA, M. C. et al. Estudo soropidemiológico de paracoccidiodomicose e histoplasmose em Palmácia-Ce. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 24, p. 28, 1991.

FALCI, DIEGO RODRIGUES, AND ALESSANDRO COMARU PASQUALOTTO. "Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade." **Clinical & Biomedical Research** 35.2 ,2015.

FERNANDES, F. et al. Microepidemia de histoplasmose capsulata: clínica e epidemiológica

do primeiro surto ocorrido no Estado da Paraíba. **Ciência Cultura e Saúde**, v. 11, p. 1989, 1989.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmoses. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 2, p. 192–198, 2009b.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 2, p. 192–198, 2009a.

FILIPPIN, F. B.; SOUZA, L. C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, p. 167–194, 2006.

FOCACCIA, ROBERTO; VERONESI, R. **Veronesi: tratado de infectologia**. 3 ed. ed. São Paulo: [s.n.].

GANGADHAR, K. N.; ADHIKARI, K.; SRICHANA, T. Synthesis and evaluation of sodium deoxycholate sulfate as a lipid drug carrier to enhance the solubility, stability and safety of an amphotericin B inhalation formulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 471, n. 1–2, p. 430–438, 2014.

GOLENSER, J, DOMB, A. New Formulations and Derivatives of Amphotericin B for Treatment of Leishmaniasis. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. p.153-162, 2006.

PATEL, Gourang P.; CRANK, Christopher W.; LEIKIN, Jerrold B. An evaluation of hepatotoxicity and nephrotoxicity of liposomal amphotericin B (L-AMB). **Journal of Medical Toxicology**, v. 7, n. 1, p. 12-15, 2011.

GOLENSER, J.; FRANKENBURG, S.; EHRENFREUND, T.; DOMB, A. J. Efficacious treatment of experimental leishmaniasis with Amphotericin B Arabinogalactan water-soluble derivatives, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 43, n. 9, p. 2209-2214, 1999.

GUIMARÃES, A. J.; NOSANCHUK, J. D.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M. **Diagnosis of histoplasmosis** *Brazilian Journal of Microbiology*, 2006.

HAGE, CHADI A. ET AL. Histoplasmosis: up-to-date evidence-based approach to diagnosis and management. In: **Seminars in respiratory and critical care medicine**. Thieme Medical Publishers, 2015. p. 729-745.

JOHNSON, P. et al. Safety and Efficacy of Liposomal Amphotericin B Compared with Conventional Amphotericin B for Induction Therapy of Histoplasmosis in Patients with AIDS. **Annals of Internal Medicine**, 2002.

KAUFFMAN, C. A. **Histoplasmosis: A clinical and laboratory update** *Clinical Microbiology Reviews*, 2007.

LACAZ, C. D. S. et al. **Tratado De Micologia Médica**. 9. ed. São Paulo: 2002.

Laniado-Laborin R , Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26(4):223-227.

LANIADO-LABORÍN, R.; CABRALES-VARGAS, M. N. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Revista iberoamericana de micología*, v. 26, n. 4, p. 223-227, 2009.

LEMKE A, KIDERLEN AF, KAYSER O. Amphotericin B. **Appl Microbiol Biotechnol.** 2005;68(2):151-162.

LIMA DORA, C.; CANES SOUZA, L. Novas Formas Comerciais De Anfotericina B. **Revista de Ciências Médicas**, v. 14, n. 2, p. 187–197, 2005.

DAMASCENO, LISANDRA SERRA et al. Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a north-eastern area of Brazil. **Mycoses**, v. 57, n. 7, p. 406-413, 2014.

MARTINEZ, R. et al. Inquérito soropidemiológico para infecções por fungos causadores de micoses sistêmicas na Reserva Indígena Xacriabá, Estado de Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 4, p. 347–350, 2002.

MURRAY, ROSENTHAL; ROSENTHAL, S.; KOBAYASHI, M. A. Pfaller. **Microbiología médica.** 2006.

NACHER, M. et al. Increased Incidence of Disseminated Histoplasmosis Following Highly Active Antiretroviral Therapy Initiation. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 41, n. 4, p. 468–470, abr. 2006.

OLIVEIRA, A. N. S. Histoplasmose clássica : uma revisão bibliográfica. 2017.

ORSI, A. T. et al. Histoplasmosis and AIDS co-infection. **An Bras Dermatol**, v. 86, n. 5, p. 1025–1026, 2011.

PAN, B. et al. Histoplasmosis: A new endemic fungal infection in China? Review and analysis of cases. **Mycoses**, v. 56, n. 3, p. 212–221, 2013.

PEÇANHA, P. M. et al. Amphotericin B lipid complex in the treatment of severe paracoccidiodomycosis: a case series. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 48, n. 4, p. 428–430, out. 2016.

POSWAR, F. DE O. et al. Septic shock in patient with disseminated histoplasmosis associated with AIDS: a case report. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 55, p. 283–286, 2013a.

POSWAR, F. DE O. et al. Septic shock in patient with disseminated histoplasmosis associated with aids: a case report. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 55, 2013b.

RAMDIAL, P. K.; MOSAM, A.; DLOVA, N. C.; SATAR, N. B.; ABOOBAKER, J.; SINGH, S. M. Disseminated cutaneous histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. **Journal of Cutaneous Pathology**, v.29, p. 215-225, 2002.

ROBINSON RF, NAHATA MC. A comparative review of conventional & lipid formulations of amphotericin B. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics** 1999; 24: 249-257. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2710.1999.00220.x>

ROCHA, M.M. & SEVERO, L.C. - Histoplasmose disseminada em pacientes com Síndrome

de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Estudo de 25 casos. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, **36**: 167-170, 1994.

RODRIGUES, M. T.; DE RESENDE, M. A. Epidemiologic skin test survey of sensitivity to paracoccidiodin, histoplasmin and sporotrichin among gold mine workers of Morro Velho Mining, Brazil. **Mycopathologia**, v. 135, n. 2, p. 89–98, 1996.
https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/BOLETIM_-AIDS_-2019_29_11_2019.pdf

ROSSINI, T. F.; GOULART, L. S. Histoplasmose clássica: revisão. **Revista Brasileira Análise Clínica**, v. 38, p. 275–279, 2006.

SAFDAR, A. et al. **Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B: A review and meta-analysis** *Medicine*, 2010

Ceará (Estado). Boletim epidemiológico HIV/AIDS, dezembro 2019. Fortaleza: Secretaria da Saúde; 2019.

SAFDAR A, MA J, SALIBA F, DUPONT B, WINGARD JR, HACHEM RY, MATTIUZZI GN, CHANDRASEKAR PH, KONTOYIANNIS DP, ROLSTON KV, WALSH TJ, CHAMPLIN RE, RAAD II. Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B: a review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Jul;89(4):236-44. doi: 10.1097/MD.0b013e3181e9441b.

SÁNCHEZ-SALDAÑA, L.; GALARZA, C.; CORTÉZ FRANCO, F. Infecciones micóticas sistémicas o profundas: Histoplasmosis. **Dermatologia peruana**, v. 20, p. 139–152, 2010.

SILVA, A. E. et al. Development of oil-in-water microemulsions for the oral delivery of amphotericin B. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 454, n. 2, p. 641–648, 2013.

RAMOS, I. C., SOARES, Y. C., DAMASCENO, L. S., LIBÓRIO, M. P., FARIAS, L. A. B. G., HEUKELBACH, J., & LEITÃO, T. D. M. J. S. (2018). Predictive factors for disseminated histoplasmosis in AIDS patients with fever admitted to a reference hospital in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **51**(4), 479-484.

SILVEIRA, W. L. . **Desenvolvimento e caracterização de um sistema microemulsionado contendo Anfotericina B para uso oftalmológico**. [s.l.]

SIMÃO, M.; BORGES, A. S. Histoplasmose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 2, p. 192–198, 2009.

SCHOFFSKI P, FREUND M, WUNDER R, PETERSEN D, KOHNE CH, HECKER H ET AL. Safety and toxicity of amphotericin B in glucose 5% or intralipid 20% in neutropenic patients with pneumonia or fever of unknown origin: randomized study. **Brit Med J** 1998; **317**: 379-84.

GUTIÉRREZ, L.O.; FERNÁNDEZ, R.E.; DEA-AYUELA, M.A.; TORRADO, J.J.; FERNANDEZ, F.B.; ALUNDA, J.M. In vitro effect of new formulations of amphotericin B on amastigote and promastigote forms of *Leishmania infantum*. *Int. J. Ant. Ag.* v.30, p.325-329, 2007.

ULLMANN, A. J. et al. Prospective study of amphotericin B formulations in immunocompromised patients in 4 European countries. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 43, n. 4, p. e29-38, 2006.

Wade, Rolin L., et al. "Nephrotoxicity and other adverse events among inpatients receiving liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex." *Diagnostic microbiology and infectious disease* 76.3 (2013): 361-367.

WHEAT, L. et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. **Infectious Diseases Society of America.**, v. 45, p. 807–825, 2007.

WHEAT, L. J. et al. Histoplasmosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 207–227, 2016.

WHEAT, L. J. **Nonculture diagnostic methods for invasive fungal infections** *Current Infectious Disease Reports*, 2007.

WHEAT, L.J.; GARRINGER, T.; BRIZENDINE, E.; CONNOLLY, P. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection based upon experience at the histoplasmosis reference laboratory. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.** 2002, 43, 29–37.

APENDICE A – QUESTIONARIO DE COLETA DE DADOS

INFORMAÇÕES SOBRE HIV	
6. Data do diagnóstico : ____/____/____	Já tratava com TARV na última consulta? () 1.Sim 2.Não 3.Informação ausente Usa regulamente o tarv? () 1.Sim 2.Não
8. Contagem CD4 antes do tratamento da histoplasmose:	9. Data do CD4 : ____ / ____ / ____
10. Contagem CD4 depois do tratamento da histoplasmose:	11. Data do CD4 : ____ / ____ / ____
12. Contagem da carga viral antes do tratamento da histoplasmose:	13. Data da carga viral: ____ / ____ / ____
14. Contagem da carga viral depois do tratamento da histoplasmose:	15. Data da carga viral HIV : ____ / ____ / ____
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE HISTOPLASMOSE	
16. Diagnóstico prévio de histoplasmose? 1- sim; 2-não; 3- sem informação	17. Data diagnóstico prévio: ____/____/____
DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	
18. Trabalha em construção civil ? 1- sim; 2-não; 3- sem informação	19. Contato com galinheiro ? 1- sim; 2-não; 3- sem informação
20. Atividade rural 1- sim; 2-não; 3- sem informação	
SINAIS E SINTOMAS	
21. Manifestações gerais: Febre()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Fraqueza ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Anorexia()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Peso no início do tratamento: _____ Peso no fim do tratamento: _____	Calafrios ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Sudorese noturna()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Perda de peso ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Qual a perda? _____ Em quanto tempo: _____ Peso no início do tratamento da histoplasmose: _____
22. Sintomas pulmonares: Tosse seca ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Tosse produtiva()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Hemoptise()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Sibilância ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Dispneia ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Dor Torácica()1-Sim; 2-Não;3-Não informado	
23. Lesão oral: Localização: Tonsilas()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Faringe()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Língua()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Gengiva()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Mucosa oral ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Laringe ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado	


<p>Tipo de lesão: Ulcerações ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Placas ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Verrucosas ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Pápulas()1-Sim; 2-Não;3-Não informado</p>
<p>24. Manifestações abdominais:</p> <p>Diarreia()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Náusea ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Vômitos()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Esplenomegalia(()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Hepatomegalia()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Dor abdominal ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Enterorragia()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Disfagia()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Ulcerações na mucosa TGI()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Pseudopólipos()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Envolvimento do intestino grosso()1-Sim; 2-Não;3-Não informado</p>
<p>25. Linfonodos aumentados:</p> <p>Hiliares 1-Sim; 2-Não;3-Não informado Axilares ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Cervicais ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Adenomegalia generalizada()1-Sim; 2-Não;3-Não informado ()Outros – Especificar:</p>
<p>26. Lesões na pele :</p> <p>Rash ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Mácula ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Pápula ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Pápulas com crostas()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Placa()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Placa com crosta()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Pústula ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Nódulo ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Celulite()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Eritemato-violáceas()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Úlceras / Erosões()1-Sim; 2-Não;3-Não informado</p>
<p>27. Sintomas neurológicos:</p> <p>Déficit neurológico focal ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Confusão mental ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Cefaléia ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Meningite crônica ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Meningite aguda ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Convulsões ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Hidrocefalia ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Hipertensão intracraniana ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado</p>
<p>ACHADOS DE IMAGENS</p>
<p>28. Possui achados de imagens? ()</p>
<p>29. TÓRAX (Pulmão):</p> <p>Normal ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Padrão miliar ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Padrão intersticial()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Consolidação ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Infiltrado reticulonodular()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Infiltrado focal ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado</p>

<p>Infiltrado difuso()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Derramamento pleural ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Adenopatia mediastinal ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Fibrose pulmonar ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Granuloma ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Granuloma calcificado()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Cavidades ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Broncolitíase()1-Sim; 2-Não;3-Não informado 30.Anormalidades bilaterais: () LSD()1-Sim; 2-Não;3-Não informado LID ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado LM()1-Sim; 2-Não;3-Não informado LSE()1-Sim; 2-Não;3-Não informado LIE ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Mediastino()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Outros achados pulmonares: _____</p>	
<p>31.Abdômen: Comprimento da adrenal , a saber : Necrose()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Calcificações()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Aumento do volume ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Hepatomegalia()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Esplenomegalia ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Adenomegalias intra-abdominais()1-Sim; 2-Não;3-Não informado</p>	
<p>32.Sistema nervoso central : Abscesso cerebral()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Meningite()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Ventriculite ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Aracnoide()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Lesão simples ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado Lesões múltiplas ()1-Sim; 2-Não;3-Não informado</p>	
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE HISTOPLASMOSE	
<p>33. Data do diagnóstico de histoplasmose: _____/_____/____/</p>	
<p>34.Diagnóstico de histoplasmose (no hospital local) :</p>	
<p>35. Teste realizado: data ____/____/____ () Micológico direto – material analisado: _____ Resultado: _____</p> <p>() Cultura – data ____/____/____ material analisado: _____ Resultado: _____</p>	
<p>() Biópsia – Data ____/____/____ material analisado: _____ Resultado: _____ () Leveduras em sangue periférico: Data ____/____/____</p>	
<p>() Sorologia: Data ____/____/____ () Imunofluorescência direta () Immunoblotting</p>	
TRATAMENTO DA HISTOPLASMOSE	
<p>36.Qual antifúngico prescrito?</p>	<p>Dose mg/d</p>

() Anfotericina B convencional Dose diária () Dose Alternada ()										
() Anfotericina B Liposomal Dose diária () Dose Alternada ()										
() Anfotericina B complexo lipídico Dose diária () Dose Alternada ()										
() Itraconazol										
37.Peso										
ADMISSÃO			7 DIAS					SAÍDA		
FATORES ASSOCIADOS A MORTALIDADE										
38.Diarréia										
ADMISSÃO			7 DIAS					SAÍDA		
39.Distúrbios neurológicos										
ADMISSÃO			7 DIAS					SAÍDA		
40.Nível de hemoglobina <8,0 mg / Dl										
ADMISSÃO			7 DIAS					SAÍDA		

41. Concentração sérica de uréia 2 vezes acima do parâmetro de normalidade uma concentração de creatinina sérica > 1,5 mg / Dl		
ADMISSÃO	7 DIAS	SAÍDA
42. Aspartato aminotransferase (31 U/L em mulheres e 37 U/L homens) 2,5 vezes o limite superior hospitalização		
ADMISSÃO	7 DIAS	SAÍDA
43. Insuficiência respiratória		
ADMISSÃO	7 DIAS	SAÍDA
44. Seps		
ADMISSÃO	7 DIAS	SAÍDA
45. Insuficiência renal aguda		
ADMISSÃO	7 DIAS	SAÍDA
COMPLICAÇÕES NO TRATAMENTO		
<p>46. Insuficiência renal: Aguda () 1-Sim; 2-Não; 3-Não informado Crônica () 1-Sim; 2-Não; 3-Não informado</p> <p>47. Hemodiálise: () 1-Sim; 2-Não; 3-Não informado Dias de hemodiálise: _____</p> <p>48. Flebite: () 1-Sim; 2-Não; 3-Não informado Outro: _____</p> <p>49. Sangramento intestinal: () 1-Sim; 2-Não; 3-Não informado</p> <p>ANEMIA : () 1-Sim; 2-Não; 3-Não informado</p> <p>Plaquetopenia: () 1-Sim; 2-Não; 3-Não informado</p> <p>Dispneia: () 1-Sim; 2-Não; 3-Não informado</p> <p>Hipotensão arterial: () 1-Sim; 2-Não; 3-Não informado</p> <p>Arritmia cardíaca : () 1-Sim; 2-Não; 3-Não informado</p> <p>Toxicidade neurológica: () 1-Sim; 2-Não; 3-Não informado</p>		
COMORBIDADES E RESULTADOS		

ANEXO A – PARECER DO COMITE DE ETICA EM PESQUISA

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ 
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: EFICIÊNCIA, SEGURANÇA E CUSTO DAS DIFERENTES FORMULAÇÕES DE ANFOTERICINA B EM PACIENTES COM HISTOPLASMOSE DISSEMINADA E AÍDS, EM ÁREA ENDÊMICA COM RECURSOS LIMITADOS.

Pesquisador: JOYSE MIRELE FIGUEIREDO SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 57660818.4.0000.5044

Instituição Proponente: Hospital São José de Doenças Infecciosas - HSJ / Secretaria de Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER


Número do Parecer: 3.129.075

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de coorte, no qual serão avaliados dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais obtidos de prontuário de pacientes com aids e Histoplasmose Disseminada (HD) confirmada, atendidos no Hospital São José, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018. A população do estudo será constituída por todos os pacientes com diagnóstico comprovado de aids e HD internados no Hospital São José no

período do estudo e tratados com as formulações de anfotericina B. Os Critérios de Inclusão Pacientes de ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos, com aids (segundo os critérios do Ministério da Saúde (SAÚDE, 2018) e HD (confirmada por visualização de Histoplasma capsulatum em pesquisa, cultura ou histopatologia de material biológico), internados no HSJ que tenham sido tratados com diferentes formulações de anfotericina B no período do estudo. Critérios de exclusão Serão excluídos do estudo pacientes que não tenham prontuário disponível para avaliação e pacientes que foram transferidos para continuar tratamento antifúngico em outra unidade. A coleta de dados será realizada de novembro de 2018 a fevereiro de 2019. Coleta dos dados: Os casos confirmados de HD serão identificados no Laboratório do HSJ. Em seguida será realizada revisão dos prontuários dos doentes no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) desse Hospital. As informações sobre os pacientes serão registradas através de um formulário semi-estruturado.

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 319
Bairro: Parqueândia CEP: 60.465-610
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3452-7890 Fax: (85)3101-2319 E-mail: malmadeiras@hotmail.com

**HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE**


Continuação do Parecer: 3.129.075

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Comparar a eficiência, segurança e custo do tratamento de indução da histoplasmose disseminada em pacientes com aids, com diferentes formulações de anfotericina b.

Objetivo Secundário:

1. Identificar diferença entre o tempo de internamento dos pacientes tratados com as diferentes formulações de anfotericina B
2. Calcular uma estimativa de custo direto relacionado ao tratamento com as diferentes formulações de Anfotericina B.
3. Identificar os efeitos colaterais associados ao tratamento para histoplasmose disseminada em paciente com aids.
4. Comparar a mortalidade entre os doentes tratados com as diferentes formulações de Anfotericina B.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos e os benefícios importantes para sensibilização ao tratamento com formulações lipídicas, melhorando assim o prognóstico da doença em nosso meio.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma solicitação de emenda ao protocolo de pesquisa aprovado sob o parecer consubstanciado (2.974.031/2018)

- Alteração do período de coleta dos dados em prontuário devido número insuficiente de pacientes.
- Alteração do tempo de execução da coleta de dados no SAME.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram devidamente apresentados(carta de anuência, folha de rosto, orçamento, cronograma)

Recomendações:

Ajustar o cronograma conforme descrito na solicitação de emenda.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315
 Bairro: Parquiândia CEP: 60.455-610
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3452-7880 Fax: (85)3101-2319 E-mail: melmedeiros@hotmail.com

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE



Continuação do Parecer: 3.129.075

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_128718 5 E1.pdf	21/01/2019 21:40:53		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	emenda.pdf	21/01/2019 21:36:31	JOYSE MIRELE FIGUEIREDO SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	03/09/2018 18:27:08	JOYSE MIRELE FIGUEIREDO SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	oficiodeencaminhamento.pdf	03/09/2018 17:53:50	JOYSE MIRELE FIGUEIREDO SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartadeanuenciahsj.pdf	03/09/2018 17:42:23	JOYSE MIRELE FIGUEIREDO SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	isencaodeonus.pdf	03/09/2018 17:40:27	JOYSE MIRELE FIGUEIREDO SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	feldepositariohsj.pdf	03/09/2018 17:39:05	JOYSE MIRELE FIGUEIREDO SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodospequosadores.pdf	03/09/2018 17:37:02	JOYSE MIRELE FIGUEIREDO SILVA	Aceito
Orçamento	orcamentohsj.pdf	03/09/2018 17:36:46	JOYSE MIRELE FIGUEIREDO SILVA	Aceito
Cronograma	cronogramasaojose.pdf	03/09/2018 17:36:29	JOYSE MIRELE FIGUEIREDO SILVA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostohsj.pdf	03/09/2018 17:36:15	JOYSE MIRELE FIGUEIREDO SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Nestor Barbosa, 315
Bairro: Parquelândia CEP: 60.455-610
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3452-7880 Fax: (85)3101-2319 E-mail: melmedeiros@hotmail.com

Página 03 de 04

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE
DOENÇAS INFECCIOSAS - HSJ
/ SECRETARIA DE SAÚDE DE



Continuação do Parecer: 3.129.075

FORTALEZA, 01 de Fevereiro de 2019

Assinado por:
PAULO GERMANO DE CARVALHO
(Coordenador(a))