



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

CLAUDEVAN PEREIRA FREIRE

**ANÁLISE CLÍNICA E DE CUSTOS DO TRATAMENTO DE PACIENTES
COINFECTADOS COM MENINGITE CRIPTOCÓCICA E HIV EM UM HOSPITAL DO
NORDESTE DO BRASIL**

FORTALEZA

2021

CLAUDEVAN PEREIRA FREIRE

**ANÁLISE CLÍNICA E DE CUSTOS DO TRATAMENTO DE PACIENTES
COINFECTADOS COM MENINGITE CRIPTOCÓCICA E HIV EM UM HOSPITAL DO
NORDESTE DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto
Coorientadora: Profa. Dra. Lisandra Serra Damasceno

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F933a Freire, Claudevan Pereira.
Análise clínica e de custos do tratamento de pacientes coinfectados com meningite criptocócica e HIV em um hospital do nordeste do Brasil / Claudevan Pereira Freire. – 2021.
61 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2021.

Orientação: Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto.

Coorientação: Prof. Dr. Lisandra Serra Damasceno.

1. Meningite Criptocócica. 2. HIV. 3. Economia da Saúde. I. Título.

CDD 610

CLAUDEVAN PEREIRA FREIRE

**ANÁLISE CLÍNICA E DE CUSTOS DO TRATAMENTO DE PACIENTES
COINFECTADOS COM MENINGITE CRIPTOCÓCICA E HIV EM UM HOSPITAL DO
NORDESTE DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

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

Profª. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Paulo Germano de Carvalho
Universidade de Fortaleza (Unifor)

DEDICATÓRIA

À minha mãe, sempre guerreira;
Aos meus sobrinhos, pela esperança de construir um futuro
melhor;
À todas as vítimas fatais da Covid-19 para que nunca
esqueçamos o significado de compromisso e empatia.

RESUMO

Os indivíduos imunocomprometidos são mais susceptíveis a contrair infecções fúngicas. As micoses não são doenças oficialmente notificadas no Brasil, mas dados do Sistema de Infecções Hospitalares do SUS (SIH/SUS) mostram que 20367 indivíduos foram internados por infecções hospitalares no Brasil. A forma disseminada da doença dá-se quando há antígeno criptococo no soro e hemocultura fúngica em PVHA com $CD4 \leq 100$ cels/ μ L. A coinfeção MC/HIV atinge 223 mil indivíduos com 180 mil mortes em todo o mundo. A terapia antirretroviral de alta eficácia melhora a clínica das PVHA além de reduzir os casos de criptococose que apresentou 6,8 mil casos na população brasileira (98,5% MC/HIV.) Tinta da China e a cultura do líquido cefalorraquidiano são os principais exames laboratoriais. Os guidelines internacionais recomendam dos esquemas de poliênico associada à 5-FC durante sete dias. Na Economia da Saúde os recursos financeiros geralmente são escassos e as necessidades são ilimitadas. Os custos são classificados em diretos, indiretos e intangíveis. O objetivo desse estudo foi determinar os custos hospitalares de tipo direto em pacientes coinfectados com MC/HIV atendidos durante a fase de indução de MC em um hospital de referência em doenças infecciosas, na cidade de Fortaleza, Ceará, Brasil entre 2014 a 2018. Estudo retrospectivo do tipo coorte econômica com avaliação dos indivíduos que foram internados com MC/HI, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HSJ, segundo a Resolução do CNS 466/2012 V. Os pacientes foram divididos em dois grupos. Pesquisa composta por 60 indivíduos. O sexo masculino foi predominante em 81,6%, dos quais 69,9% entre 35-44 anos com 55% oriundos da capital ou região metropolitana. Esses dados refletem um cenário comum da Saúde Pública entre as PVHA, em que a população masculina é vulnerável à infecção pelo HIV. Houve crescimento de *C. neoformans* em 41 amostras de LCR. A mediana de linfócitos T-CD4+ foi de 44 cel/ mm^3 (IIQ=18-112) e a mediana de carga viral do HIV foi de 35.319 cópias/uL (IIQ= 1.413-246.155). As hospitalizações ocorreram naqueles que desenvolvem a forma grave da doença e apresentam maus parâmetros de CD4 e alta carga viral. 65% estavam em uso de TARV com tempo médio de infecção pelo HIV de 31,9 meses. A média de creatinina no sexo masculino foi de 1,41mg/dL (0,6-5,4 mg/dL), e no sexo feminino foi de 1,55 mg/dL (0,7-2,3 mg/dL). Em 33,3% dos pacientes, d-AmB foi substituída por formulações lipídicas. 62,9% continuaram o tratamento para as fases seguintes do tratamento, 34,3% evoluíram a óbito. Houve maior proporção vivos e mortos entre os pacientes do grupo 1, do que naqueles do grupo 2 porém sem significância estatística. O tempo total mais prevalente foi 18 dias com d-AmB, 6,5 dias com l-AmB e 11 dias com ABCL. A indisponibilidade de flucitosina no mercado brasileiro faz com muitos pacientes passem mais de 14 dias na fase de indução. O grupo 1 (d-AmB + fluconazol) teve 66,7% dos pacientes e o grupo 2 (l-AmB/ABLC + fluconazol) em 33,3%. A sobrevivência foi semelhante entre os indivíduos do grupo 1 e os do grupo 2 (118,6 dias e 74,5 dias), respectivamente durante 30 dias. Creatininas elevadas indicaram 52% mais chance de ir a óbito durante o internamento. O grupo 1 custou, em média, R\$ 86,9 mil e o grupo 2, R\$ 111,4 mil, pois alguns indivíduos necessitaram de cuidados em terapia intensiva e 11,86% passaram por processo de hemodiálise. O preço/miligramma de ABLC é barato do que o de l-AmB, embora requeira administração de medicamentos pré-infusionais. Os principais órgãos de saúde mundiais confirmam que as doenças fúngicas são um problema global de Saúde Pública. A criptococose é a principal infecção fúngica com altos índices de mortalidade em todo o mundo, em especial, na coinfeção MC/HIV. O protocolo nacional de criptococose deve ser revisto pelas Políticas Públicas em Saúde baseado em artigos e guidelines internacionais.

Palavras – Chave: Meningite Criptocócica. HIV. Economia da Saúde

ABSTRACT

Immunocompromised individuals are more susceptible to be infected by fungal infections. Mycoses are not officially notified diseases in Brazil, but data from the Sistema de Infecções Hospitalares do SUS (SIH/SUS) show that 20367 individuals were hospitalized for hospital infections in Brazil. The disease disseminated form occurs when there is a cryptococcal antigen in the serum and fungal blood culture in people with $CD4 \leq 100$ cells / μ L. Cryptococcal meningitis/HIV co-infection affects 223,000 individuals with 180,000 deaths worldwide. Highly Active Antiretroviral Therapy improves the people living HIV/aids clinical condition, in addition to reducing the cases of cryptococcosis that presented 6,800 cases in the Brazilian population (98.5% CM/HIV.) Chinese ink and cerebrospinal fluid culture are the main ones laboratory tests. International guidelines recommend the polyenic schemes associated with 5-FC for seven days. In Health Economics, financial resources are generally scarce and needs are limitless. Costs are classified as direct, indirect and intangible. The aim of this study was to determine direct hospital costs in patients coinfecting with CM / HIV treated during the phase of induction of CM in a referral hospital for infectious diseases, at Fortaleza, Ceará, Brazil between 2014 to 2018. Retrospective study of the economic cohort type with evaluation of individuals who were hospitalized with CM/HIV, approved by the HSJ Research Ethics Committee, according to CNS Resolution 466/2012. Patients were divided into two groups. Research composed of 60 individuals. Male gender was predominant in 81.6%, of which 69.9% between 35-44 years old with 55% coming from the capital or metropolitan region. These data reflect a common Public Health scenario among people living HIV/aids, in which the male population is vulnerable to HIV infection. There was growth of *C. neoformans* in 41 CSF samples. The median T-CD4 + lymphocytes was 44 cells / mm^3 (IIQ = 18-112) and the median HIV viral load was 35,319 copies / uL (IIQ = 1,413 - 246,155). Hospitalizations occurred in those who develop the severe form of the disease and have poor CD4 parameters and high viral load. 65% were using ART with an average HIV infection time of 31.9 months. The mean creatinine in males was 1.41mg / dL (0.6-5.4 mg / dL), and in females it was 1.55 mg / dL (0.7-2.3 mg / dL). In 33.3% of patients, d-AmB was replaced by lipid formulations. 62.9% continued treatment for the next stages of treatment, 34.3% died. There was a higher proportion alive and dead among patients in group 1, than in those in group 2, but no statistical significance. The most prevalent total time was 18 days with d-AmB, 6.5 days with l-AmB and 11 days with ABCL. The unavailability of flucytosine in Brazilian market causes treatments more than 14 days in induction phase. Group 1 (d-AmB + fluconazole) had 66.7% of patients and group 2 (l-AmB / ABLC + fluconazole) in 33.3%. Survival was similar between individuals in group 1 and those in group 2 (118.6 days and 74.5 days), respectively for 30 days. Elevated creatinines indicated 52% more chance of dying during hospitalization. Group 1 cost, on average, R\$ 86.9 thousand and group 2, R\$ 111.4 thousand, as some individuals needed intensive care and 11.86% underwent hemodialysis. The price / milligram of ABLC is cheaper than that of l-AmB, although it requires administration of pre-infusion drugs. The main global health agencies confirm that fungal diseases are a world Public Health problem. Cryptococcosis is the main fungal infection with high mortality rates worldwide, especially in CM/HIV co-infections. The national protocol for cryptococcosis should be reviewed by Public Health Policies based on international scientific article and guidelines. Health decision makers need to review the allocation of available resources to optimize the treatment of systemic mycoses.

Keywords: cryptococcal meningitis, HIV, health economics

AGRADECIMENTOS

Em um ano de pandemia da Covid-19 vimos como os ensinamentos e os problemas relacionados à Saúde Pública foram colocados em prática. Eles estavam ao nosso redor: em casa, no trabalho, em todos os países do mundo, nos meios de comunicação e mídias sociais. E com isso, vivenciamos muitas emoções ruins como a dor da perda de familiares e amigos, jornadas exaustivas de trabalho, falta de tecnologias usadas na área da Saúde para prevenir, tratar e recuperar os doentes; mas também compartilhamos boas experiências: a união entre os mais diversos profissionais para otimizar a terapia dos enfermos, a colaboração de muitos benfeitores e o reconhecimento da sociedade.

A conclusão do mestrado é uma realização de um sonho: o ingresso na vida acadêmica como docente. A escolha do Mestrado em Saúde Pública tornou-me de um especialista em Infectologia a um profissional mais prudente e um pesquisador ativo diante de cada caso clínico analisado a fim de tomar as melhores decisões baseadas em evidências.

Portanto, sou agradecido a Deus, Senhor de amor e misericórdia, por todas as bênçãos e saúde a mim concedidas; à minha família pelo apoio, carinho e confiança; à Associação das Humildes Servas do Senhor, instituição religiosa cuja missão é dar assistência aos pobres, com ênfase na educação de crianças e jovens carentes, em especial, à Ir. Escolástica (*in memoria*) que sempre creu que a educação e a oração são os pilares para melhorar o mundo. Ela que esteve ao meu lado e acreditou no meu potencial como bom cidadão, cristão e profissional.

Grande gratidão à Universidade Federal do Ceará, excelente Escola acadêmica. Foi na UFC onde conclui minha graduação e agora, meu mestrado. É uma universidade que dá assistência a todos os seus discentes, como a oferta benefícios para os alunos de baixa renda como a distribuição de chips com dados de internet, celulares e tablets, durante a pandemia da Covid-19 para realização de pesquisas e como ferramentas para aulas remotas.

Grato ao Departamento de Saúde Coletiva; a todos os professores e demais colaboradores do Mestrado em Saúde Pública pela atenção e conhecimento compartilhado, especialmente ao Prof. Roberto da Justa e à Profa. Lisandra Serra por todo tempo dedicado às minhas orientações, conselhos e outras contribuições a fim de elevar-me um grande degrau na escala acadêmica e de um trabalho relevante para o Hospital São José e para a sociedade acadêmica. Aos professores, Dra. Terezinha do Menino Jesus e Dr. Paulo Germano de Carvalho, participantes das bancas examinadoras de qualificação e defesa desta dissertação, por suas colaborações e sugestões.

Agradecimento também aos colegas de turma pelas contribuições nos discursos, pensamentos e reflexões durante as temáticas das aulas, em especial ao amigo chileno Carlos Sanhueza, brasileiro de coração, pela ajuda na análise dos dados.

Aos colegas do Hospital São José, ao grupo da Dra. Lisandra Serra por compartilhar os dados do estudo de meningites criptocócicas e HIV, ao Dr. Nardilan Fontenele e Fabiana do Setor de Custos e Financeiro e ao Thales, Setor de Contas Médicas, que foram sempre solícitos no fornecimento dos dados de custos do hospital.

Atualmente, a maioria das pessoas citadas aqui trabalha na linha de frente no combate à pandemia da Sars-Cov-2, que tanto preocupa os profissionais da saúde e gestores pela sua grande complexidade; então além de agradecer pelo tempo dedicado a este trabalho, peço a Deus proteção e bênçãos a todos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Disponibilidade por flucitosina intravenosa e/ou oral por países em 2016	23
Figura 2 Número de novas infecções de HIV no mundo, 1990 – 2019	24
Figura 3 Número de mortes relacionadas à Aids no mundo, 1990 – 2019	25

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Número de internações hospitalares por micoses sistêmicas no Brasil, 2016 a 2020.....	15
Quadro 2	Classificação dos agentes antifúngicos.....	19
Quadro 3	Classificação das fases da terapia farmacológica de antifúngicos e suas especificidades na meningite criptocócica.....	21
Quadro 4	Etapas para Prevenção de depleção de potássio.....	21
Quadro 5	Tipos de custos.....	29
Quadro 6	Tipos de Análises Econômicas.....	30
Quadro 7	Custos de Medicamentos para Pacientes com Meningites Criptocócica, Farmácia Hospitalar do Hospital São José entre 2014 – 2018.....	45
Quadro 8	Custos de Procedimentos para Pacientes com Meningites Criptocócica, Farmácia Hospitalar do Hospital São José entre 2014 – 2018.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sociodemográficas e desfechos de pacientes coinfectados com MC/HIV, Hospital São José, Ceará, Brasil, 2014-2018	38
Tabela 2	Antifúngicos utilizados no tratamento de pacientes coinfectados com MC/HIV, Hospital São José de Doenças Infecciosas, Ceará, Brasil, no período de 2014-2018.....	39
Tabela 3	Perfil dos esquemas antifúngicos usados pelos pacientes coinfectados MC/HIV, Hospital São José, Ceará, Brasil, 2014-2018	40
Tabela 4	Avaliação da creatinina na admissão de internamento hospitalar e durante o tratamento de indução de MC/HIV, Hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, Ceará, Brasil, no período de 2014-2018.....	43
Tabela 5	Custos segundo o regime de tratamento de pacientes coinfectados por HIV/MC, Hospital São José, Fortaleza, Ceará, Brasil, no período de 2014-2018	46

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Taxa de Incidência de Óbitos pela Coinfecção MC/HIV, Hospital São José, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2014-2018	40
Gráfico 2	Perfil de Sobrevivência de Pacientes Coinfectados com MC/HIV, Hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2014-2018	41
Gráfico 3	Diagnóstico de Proporcionalidade dos Resíduos, Óbitos por Coinfecção MC/HIV, ajustado segundo Níveis de Creatininas, Hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2014 – 2018	42
Gráfico 4	Comportamento clínico para disfunção renal, segundo regime de tratamento pacientes coinfectados por HIV/MC, Hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, Ceará, Brasil, no período de 2014-2018 ...	43
Gráfico 5	Distribuição de creatininas como marcador de função renal, segundo regime de tratamento e sexo de pacientes coinfectados por MC/HIV, Hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, Ceará, Brasil, no período de 2014-2018	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FC	5-Flucitosina
ABLCL	Anfotericina B complexo lipídico
ACE	Análise de Custo-Efetividade
ALT	Alanina aminotransferase
ARV/TARV	Antirretroviral / Terapia antirretroviral
AST	Aspartato aminotransferase
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CDC	<i>Centers for Diseases Control and Prevention</i>
CITEC	Comissão de Incorporação de Tecnologias
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
d-AmB	Anfotericina B desoxicolato
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
EUA	Estados Unidos da América
GAFFI	<i>Global Action Fund for Fungal Infections</i>
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> – Terapia antirretroviral de Alta Eficácia
HIC	Hipertensão intracraniana
HIV/sida/ aids	Vírus da imunodeficiência humana/ síndrome da imunodeficiência humana adquirida / <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>
HSH	Homens que fazem Sexo com Homem
HSJ	Hospital São José de Doenças Infecciosas
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICER	Razão custo-efetividade incremental
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IFI	Infecções Fúngicas Invasivas
IRA	Insuficiência Renal Aguda

ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
KCl	Cloreto de potássio
LA-ART	antirretroviral de longa duração
l-AmB	Anfotericina B lipossomal
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LT	Linfócito T
MC	Meningite criptocócica
MC/HIV	Coinfecção por meningite criptocócica e vírus da imunodeficiência humana
MS	Ministério da Saúde
OMS/ <i>WHO</i>	Organização Mundial da Saúde / <i>World Health Organization</i>
PrEP	Profilaxia Pré-Exposição
PVHA	Pessoas que Vivem com HIV/aids
SCIH	Serviço de Controle de Infecções Hospitalares
SESA	Secretaria da Saúde do Estado do Ceará
SIH/SUS	Sistema de Infecções Hospitalares do SUS
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificações
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
UNAIDS	<i>United Nations About AIDS</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 O reino Fungi e sua importância	14
1.2 Criptococose	15
1.2.1 Epidemiologia da criptococose no mundo	16
1.2.2 Epidemiologia da criptococose no Brasil e no Ceará	18
1.2.3 Guidelines de criptococose	18
1.2.3.1 Os poliênicos	21
1.2.3.2 A flucitosina (5_FC)	22
1.2.3.3 Monitoramento laboratorial	23
1.3 HIV/aids	23
1.3.1 Epidemiologia do HIV/aids no mundo e no Brasil	24
1.3.2 Epidemiologia do HIV/aids no Ceará e em Fortaleza	25
1.3.3 Sobrevida de PVHA em uso de TARV.....	26
1.4. Avaliações Econômicas em Saúde	27
1.4.1 Custos de Tratamento em Infecções Fúngicas Invasivas	31
2. JUSTIFICATIVA	32
3. OBJETIVOS	33
3.1 Objetivo Geral	33
3.2 Objetivos Específicos	33
4. MÉTODOS	33
4.1 Desenho do Estudo	33
4.2 Local do Estudo	34
4.3 População do Estudo	34
4.4 Critérios de Inclusão	34
4.5 Critérios de Exclusão	35
4.6 Definição das variáveis	35
4.7 Valores Monetários Utilizados	35
4.8 Operacionalização de Variáveis	36
4.8.1 Tipos de Regimes de Terapia Farmacológica.....	36
4.8.2 Avaliação de nefrotoxicidade	36
4.9 Análises Estatísticas	36
4.10 Aspectos Éticos	37
5. RESULTADOS	37

5.1 Características epidemiológicas da população do estudo	37
5.2 Manifestações clínicas e achados laboratoriais	39
5.3 Antifúngicos utilizados no tratamento de indução da criptococose	39
5.4 Desfecho clínico no internamento	40
5.5 Avaliação da sobrevida	41
5.6 Avaliação da nefrotoxicidade	42
5.7 Custos dos principais medicamentos e de procedimentos realizados no Hospital São José de Doenças Infecciosas no período de 2014 – 2018	44
5.8 Custos do tratamento de indução de pacientes coinfectados MC/HIV	45
6. DISCUSSÃO	46
7. CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
ANEXO A	58
ANEXO B	60

1 INTRODUÇÃO

1.1 O reino *Fungi* e sua importância

Os fungos são seres eucarióticos, heterotróficos e apresentam reprodução assexuada ou sexuada. Podem causar micoses superficiais, cutâneas, subcutâneas e sistêmicas. Indivíduos imunocomprometidos como pacientes em cuidados intensivos, transplantados de órgãos e pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (PVHA) são mais susceptíveis a contrair infecções fúngicas (BOZBEY *et al*, 2019).

Em indivíduos imunocomprometidos, as principais micoses invasivas são pneumocistoses, candidíase, aspergilose, histoplasmose e criptococose. Estas duas últimas patologias são as mais prevalentes e causam a maior morbimortalidade em PVHA, onde a taxa global de mortalidade é de 37,2% e 81,8%, respectivamente. Os principais órgãos envolvidos são sangue, coração, cérebro e osso (RAMOS *et al*, 2018).

As doenças fúngicas são importantes pelos reais riscos à saúde pública. As infecções oportunistas como a criptococose e a aspergilose tornam-se cada vez mais problemáticas à proporção que aumenta o número de doentes imunossuprimidos. Nos Estados Unidos da América (EUA), as infecções hospitalares, como a candidemia, é uma das principais causas de infecções de corrente sanguínea. As infecções fúngicas adquiridas na comunidade, como a coccidioidomicose e a histoplasmose, são causadas por fungos que vivem no meio ambiente em áreas geográficas específicas sensíveis a mudanças de temperatura e umidade (CDC, 2020).

Atualmente, os avanços e mudanças nas práticas de saúde podem proporcionar oportunidades para que fungos novos e resistentes a medicamentos surjam em ambientes hospitalares. Há regiões com recursos limitados, onde o diagnóstico e o tratamento dessas infecções podem ser desafiadores. Essas algumas localidades, muitas vezes não há uma infraestrutura laboratorial necessária para o diagnóstico de doenças fúngicas e contam com reduzida disponibilidade de antifúngicos para o tratamento adequado, o que representa um grande desafio para salvar vida (CDC, 2020).

O Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) entre 2000 a 2015 contabilizou mais de 69,5 milhões de internações hospitalares em todo o país. Destas, 1.464 tiveram como diagnóstico principal a criptococose, conforme o Código das Doenças Internacionais, 10º versão (CID-10: B45).

Dados do Sistema de Infecções Hospitalares do Sistema Único de Saúde⁶ (SIH/SUS) mostram que o número de infecções hospitalares no Brasil é preocupante, tendo em vista a as dificuldades de diagnóstico laboratoriais e disponibilidade e acesso de fármacos para o tratamento, conforme dados do quadro abaixo:

Quadro 1: Número de internações hospitalares por micoses sistêmicas no Brasil, 2016 a 2020.

ANO	NÚMERO DE INTERNAÇÕES HOSPITALARES
2016	4.842
2017	4.754
2018	4.269
2019	3.692
2020	2.810

Fonte: Ministério da Saúde – SIH/SUS.

Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/niuf.def>

1.2 Criptococose

Cryptococcus spp. é uma levedura saprofítica com predileção pelo Sistema Nervoso Central (SNC) causando a meningite criptocócica (MC). Ele é o principal agente causador de meningite fúngica do mundo com distribuição e prevalência de mais de um milhão de doentes e, em torno de 650 mil de mortes, anualmente (SILVA *et al*, 2018).

Filogeneticamente, existem dois complexos da espécie *Cryptococcus* spp., o complexo do *C. neoformans* e o complexo *C. gatti*. Ambos são encontrados em solo contaminado com excrementos de aves. Sabe-se que *C. neoformans* acomete principalmente indivíduos imunocomprometidos, enquanto o complexo *C. gatti* afeta indivíduos hígidos ou com outras comorbidades (FIRACATIVE *et al*; SILVA *et al*, 2018).

A criptococose afeta o homem através da inalação de propágulos na forma leveduriforme não encapsulada, ou cápsula pouco espessa, a fim de atingir os bronquíolos, onde determina reações tissulares e de defesa imunológica. Em indivíduos que o criptococo não é contido, desenvolve-se infecção localizada ou disseminada para outros órgãos, com predominância para o SNC (BATISTA & SILVA, 2005).

A maioria das infecções primárias pode ser subclínica devido a não associação

desta micose com uma fonte ambiental, mas pode representar um alerta para os indivíduos imunodeprimidos (BATISTA & SILVA, 2005). A forma disseminada da doença dá-se quando há antígeno criptococo no soro e hemocultura fúngica. Em PVHA com $CD4 \leq 100$ cels/ μ L também pode ser considerada a forma disseminada (SPEC *et al*, 2018).

Os principais fatores da patogênese são a virulência do fungo e a resposta imunológica do hospedeiro. A virulência do criptococo é devida, especialmente, pela cápsula mucopolissacarídica, com funções deletérias e antifagocitárias, e produção de fosfolipases e proteinases que o protege contra radicais livres (BATISTA & SILVA, 2005).

As manifestações clínicas mais comuns da MC são as características do envolvimento meníngeo como: cefaleia, febre, mal-estar geral, náuseas e/ou vômitos e rebaixamento do nível da consciência, mas pode haver também envolvimento sistêmico em sítios como pulmão e pele. Nem sempre há presença de sinais meníngeos, embora possa haver alterações como hipertensão intracraniana (HIC), vômitos, diplopia, confusão mental, coma e papiledema. A maioria das mortes por MC é causada HIC não controlada nas duas primeiras semanas após início do tratamento, logo, a pressão de abertura líquórica deve ser avaliada de forma rotineira para prevenir essa complicação (PCDT, 2018).

Dentre os exames laboratoriais para o diagnóstico destaca-se, pela elevada sensibilidade e especificidade, o teste de aglutinação em látex e o ensaio de fluxo lateral no líquido, que tem alta sensibilidade e especificidade (> 94%). A pesquisa direta da levedura na coloração de Tinta da China, cuja sensibilidade gira em torno de 80%, também pode ser realizada e está amplamente disponível nas instituições públicas de saúde do Brasil. A cultura do líquido cefalorraquidiano (LCR) para o isolamento do fungo segue sendo o padrão-ouro para o diagnóstico. Em geral, após 48-72 horas já se observa o crescimento de *Cryptococcus* spp. no Ágar Sabouraud (PCDT, 2018).

1.2.1 Epidemiologia da criptococose no mundo

Dados do GAFFI (*Global Action Fund for Fungal Infections*) registraram que a carga de infecções fúngicas mostram que há, aproximadamente, 223 mil coinfectados MC/HIV com 180 mil mortes em todo o mundo. Nos EUA a taxa de mortalidade chega a

15 – 20%. Sabe-se que três milhões indivíduos têm doença pulmonar fúngica destrutiva. A infecção pulmonar fúngica crônica, frequentemente, é confundida com tuberculose e tem mortalidade de 80% em cinco anos, se não for tratada adequadamente (GAFFI, 2021).

Cryptococcus spp. é encontrado em algumas áreas do continente Americano (RAMOS *et al.*, 2018), e é mais comum em PVHA da África Subsaariana (FIRACATIVE *et al.*, 2018). Nos EUA a meningite criptocócica causou, aproximadamente, 3400 hospitalizações e 330 mortes em 2009 (MERRY & BOULWARE, 2016).

A América Latina ocupa o terceiro maior número de casos, com incidência de 5.300 infectados por ano. O complexo do *C. neoformans* causa mais de 90% dos casos de criptococose, principalmente em PVHA. Brasil e Colômbia são os países com as maiores incidências variando entre 1.000 a 2.500 casos/ano, seguido de Argentina e México com taxa de 501 a 100 casos/ano. A letalidade da MC na América Latina varia entre 30% a 60%, valores muito elevados comparado com países europeus, Canadá e Japão (FIRACATIVE *et al.*, 2018).

Vallabhaneni *et al.*, (2016) verificaram que com a terapia antirretroviral de alta eficácia (*Highly Active Antiretroviral Therapy* - HAART) os casos de criptococose reduziram significativamente, embora nos países com difícil acesso aos serviços de saúde, diagnóstico tardio de HIV e falhas na terapia antirretroviral ainda se verifica grande número de casos.

Um estudo em um hospital terciário em Nova Déli, Índia, mostrou que no primeiro semestre de 2018 foram coletadas 93 amostras de LCR de indivíduos suspeitos de meningite fúngica. Houve seis amostras positivas para os testes de tinta da China e todas essas confirmadas no antígeno criptocócico e na cultura de fungos, dos quais cinco foram identificados como *C. neoformans* e um *C. gatti*. No total quatro pacientes com HIV sucumbiram ao tratamento devido a complicações pela neurocriptococose. Os autores concluíram que o diagnóstico precoce e o tratamento efetivo da meningite são condutas importantes para reduzir a morbimortalidade de populações infectadas ou não pelo HIV (BAJAJ *et al.*, 2019).

1.2.2 Epidemiologia da criptococose no Brasil e no Ceará

Os registros de criptococose extrapulmonar ocorrem através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de aids, pois essa micose é definidora desta síndrome, segundo o critério do *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) adaptado (ANEXO A) (BRASIL, 2018). No geral, as infecções fúngicas não são doenças oficialmente notificadas (GIACOMAZZI *et al*, 2016)

No Brasil, através de dados coletados de doenças fúngicas do DATASUS, em 2011, para estimar a carga de doenças fúngicas graves em um ano no Brasil além da literatura publicada, mais de 3,8 milhões de indivíduos desenvolveram infecções fúngicas graves, principalmente em doentes infectados pelo HIV, com câncer, receptores de órgãos, asmáticos, com tuberculose prévia e aqueles que vivem em áreas endêmicas para fungos patogênicos. O estimado o número de casos de MC foi mais de 6,8 mil casos, dos quais 98,5% acometeram indivíduos coinfectados com HIV (Giacomazzi *et al*, 2016).

Oliveira (2018) caracterizou a mortalidade relacionada à criptococose no Brasil e o padrão de morbimortalidade da doença em um hospital de referência no Ceará. Foi visto que as maiores taxas estavam nos estados do Sudeste e Sul, e as regiões Norte e Nordeste apresentavam os altos índices de incidência. A morbimortalidade pela doença no Ceará ocorreu, principalmente, em indivíduos imunossuprimidos, como em PVHA, homens, e com maior prevalência da forma meníngea (57,17%).

Perdigão (2011) verificou que entre janeiro de 1985 e julho de 2010 foram diagnosticados 95 casos de criptococose em um hospital de doenças infecciosas no Ceará. Destes, 91 casos eram de MC, e um dos casos apresentava a forma disseminada. Foram testados 78 (85,7%) pacientes para HIV, dos quais 52 apresentaram a coinfeção MC/HIV. A taxa de mortalidade foi de 25%, destes 15 doentes (65%) estavam coinfectados e tratados com anfotericina B desoxicolato (d-AmB).

1.2.3 Tratamento da criptococose

O EQUAL *Cryptococcus Score* (2018), *guideline* europeu, orienta que as principais terapias usadas na fase de indução da criptococose são anfotericina B (formulação lipídica - anfotericina B lipossomal (l-AmB), anfotericina B complexo lipídico (ABLC) ou d-AmB combinada com flucitosina (5-FC) seguida de uma fase de manutenção com

altas doses de fluconazol. Este protocolo segue as recomendações do *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) para três grupos susceptíveis a ação do *Cryptococcus* spp. que são os indivíduos HIV soropositivos; os receptores de órgãos transplantados e os indivíduos não HIV e não transplantados

O IDSA e o EQUAL recomendam a terapia farmacológica de pacientes coinfectados MC/HIV de acordo com o quadro abaixo. As formulações lipídicas de anfotericina B substituem d-AmB devido a melhor tolerabilidade e menor nefrotoxicidade. No entanto, os custos e a aquisição das formulações lipídicas e de 5-FC são as principais limitações devido a escassez de recursos (PERFECT *et al*, 2010; SPEC *et al*, 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a utilização dos esquemas de poliênico associada à 5-FC durante sete dias, com baixa evidencia em crianças e adolescentes, ou 14 dias ou fluconazol associado à flucitosina (WHO, 2018).

Quadro 2: Recomendação de terapia antifúngica em pacientes coinfectados HIV/MC na fase de indução segundo a OMS, ISDA e EQUAL.

ESQUEMA FARMACOLÓGICO	DURAÇÃO	EVIDÊNCIA /SCORES
d-AmB (0,7 – 1,0 mg/kg/dia) + 5-FC (100 mg/kg/dia) ^{1,3,4,5}	≥ 14 dias*	A-I / 2
d-AmB (1,0 mg/kg/dia) + 5-FC (100 mg/kg/dia) ^{1,2}	7 dias	-
l-AmB (3 – 4 mg/kg/dia) + 5-FC (100 mg/kg/dia) ^{1,3,4} ABLC (5 mg/kg/dia) + 5-FC (100 mg/kg/dia) ^{1,4}	≥ 14 dias	B-II / 3
d-AmB (1,0 mg/kg/dia) + fluconazol (1200 – 800 mg/dia) ^{1,5}	14 dias*	-
l-AmB (3 – 4 mg/kg/dia) + Fluconazol (1200 mg/dia) ^{1,3}	14 dias	2
d-AmB (0,7–1 mg/kg/dia) ^{1,4} l-AmB (3 – 4 mg/kg/dia) ^{1,3,4} ABLC (5 mg/kg/dia em pacientes intolerantes a 5-FC) ^{1,4}	4 – 6 semanas	B-II / 2

Fluconazol (800 - 1200 mg/dia) + 5-flucitosina (100 mg/kg/dia) ^{1,3,4}	6 semanas	1
Fluconazol (1200 mg/dia) + 5-flucitosina (100 mg/kg/dia) ^{1,2}	14 dias	-

Notas: 1. Início de HAART entre 2-10 semanas após o começo da terapia antifúngica; 2. Aplicado pela OMS; 3. Aplicado pelo EQUAL; 4. Aplicado pelo ISDA; 5. Aplicado pelo PCDT

*PCDT, 2018: Prolongamento o tempo de indução em pacientes comatosos ou com deterioração clínica, hipertensão intracraniana (HIC) persistentemente elevada, cultura de LCR positiva após as duas semanas de terapia e/ou achados neuroradiológicos atribuídos à criptococose;

Fonte: PERFECT *et al*, 2010; SPEC *et al*, 2018; PCDT, 2018; WHO, 2018 - Adaptado

Legendas: Flucitosina (5-FC); Anfotericina B desoxicolato (d-AmB); Anfotericina B lipossomal (l-AmB); Anfotericina B complexo lipídico (ABLC).

Em locais do mundo onde a criptococose é comum e os recursos financeiros são limitados, para terapias endovenosas, como as formulações lipídicas de anfotericinas B e 5-FC é necessário fazer os ajustes dos fármacos ofertados para melhor otimizar a terapia dos pacientes (PERFECT *et al*, 2010).

d-AmB, também chamada de anfotericina B convencional, com dosagem 50mg/dia apresenta eficácia farmacológica similar às formulações lipídicas de anfotericina B mais usadas como a lipossomal (l-AmB 3 mg/kg/dia) ou complexo lipídico (ABLC 4-5 mg/kg/dia). Por outro lado, d-AmB está associada à redução de hemoglobina e elevação de creatinina; enquanto que l-AmB desenvolve a menor nefrotoxicidade, anemia e reações infusionais que d-AmB aos indivíduos. A meia-vida tecidual de l-AmB, em altas doses, é bem tolerada, com penetração efetiva em tecido cerebral. Por apresentarem menor nefrotoxicidade. Elas são uma alternativa terapêutica para pacientes com risco de lesão ou insuficiência renal (PCDT, 2018).

No Hospital São José de Doenças Infecciosas as condutas médicas para tratamento de criptococose seguem as recomendações do Serviço de Controle de Infecções Hospitalares (SCIH). Os fármacos de escolha são d-AmB e fluconazol durante 14 dias ou até a ausência do patógeno na amostra de LCR. PVHA que apresentem alguma contraindicação para iniciar ou continuar o tratamento com esse poliênico recebem doses de uma formulação lipídica de anfotericina B, geralmente l-AmB.

As principais reações infusionais causadas pela d-AmB são febre, calafrios, dor e hipotensão, e os eventos adversos mais importantes são tromboflebite, injúria ou insuficiência renal, hipocalcemia, anemia e anafilaxia (PCDT, 2018; BOZBEY, 2019). Há desenvolvimento de anemia por redução da eritropoietina, elevação das transaminases,

aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) e alterações dos níveis de bilirrubinas (SILVA *et al*, 2018).

Devido a nefrotoxicidade e a hipocalemia associada à d-AmB, algumas medidas clínicas são necessárias para minimizar os riscos desses eventos adversos (Quadro 3):

Quadro 3: Etapas para prevenção da depleção de potássio

ETAPA	CONDUTA CLÍNICA
Antes da infusão de d-AmB	Administração de 1.000 mL de solução salina com 19,1 mL de cloreto de potássio (KCl) 10% em 2 a 4 horas
Após da infusão de d-AmB	Oferecer dieta rica em potássio e suplementação de KCl oral 16mEq/dia

Fonte: PCDT, 2018

1.2.3.1 Os poliênicos

Infecções causadas pelo complexo *C. gatti* são menos efetivas aos antifúngicos azólicos que os indivíduos que desenvolvem infecções pelo complexo *C. neoformans*. Agentes antifúngicos são usados na profilaxia e tratamento do complexo *Cryptococcus* spp. Os poliênicos são usados na fase de indução do tratamento, enquanto que o fluconazol é o fármaco de escolha durante toda a terapia farmacológica (SILVA *et al*, 2018).

Os principais mecanismos de ação dos antifúngicos estão descritos no quadro 4.

Quadro 4: Classificação dos agentes antifúngicos.

CLASSE FARMACOLÓGICA	MECANISMO DE AÇÃO	EXEMPLOS
Azólicos	Inibem a via de conversão do lanosterol para C-14-dimetil-lanosterol, impossibilitando a síntese do ergosterol.	Fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol, posaconazol.
Poliênicos	Liga-se a dupla camada lipídica das membranas e forma complexos com o ergosterol.	Anfotericinas B (deoxicolato, lipossomal, complexo lipídico e dispersão coloidal)

Equinocandinas	Inibem a síntese da enzima β -(1,3)-D-glucana e esta condição leva a lise da célula fúngica.	Anidulafungina, micafungina, caspofungina.
----------------	--	--

Fonte: Autoria própria

Dados do IBM Micromedex Reference (2018) mostram que a distribuição, excreção e meia-vida de eliminação dos azólicos são, respectivamente:

1. d-amB: mais de 90% ligada às proteínas plasmáticas; excreção renal de 40%, não dializável e meia vida de eliminação de 15 dias;
2. l-AmB: volume de distribuição de 0,1 – a 0,16 L/Kg; excreção renal acima de 10% e meia vida de eliminação de 4,2 a 6,4 dias;
3. ABLC: volume de distribuição de 131 L/Kg; excreção renal acima de 0,9% e meia vida de eliminação de 7,2 dias.

As formulações lipídicas apresentam caráter de dose cumulativa.

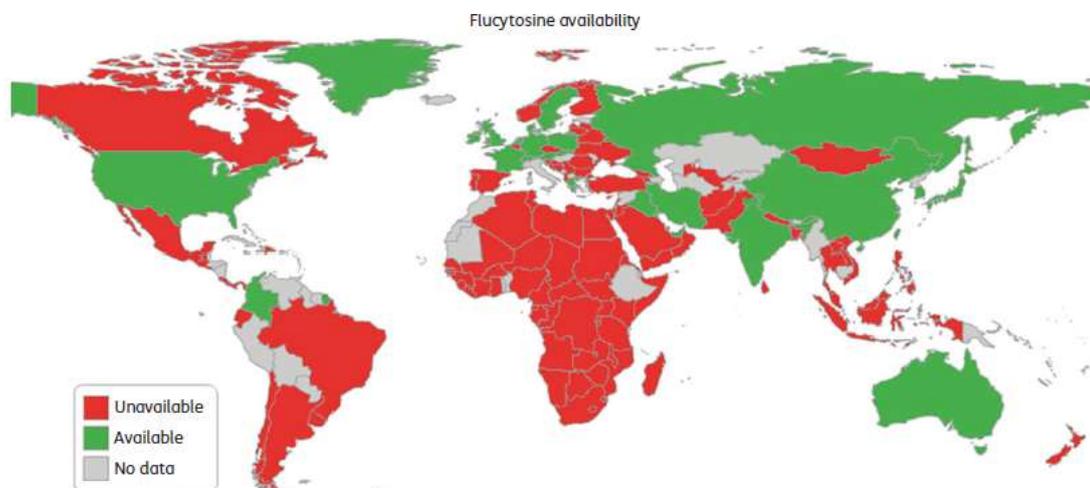
1.2.3.2 A flucitosina (5-FC)

A flucitosina é um análogo fluorado sintético da citosina. Ela foi usada pela primeira vez em 1968 no tratamento da criptococose (LOYSE *et al*, 2013). Ela não está licenciada em pelo menos 89 países e não está autorizada em, no mínimo, 94 países. Aproximadamente três milhões de pessoas não têm acesso à flucitosina para tratamento de MC (KNEALE *et al*, 2016).

Os *guidelines* recomendam tratamento da meningite criptocócica com uma formulação de anfotericina B e 5-FC por pelo menos duas semanas. Este estudo analisou regimes de indução de MC com 1. d-AmB isolada durante quatro semanas; 2. d-AmB e flucitosina (100mg/kg/dia) durante duas semanas; 3. d-AmB e fluconazol (800mg/dia) durante duas semanas. As estimativas de custos para os esquemas foram 1. US\$83.227; 2. US\$75.121 e 3. US\$44.605. O custo de flucitosina era de US\$ 28.000, enquanto que no Reino Unido esse custo era de US\$308, de acordo com a cotação do dólar americano em 2015¹. A flucitosina nos EUA tornou-se monopolizada com um custo de 9000% maior que na Europa (MERRY & BOULWARE, 2016).

¹ Em dezembro de 2015, o dólar americano custava R\$ 3,90. Fonte: Bacen. Banco Central. Dólar Comercial Oficial. Índice diário, 2015. Disponível: <http://www.yahii.com.br/dolardiario15.html>. Acesso em 10/03/2021

Figura 1: Disponibilidade por flucitosina intravenosa e/ou oral por países em 2016.



Tradução: unavailable – indisponível; available – disponível; no data – sem dados
Disponível em: <http://www.gaffi.org/antifungal-drug-maps/>

1.2.3.3 Monitoramento laboratorial

A dosagem de creatinina, ureia, sódio e potássio séricos devem ser realizadas para pré-tratamento, e duas vezes por semana, enquanto o hemograma completo deve ser realizado no pré-tratamento e uma vez por semana durante o tratamento (PCDT, 2018).

Para o manejo da elevação da creatinina em pacientes tratados com d-AmB deve-se aumentar a suplementação e monitoramento diário endovenoso de potássio nos casos de hipocalemia ($K < 3,3$ mmol/L). Nos casos de hipocalemia não corrigida, deve-se dobrar a suplementação oral de magnésio. Em pacientes com valor basal de creatinina dobrada deve-se descontinuar a administração de d-AmB ou aumento da pré-hidratação venosa (PCDT, 2018).

1.3 HIV/aids

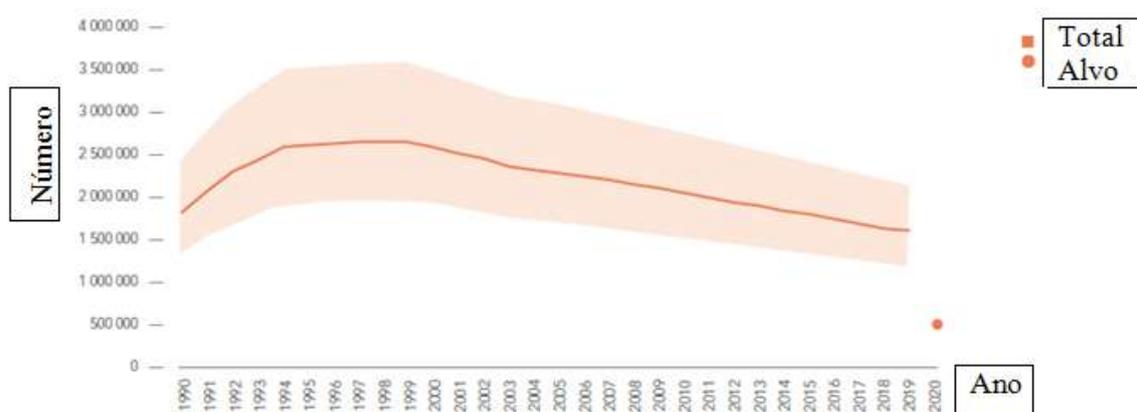
De acordo com dados do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (2019) a aids ainda representa um problema atual de Saúde Pública, devido ao seu caráter pandêmico e da sua transcendência (BRASIL, 2018). Pacientes com MC apresentam, geralmente, contagem de linfócitos T (LT) CD4+ < 100 céls/mm³, e a mortalidade está relacionada ao diagnóstico e tratamento precoces da criptococose (PCDT, 2018).

1.3.1 Epidemiologia do HIV/aids no mundo e no Brasil

Dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS) informam que em 2019 havia 1,7 milhões de casos de HIV, mais que o triplo da meta para 2020 (Figura 2) e, aproximadamente, 690 mil mortes por doenças relacionadas à aids, também valor acima da meta mundial de 500 mil mortes (Figura 3). Embora os valores absolutos de 2019 tenham ultrapassado as metas esperadas, houve um declínio de 23% nas novas infecções por HIV desde 2010 com menor número anual de novas infecções desde 1989. No leste e sudeste da África as reduções da incidência de HIV variaram entre 25 – 38%, no entanto houve aumentos na taxa de incidência no norte da África e Oriente Médio (22%) e na América Latina (21%) (UNAIDS, 2020).

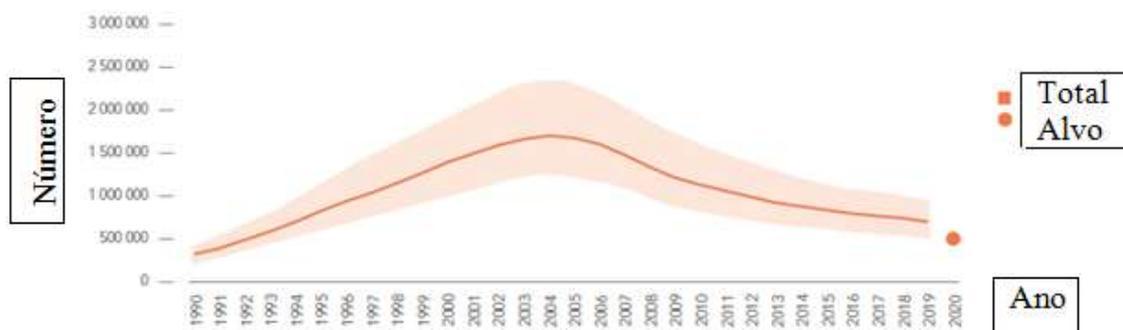
Segundo o Ministério da Saúde (MS) o total de indivíduos infectados pelo HIV na população brasileira é de, aproximadamente, 866 mil pessoas. Dados da UNAIDS registram que em 2010, a incidência de HIV na população brasileira foi de 44 mil indivíduos, e em 2018 foi para 53 mil com aumento de 21%, enquanto na América Latina, no mesmo período, o aumento foi de 7% (UNAIDS, 2020).

Figura 2: Número de novas infecções de HIV no mundo, 1990 – 2019



Fonte: UNAIDS, 2020.

Figura 3: Número de mortes relacionadas à Aids no mundo, 1990 – 2019



Fonte: UNAIDS, 2020.

A incidência de HIV no Brasil em 2019 foi 48 mil pessoas com redução de 4% se comparado com 2015, enquanto o registro de óbitos para o mesmo período foi de 14 mil com redução de 12,5% se comparado a 2015 devido a fatores como a oferta do tratamento antirretroviral (TARV) precoce para todos os doentes (BRASIL, 2019; UNAIDS, 2020).

No Brasil, dados do SINAN de 2018, a região Sudeste apresentou a maior taxa de incidência (45,6% - 136.902), seguida pelas regiões Sul (20,1% - 60.470), Nordeste (18,3% - 55.090), Norte (8,7% - 26.055) e Centro – Oeste (7,3% - 21.979). Os cinco estados com as maiores taxas de detecção são: Rio Grande do Sul (39,3%), Paraná (36,6%), São Paulo (34,8%), Santa Catarina (29,1%) e Distrito Federal (25,8%). O Ceará apresentou taxa de 9,8%. Em 2018, Roraima (40,8 casos/100 mil habitantes) e Amazonas (29,1 casos/ 100 mil habitantes) apresentaram as maiores taxas de incidência (BRASIL, 2019).

1.3.2 *Epidemiologia do HIV/aids no Ceará e em Fortaleza*

Segundo dados da Secretaria Estadual de Saúde (SESA), o Ceará registrou 21.239 casos de aids de 1983 novembro de 2019. No biênio 2018 e 2019 a cidade de Fortaleza notificou 1700 casos de HIV e 724 casos de aids na população adulta e 276 óbitos (CEARÁ, 2019).

1.3.3 Sobrevida de PVHA em uso da TARV

A expectativa de vida é definida como o número esperado de anos adicionais que uma determinada pessoa viverá. Ela é um indicador usado para avaliar as tendências de mortalidade, assim como um substituto para o estado geral de saúde de uma população. Ela é usada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e outras agências de monitoramento para avaliar o desenvolvimento nos cuidados de saúde ao longo do tempo. Para as PVHA, a expectativa de vida é geralmente calculada em idades particulares, após algum evento patológico significativo que varia dependendo de projeções específicas (SAMJI *et al*, 2013; TEERAANANCHAI *et al*, 2016).

Em 2018, por meio dos dados das Tábuas Completas de Mortalidade, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) informou que a expectativa de vida dos brasileiros era de 76,3 anos. Esse indicador muda conforme a projeção de sobrevida, ou seja, sua alteração ocorre de acordo com o ano de nascimento da pessoa e o sexo (IBGE, 2021).

O Brasil disponibiliza tratamento gratuito a todas as PVHA desde 1996, havendo um aumento da expectativa de vida nesta população, desde então. Atualmente o acesso à TARV está disponível para mais de 500 mil de pacientes (LUZ *et al*, 2016; UNAIDS, 2020). As políticas de combate ao HIV/Aids no Brasil são um modelo de reconhecimento mundial e de participação social. Os desfechos das coberturas assistenciais são a redução da morbimortalidade associada à aids e a melhora da qualidade de vida desses indivíduos (BRASIL, 2018; 2019).

Com o advento da HAART a qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV melhorou bastante. Sabe-se que pacientes com carga viral indetectável não transmite o HIV. Os custos com antirretrovirais no Brasil, em 2019, foram de US\$ 676.781.247,00² provenientes de recursos internos públicos (UNAIDS, 2020).

Luz *et al*. (2016) realizaram estudo com bases nos relatórios do Ministério da Saúde do Brasil e verificaram que 598.741 pacientes iniciaram TARV entre os anos de 1997 e 2014. Eles concluíram que os benefícios de sobrevivência chegaram a 9,3 milhões de anos de vida. Em 2014, 42.925 indivíduos iniciaram TARV, sendo observado um

² Em dezembro de 2019, o dólar americano custava R\$ 4,03. Fonte: Bacen. Banco Central. Dólar Comercial Oficial. Índice diário, 2019. Disponível: <http://www.yahii.com.br/dolardiario19.html>. Acesso em 10/03/2021

aumento na expectativa de vida de 27 anos de vida, e 20 anos de benefício de sobrevivência per capita comparado aos que não usam TARV. O benefício de sobrevivência total de 854.208 anos de vida.

1.4 Avaliações Econômicas em Saúde

A segunda década do século XXI é caracterizada pela preocupação com a sustentabilidade de sistemas de saúde, tendo em vista que a qualidade da atenção é determinada pela capacidade de se manter benefícios em saúde ao longo do tempo (RIBEIRO, 2016).

A Lei nº 12.401/2011 instituiu a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que substituiu a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC), cuja função é assessorar o MS na incorporação, alteração ou exclusão de medicamentos, produtos para a saúde e procedimentos no SUS. Esses itens, assim como os programas e protocolos assistenciais, os sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte, são tecnologias em saúde (RIBEIRO, 2016).

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é a aplicação de conhecimentos com objetivo de promover a saúde, prevenir e tratar as doenças e reabilitar as pessoas. Avaliações econômicas são estudos comparativos que analisam, sistematicamente, os valores dos recursos investidos e dos resultados encontrados, cujo objetivo é auxiliar nas tomadas de decisões sobre o uso das verbas na incorporação de tecnologias em saúde no SUS. A ATS é um processo multidisciplinar que engloba dados clínicos, sociais, éticos, econômicos e organizacionais relacionadas ao uso da tecnologia em saúde (BRASIL, 2017).

A CONITEC recomenda ou não uma incorporação de tecnologia em saúde no SUS. Segundo a legislação de incorporação de tecnologias no SUS, o demandante deve apresentar a incorporação de eficácia, segurança, avaliação econômica e do impacto orçamentário (BRASIL, 2017).

Segundo a *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), 38 países elaboram orientações sobre boas práticas em avaliação econômica, de acordo com as especificidades de cada sistema de saúde. O Brasil possui

as suas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica em Saúde desde 2008. A decisão de disponibilizar uma tecnologia no sistema de saúde envolve gestores, profissionais de saúde, fornecedores e usuários por meio de evidências de boa qualidade (SILVA *et al.*, 2016).

A análise de um medicamento pode incluir eficácia, segurança, efetividade, impacto social e outros aspectos. Em alguns países como o Brasil, os estudos econômicos fazem parte da ATS. Essas análises são conduzidas por órgãos públicos, desde 1980, em países como a Austrália, Canadá, Suécia e Reino Unido (BRASIL, 2017).

Diferentemente das exigências científicas para o registro de um medicamento, as evidências exigidas para a incorporação de medicamentos no sistema de saúde ocorrem pela necessidade de que nesse caso a tecnologia deve ser economicamente vantajosa do que as demais analisadas, além dos critérios de eficácia e segurança (BRASIL, 2017).

A utilização de tecnologias mais onerosas é vista como uma das principais causas de elevação dos custos com saúde. Esse achado sugere que as decisões de financiamento e reembolso sejam consideradas muito relevantes (BRASIL, 2014).

A Economia é o estudo que distribui suscetíveis recursos financeiros, dos quais a maioria é escassa, a prováveis necessidades ilimitadas como a que ocorre com a Economia da Saúde nos serviços públicos brasileiro, onde o princípio da universalidade do SUS e a incerteza da incidência, tratamento e recuperação de doenças torna essa área diferente dos demais setores da atividade econômica (LAKHANI, 2014).

Ao realizar estudos em análises econômicas na área da saúde é preciso levar em consideração algumas especificidades que dificultam sua realização, como o fato de não ser ético atribuir valor monetário à saúde. Os benefícios são ignorados por considerar apenas os custos; ou os custos são estudados por se concentrar apenas na vida (LAKHANI, 2014).

Os custos são geralmente mensurados em unidade monetária e são classificados em três categorias, conforme quadro abaixo (VANNI *et al.*, 2009):

Quadro 5: Tipos de custos

CUSTOS	ABRANGÊNCIA	EXEMPLO
Diretos	Referentes aos custos no cuidado da doença e os não relacionados ao ambiente médico-hospitalar, como o valor de todos os recursos e serviços prestados ou consequências monetárias ligadas a ela.	Medicamentos, cuidados médicos, exames e testes de diagnósticos
Indiretos	Incluem perdas e ganhos de produtividade relacionada a uma intervenção	Dias não trabalhados de um funcionário.
Intangíveis	Estão referentes a perda da qualidade de vida em função de uma doença e relacionados aos custos que não podem ser comercializados ou mensurados.	Dor, morte e sofrimento relacionado a uma doença ou tratamento.

Fonte: Adaptado de Vanni *et al.*, 2009 e Brasil, 2014.

Estudo realizado nos Estados Unidos abordou os custos médicos diretos associados a doenças fúngicas, juntamente com uma morbimortalidade subestimada devido ao seu subdiagnóstico. Esses valores foram calculados a partir de créditos de seguros para mais de 50 milhões de funcionários, dependentes, e aposentados, em conjunto com outros 12 milhões inscritos em um banco. As doenças fúngicas associadas à assistência médica direta custaram mais de US\$ 7,2 bilhões em 2017, representando 0,22% das despesas nacionais de saúde. Nesse total, estava incluso 75.055 hospitalizações com gastos de US\$ 4,6 bilhões, e US\$ 2,7 bilhões de 8.993.230 consultas ambulatoriais (BENEDICT *et al*, 2019).

As avaliações econômicas são metodologias lógicas e mais adequadas, na economia da saúde, de avaliar os custos e seus desfechos. As principais análises nesse segmento são: análise custo-minimização, análise custo-efetividade, análise custo-utilidade e análise custo-benefício (LAKHANI, 2014).

Quadro 6: Tipos de Análises Econômicas.

Tipo de Análise	Medida de Custo	Identificação de consequências	Medida de Consequência
Custo - minimização	Unidades Monetárias	Nenhuma	Nenhuma
Custo-efetividade		Único efeito em ambas alternativas, mas em graus diferentes.	Unidades Naturais. Ex.: anos de vida
Custo-benefício		Únicos ou vários efeitos. Não necessariamente os mesmos	Unidades monetárias
Custo-utilidade		Únicos ou vários efeitos. Não necessariamente os mesmos	Unidades de anos de saúde. Ex.: Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e Anos de vida ajustado por uma deficiência (DALY)

Fonte: Lakhani, 2014

Estudo realizado por Ross *et al* (2015) nos EUA utilizaram um modelo de simulação computacional para avaliar o custo-efetividade de três estratégias de antirretroviral de longa duração (LA-ART) comparado a TARV a fim de demonstrar sua utilização em pacientes com má adesão. Em cada estratégia seria rentável com a disposição de pagar US\$ 100 mil por ano de vida ajustado pela qualidade. O custo anual de medicamentos para LA-ART de primeira e segunda linha foi de US\$ 24 mil - US\$ 27 mil e US\$ 26 mil - US\$ 31 mil, respectivamente, contra US\$ 25 mil e US\$ 28 mil para TARV de primeira e segunda linhas, respectivamente. LA-ART aumentou a expectativa de vida em 0,51 – 0,89 anos em pacientes com má adesão. Concluiu-se que a LA-ART poderia melhorar a sobrevivência de pacientes com HIV, especialmente aqueles com baixa adesão a TARV tradicional a um custo anual de US\$ 40 mil - US\$ 70 mil, o LA-ART ofereceria um bom valor para pacientes com várias falhas anteriores. Como opção viável para terapia de primeira ou segunda linha, no entanto, seu custo se aproxima dos atuais

esquemas orais disponíveis.

1.4.1 Custos de tratamento em Infecções Fúngicas Invasivas

As Infecções Fúngicas Invasivas (IFI) são consideradas um problema de saúde pública, devido a sua alta mortalidade, prolongamento da internação e relevante custos nos cuidados de saúde. Geralmente são doenças negligenciadas, subdiagnosticadas que acometem mais de 1,5 milhões de pessoas por ano. Elas têm aumentado rapidamente o número de casos nos últimos anos, principalmente entre imunocomprometidos como em PVHA, neoplasias e doenças hematológicas e naqueles que usam imunossuppressores (BICANIC *et al*, 2015; CORZO-LEÓN *et al*, 2018).

Um estudo multicêntrico realizado no México com 238 casos descreveu o custo econômico associado à terapia com IFIs em quatro hospitais, o impacto de eventos adversos como insuficiência renal aguda (IRA), lesão hepática e permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Desse total, 35% dos pacientes precisaram de cuidados intensivos e os maiores danos foram hepático e renal, com taxa de mortalidade de 23%. A IRA aumentou os custos da terapia antifúngica em 4,3 vezes (CORZO-LEÓN *et al.*, 2018).

Uma coorte retrospectiva de análise de pacientes internados no *Brigham and Women's Hospital*, EUA realizada por Bates *et al.* (2001) com 551 pacientes internados que foram submetidos a terapia com d-AmB para tratamento das micoses sistêmicas foram relacionados ao desenvolvimento de IRA associada ao aumento da mortalidade (38%), tempo de permanência hospitalar (10 dias) e custos (US\$ 44.560).

Em estudo desenvolvido através de um modelo de impacto orçamentário em hospital hipotético com 100 internações anuais de doentes com IFI refratários ou intolerantes a d-AmB os valores de tratamento das IFIs com ABLC foram considerados mais baixos que o tratamento com l-AmB quando associados aos custos com eventos adversos, devido a uma alteração das participações de mercado nos preços dos poliênicos (YANG *et al.* 2014).

Em 2004, aproximadamente 64.480 doentes com IFIs foram internados nos EUA, custando em torno de US\$ 1,89 bilhões³, dentre as terapias tem-se utilizado a

³ Em dezembro de 2004, o dólar americano custava R\$ 2,65. Fonte: Bacen. Banco Central. Dólar Comercial Oficial. Índice diário, 2015. Disponível: <http://www.yahii.com.br/dolardiario04.html>. Acesso em

anfotericina B por longo período (BICANIC *et al*, 2015).

Em uma análise farmacoeconômica realizada nos EUA em 2015 sobre estratégias de tratamento da MC verificou-se que o tratamento mais favorável custo-efetivo é a associação entre l-AmB e 5-FC. O custo total do tratamento foi US\$75.121⁴, comparado ao tratamento de referência d-AmB associado ao fluconazol com valor total de US\$31.197. O custo incremental do tratamento ideal foi US\$43.924, porém forneceu 26,90 anos de vida ganhos com qualidade, enquanto que o tratamento padrão representou 25,62 anos de vida ganhos com qualidade (MERRY & BOULWARE, 2016).

2. JUSTIFICATIVA

A criptococose é uma doença de distribuição, impacto clínico e econômico mundial que afeta predominantemente indivíduos imunocomprometidos, em especial, as PVHA. Por não ser uma doença de notificação compulsória no Brasil não há disponibilidade de dados oficiais sobre a criptococose que forneçam o panorama geral da sua gravidade, seja pelo alto número de casos subdiagnosticados, dos recursos financeiros aplicados ao tratamento da criptococose e de demais infecções fúngicas.

No âmbito do SUS a aquisição de medicamentos e outros insumos, de acordo com as relações desses itens aceitas nas esferas federal, estadual ou municipal, é feita por pregões. As empresas com os menores valores oferecidos são contratadas.

Muitos pacientes que usam d-AmB não apresentam resposta clínica satisfatória e desenvolvem reações adversas como alteração na função renal com aumento dos valores de creatinina. Há indivíduos que complicam muito o quadro clínico a ponto de necessitar de passar por procedimentos de hemodiálise.

Não há estudos realizados no local desta pesquisa sobre uma análise dos custos investidos nos tratamentos dos pacientes internados e qual deles é economicamente viável.

Portanto, este estudo se torna de grande relevância, pois há poucas pesquisas, especialmente em serviços públicos, que demonstrem o impacto da Economia da Saúde e de custos diretos aplicados nos serviços hospitalares a fim de se analisar qual esquema de

10/03/2021

⁴ Em dezembro de 2015, o dólar americano custava R\$ 3,90. Fonte: Bacen. Banco Central. Dólar Comercial Oficial. Índice diário, 2015. Disponível: <http://www.yahii.com.br/dolardiario15.html>. Acesso em 10/03/2021

tratamento é custo - efetivo mais favorável para pacientes com imunossupressão pelo HIV e suas características socioepidemiológicas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Determinar os custos hospitalares de tipo direto e desfechos clínicos em pacientes coinfectados com MC/HIV atendidos durante a fase de indução de MC em um hospital de referência em doenças infecciosas, na cidade de Fortaleza, Ceará, Brasil entre 2014 a 2018.

3.2 Objetivos Específicos

- 1- Estimar os principais desfechos clínicos e custos, de tipo direto dos tratamentos, dos pacientes que foram hospitalizados durante a fase de indução do tratamento de MC/HIV;
- 2- Estabelecer os custos dos regimes de indução entre poliênicos associados ao fluconazol durante hospitalização dos pacientes do estudo;
- 3- Analisar os diferentes regimes farmacológicos desses pacientes são economicamente viáveis;
- 4- Caracterizar a nefrotoxicidade e a sobrevida dos pacientes.

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Estudo retrospectivo, observacional, descritivo, do tipo coorte econômica com avaliação dos indivíduos que foram internados com MC/HIV no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ) no período de 2014 a 2018.

4.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado no HSJ, unidade de saúde da Secretaria de Saúde do Ceará (SESA), situado em na cidade de Fortaleza. O HSJ é referência para o tratamento de doenças infecciosas no Estado do Ceará. Trata-se de um hospital de ensino financiado pelos Ministérios da Saúde e da Educação, vinculado à SESA, aonde se realiza acompanhamento de 80-85% de PVHA do Estado.

O HSJ possui um ambulatório específico, uma emergência, um hospital-dia, 120 leitos de internamento, duas farmácias que atende as unidades de internamento, e uma farmácia ambulatorial, onde está inserida a principal Unidade Dispensadora de Medicamentos (UDM) do Estado, a qual dispensa os antirretrovirais preconizados pelo MS, e demais tratamentos para as infecções oportunistas, exclusivas para PVHA. Além disso, conta com laboratório de microbiologia com capacidade de isolamento e identificação de microrganismos.

4.3 População do Estudo

Pacientes com diagnóstico confirmados de MC e HIV internados no HSJ, no período de 2014 a 2018. MC foi considerada para todo paciente que teve a identificação de *Cryptococcus* spp. através da pesquisa direta no LCR com tinta da china, ou isolamento em cultura do LCR, ou por meio de pesquisa de antígeno do *Cryptococcus* spp. Os dados foram obtidos através da revisão de prontuários. Os pacientes foram selecionados de acordo com os registros laboratoriais e da unidade de vigilância epidemiológica (UVE) do HSJ.

4.4 Critérios de Inclusão

Pacientes de ambos os sexos, acima de 18 anos que foram internados com o diagnóstico da coinfeção MC/HIV e que fizeram uso de poliênicos associados ao fluconazol durante pelo menos 14 dias.

4.5 Critérios de Exclusão

Pacientes que não tiveram os registros médicos localizados ou que não continham informações relativas ao internamento, e pacientes que foram a óbito antes de iniciar o tratamento.

4.6 Definição de Variáveis

- **Dados Sociodemográficos:** sexo, idade, procedência.
- **Dados da coinfeção:** contagem de T CD₄ e carga viral
- **Sinais e Sintomas:** principais sinais e sintomas
- **Laboratoriais:** número de punções lombares, contagem de linfócitos T CD₄, carga viral
- **Econômicas:** Custos dos poliênicos usados na unidade de saúde, fluconazol endovenoso.
- **Tratamento específico da criptococose:** ano de internamento, regimes terapêuticos usados, dose e tempo.
- **Desfechos clínicos:** Óbito, vivo, sobrevida

4.7 Valores monetários utilizados

Os valores dos medicamentos poliênicos e o azólico (fluconazol 2mg/mL – bolsa 100mL) e itens para realização de exames laboratoriais foram fornecidos pelo Setor de Farmácia por meio de notas fiscais advindos de atas de compras.

Os valores relativos a procedimentos de coleta de amostras biológicas, e diárias de internação hospitalar em UTI ou enfermaria, foram fornecidos pelo Setor de Custos do HSJ. A análise de custos foi baseada nas despesas diretas dos procedimentos: tomografia computadorizada de crânio, punção lombar, exames laboratoriais, tratamento farmacológico com antifúngicos, despesas de hospitalização em UTI ou enfermaria. Cada paciente foi classificado de acordo com uma tabela do SUS, num pacote de custos.

4.8 Operacionalização de Variáveis

4.8.1 Tipos de Regimes da Terapia Farmacológica

A divisão dos pacientes em dois grupos não tem caráter comparativo entre os mesmos, e sim, para melhorar a compreensão e discussão de suas características particulares.

Grupo 1: Pacientes tratados com d-AmB (50 mg/dia) + fluconazol (800 a 1.200 mg/dia) por 14 dias.

Grupo 2: Pacientes que iniciam com d-AmB (50 mg/dia) + fluconazol (800 a 1.200 mg/dia) e migram para l-AmB (5 mg/kg/dia) + ou regime com (ABLC 5 mg/kg/dia) + fluconazol (800 a 1.200 mg/dia).

4.8.2 Avaliação de Nefrotoxicidade

A lesão renal aguda foi classificada de acordo com os critérios de AKIN (MEHTA *et al*, 2007). Os critérios de AKIN para Lesão Renal Aguda são definidos da seguinte forma neste estudo:

Estágio 1: Aumento da creatinina sérica (SCr) para $\geq 150\text{-}200\%$ ($\geq 1,5$ a 2 vezes) da linha de base;

Estágio 2: Aumento de SCr para $> 200\text{-}300\%$ (>2 a 3 vezes) da linha de base ou SCr ≥ 4 mg/dL com um aumento agudo de $\geq 0,5$ mg/dL ou início da terapia de substituição renal.

4.9 Análises Estatísticas

Foi realizada análise descritiva do perfil clínico-epidemiológico dos pacientes do estudo apresentadas através de um quadro com variáveis nominais.

A função de sobrevida global foi realizada a Curva de Kaplan Meier. Para a análise bruta de fatores sociodemográficos, epidemiológicos e clínicos associados à

sobrevida de pacientes coinfectados com MC/HIV foi aplicado o Teste Log-Rank, Breslow e Tarone-Ware, a fim de verificar a proporcionalidade entre as curvas de sobrevivência desses indivíduos. Foi considerada uma probabilidade de erro inferior a 5%, com seus respectivos intervalos de confiança.

O modelo semiparamétrico de Cox de riscos proporcionais foi aplicado. Além disso, foi testada a suposição de proporcionalidade dos erros para o diagnóstico do modelo de Cox e a posterior avaliação da proporcionalidade de seus resíduos, por meio do Teste de Schoenfeld.

As análises dos dados foram realizadas com a construção da base de dados no Software STATA (Stata Corp. Versão. 16).

4.10 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HSJ (CAAE: 01626818.40000.5044), segundo a Resolução do CNS 466/2012, que regulamentam a pesquisa em seres humanos assim como o sigilo das informações coletadas.

5. RESULTADOS

5.1 Características epidemiológicas da população do estudo

A tabela 1 mostra que nesta pesquisa 60 pacientes coinfectados MC/HIV foram tratados durante o período do estudo. Houve predomínio do sexo masculino com 81,6% (n=49). A faixa etária entre 35 a 44 anos representaram 69,9% dessas internações hospitalares e que os anos de 2016 e 2017 (20,3% e 25%, respectivamente) foi o biênio que mais teve internações, embora todos os anos analisados tenham apresentado 11 ou mais pacientes.

O HSJ por ser uma instituição pública estadual de referência em doenças infecciosas, ligado à Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. A unidade recebe pacientes de todos os municípios do Ceará. Houve 55% (n=33) das internações de pacientes oriundos da capital e Região Metropolitana de Fortaleza (Tabela 1).

Tabela 1: Características sociodemográficas de pacientes coinfectados com MC/HIV, Hospital São José, Ceará, Brasil, 2014-2018.

Variáveis	n = 60	%
Sexo		
Masculino	49	81,6
Feminino	11	18,3
Faixa etária		
18 a 24	07	11,6
25 a 34	19	31,6
35 a 44	23	38,3
≥ 45	11	18,3
Ano de Internamento		
2014	11	18,3
2015	11	18,3
2016	12	20,3
2017	15	25,0
2018	11	18,3
Reinternamento		
Sim	10	11,4
Não	50	84,2
Procedência		
Fortaleza e região metropolitana	33	55,0
Interior	27	45,0

Fonte: Projeto Avaliação Pacientes com Meningite Tuberculosa e Criptocócica, Hospital São José de Doenças Infecciosas, Ceará, Brasil 2018.

5.2 Manifestações clínicas e achados laboratoriais

Foram observados que 78% (n= 46) das amostras de líquido cefalorraquidiano positivaram na Tinta da China. Do total de 48 amostras coletadas de LCR em 85,4% (n = 41) houve crescimento de *Cryptococcus* spp. O teste de antígeno no LCR foi realizado em 20

amostras, onde 95% foram reagentes.

A punção lombar foi realizada uma vez em 27,1% dos casos, enquanto 15,7% dos pacientes passaram duas vezes pelo procedimento, e 55,7% tiveram três ou mais punções lombares. Apenas um (1,5%) paciente não realizou punção lombar. A tomografia computadorizada de crânio (TCC) foi realizada em 42 pacientes, e as principais alterações observadas foram: hidrocefalia (26,2%), lesões múltiplas (19%) e realce leptomeníngeo (9,5%). TCC sem alterações foram observadas em 31% dos pacientes.

A mediana de linfócitos T CD4+ foi de 44 cel/mm³ (IIQ=18-112) e a mediana de carga viral do HIV foi de 35.319 cópias/uL (IIQ= 1.413-246.155). Quanto ao uso de TARV, 65% dos pacientes já estavam em tratamento, onde o tempo médio de infecção pelo HIV foi de 31,9 meses.

5.3 Antifúngicos utilizados no tratamento de indução da criptococose

Foi verificado que o regime farmacológico na fase intensiva para tratamento da criptococose durava, pela mediana, 23 dias (15-32) de fluconazol endovenoso. O *switch* para l-AmB ou ABCL ocorreu em oito e doze pacientes, respectivamente. Em 33,3% (20/60) dos pacientes, d-AmB foi substituída por formulações lipídicas durante o tratamento de indução. A mediana de tempo para a ocorrência da substituição para as formulações lipídicas de anfotericinas foi de oito dias (IIQ= 4-16).

O tempo total mais prevalente de internação foi de 18 dias (9-29) de tratamento com d-AmB, 6,5 dias (3,5-16) com l-AmB após a utilização de d-AmB e 11 dias (7,5-14) com ABCL após a utilização de d-AmB (Tabela 2).

Tabela 2: Antifúngicos utilizados no tratamento de pacientes coinfectados com MC/HIV, Hospital São José de Doenças Infecciosas, Ceará, Brasil, no período de 2014-2018.

Tempo de uso dos antifúngicos	Mediana (em dias)	IIQ
d-AmB	18	9-29
l-AmB	6,5	3,5-16
ABCL	11	7,5-14
Fluconazol (indução)	23	15-32

IIQ: Intervalo Interquartil.

A tabela 3 mostra que 40 (66,7%) indivíduos receberam o esquema d-AmB + fluconazol e compuseram o grupo 1 e 20 pacientes (33,3%) iniciaram tratamento para

MC/HIV, mas que fizeram *switch* para uma das duas formulações lipídicas (l-AmB e ABLC) e formaram o grupo 2.

Tabela 3: Perfil dos esquemas antifúngicos usados pelos pacientes coinfetados MC/HIV, Hospital São José, Ceará, Brasil, 2014-2018.

Terapia Farmacológica com antifúngicos ^Y	N	%/Dp ^F
d-AmB + fluconazol	40	66,7
d-AmB + fluconazol → l-AmB + fluconazol	8	13,3
d-AmB + fluconazol → ABLC + fluconazol	12	20,0

5.4 Desfecho clínico no internamento

Em relação aos desfechos clínicos durante o internamento verificou-se que 62,9% continuaram o tratamento para as fases seguintes do tratamento, 34,3% evoluíram a óbito. Houve transferência de centro para 1,4% e evasão em 1,4%. A mediana do tempo de internamento foi de 28 dias (IIQ=19-43) para o grupo 1, e 32 dias (IIQ=18-48) para o grupo 2 ($p = 0,59$).

A taxa de óbitos encontrada durante o tratamento teve a maior densidade em 2017 com 1,8/ 2.319 pessoas/dia (Gráfico 1).

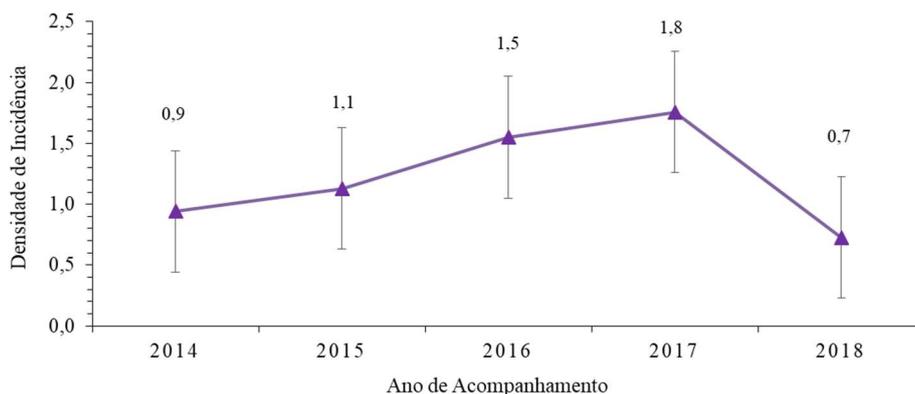


Gráfico 1 - Taxa de incidência de óbitos por coinfecção MC/HIV, Hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, Ceará, Brasil, no período de 2014-2018.

Ao analisar o horizonte temporal, houve maior proporção vivos e mortos entre os pacientes do grupo 1, do que naqueles do grupo 2 (vivos: 81,8% vs 18,2%; óbitos: 39,1% vs. 60,9% - $p = 0,08$), porém sem significância estatística.

5.5 Avaliação da sobrevida

Como o protocolo de tratamento antifúngico na instituição do estudo preconiza a utilização de d-AmB, como poliênico de primeira escolha, aparentemente, foram observados que pacientes com regime farmacológico antifúngico que fizeram uso, exclusivo, de d-AmB + fluconazol tiveram melhor prognóstico de sobrevivência se comparado àqueles que tiveram o tratamento mudado para as formulações lipídicas de anfotericina B (l-AmB ou ABLC), embora as diferenças não tenham sido significativas (Gráfico 2).

Ao avaliarmos a sobrevida dos pacientes coinfectados MC/HIV em 30 dias, observamos que a sobrevida foi semelhante entre os indivíduos do grupo 1 e os do grupo 2 (74% vs. 80%; $p = 0,18$ - Gráfico 2).

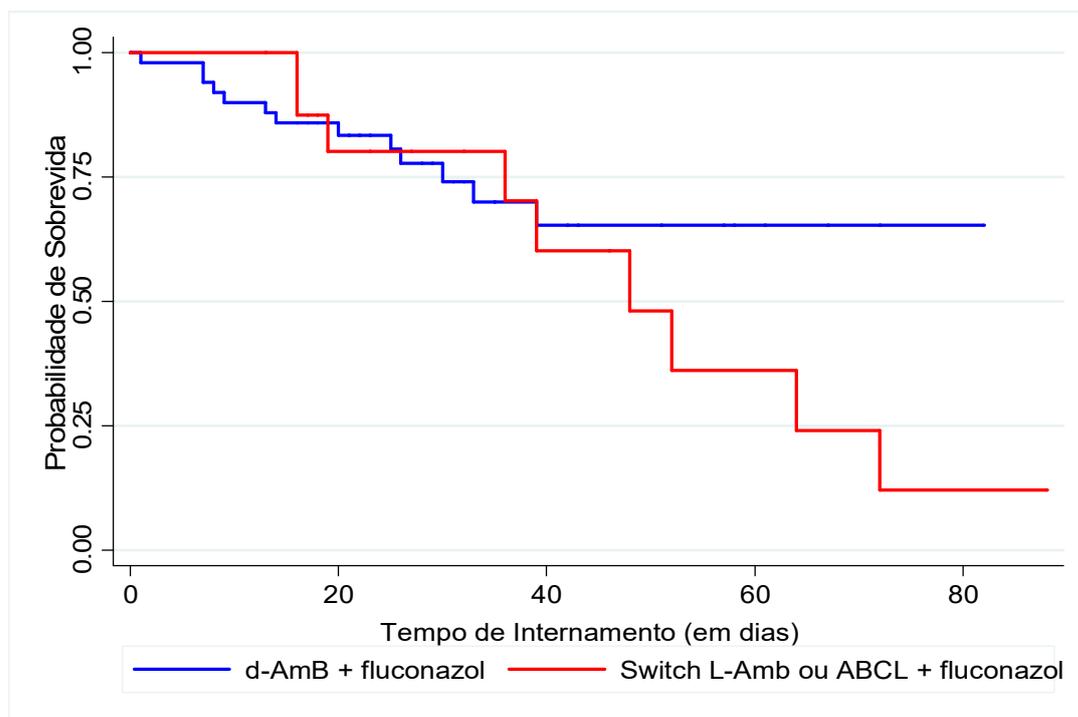


Gráfico 2 - Perfil de Sobrevivência de Pacientes Coinfectados com MC/HIV, Hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2014-2018

5.6 Avaliação da nefrotoxicidade

Foram analisados que os níveis de creatinina têm efeito significativo no risco para óbito na coinfeção MC/HIV, quando ajustados mediante a regressão de Cox. Verificou-se que os pacientes com níveis de creatininas elevadas tiveram 1,5 vezes (52%) mais chance de ir a óbito durante o internamento o que sugere ser um bom parâmetro para avaliar a sobrevivência e o custo - efetividade nessa coorte (Proporcionalidade de Resíduos de Hazard - Gráfico 3)

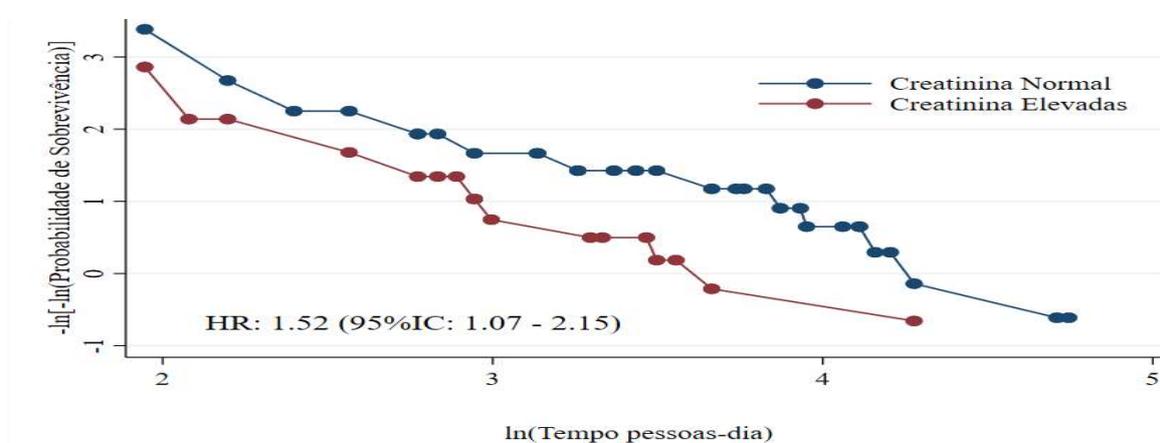


Gráfico 3 - Diagnóstico de Proporcionalidade dos Resíduos, Óbitos por Coinfeção MC/HIV, ajustado segundo Níveis de Creatininas, Hospital São José de Doenças Infeciosas, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2014-2018.

A coleta de creatinina na admissão de internamento hospitalar foi realizada em 53 pacientes cujos valores de referência na instituição estudada são 0,5 – 1,4 mg/dL para o sexo masculino e 0,6 – 1,1 mg/dL para o sexo feminino. Destes 41 pacientes foram internados com creatinina normal e 25 indivíduos (61,0%) seguiram com valores no parâmetro de normalidade, porém 16 doentes (39,0%) inicialmente com padrão normal apresentaram alteração no decorrer do tratamento. Também foi visto que 12 doentes já iniciaram o esquema de tratamento com alguma alteração de creatinina, embora cinco deles (41,67%) tenha evoluído para a normalidade, sete pacientes (58,33%) continuaram com alterações nesse marcador até o desfecho.

Tabela 4: Avaliação da creatinina na admissão de internamento hospitalar e durante o tratamento de indução de MC/HIV, Hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, Ceará, Brasil, no período de 2014-2018.

AVALIAÇÃO DA CREATININA NA ADMISSÃO HOSPITALAR	AVALIAÇÃO DA CREATININA DURANTE INTERNAÇÃO HOSPITALAR		TOTAL
	Normal	Alterada	
Normal	25 (60,98%)	16 (39,02%)	41 (100%)
Alterada	5 (41,67%)	7 (58,33%)	12 (100%)
TOTAL	30 (56,60%)	23 (43,40%)	53 (100%)

Chi² Pearson = 1,4090 Pr = 0,235

Observa-se que, indivíduos que fizeram do grupo 2, em especial do sexo masculino, apresentaram os níveis de creatinina mais alterados, conforme observado nos gráficos 4 e 5.

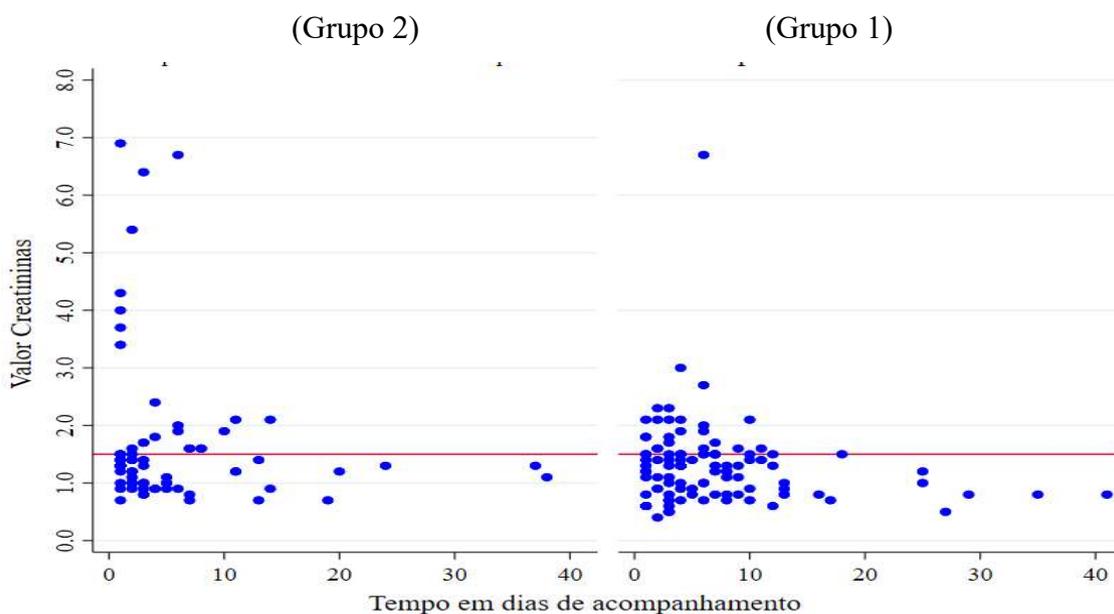


Gráfico 4 - Comportamento clínico para disfunção renal, segundo regime de tratamento pacientes coinfectados por HIV/MC, Hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, Ceará, Brasil, no período de 2014-2018.

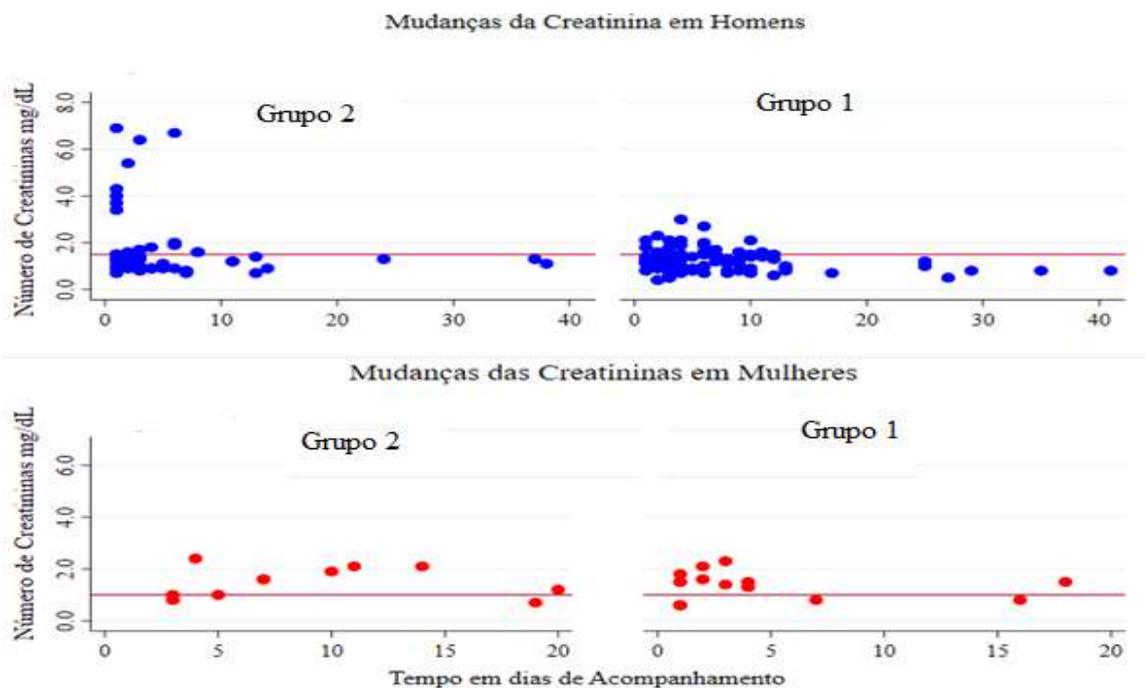


Gráfico 5 - Distribuição de creatininas como marcador de função renal, segundo regime de tratamento e sexo de pacientes coinfetados por MC/HIV, Hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, Ceará, Brasil, no período de 2014-2018.

5.7 Custos dos principais medicamentos e de procedimentos realizados no Hospital São José de Doenças Infecciosas no período de 2014 – 2018

No Quadro 7 verifica-se os valores dos antifúngicos utilizados na instituição para o tratamento das principais IFIs que acometem os pacientes com HIV. Os custos dos procedimentos hospitalares estão descritos no Quadro 8.

O Hospital São José de Doenças Infecciosas possuía inicialmente os antifúngicos endovenosos d-AmB e fluconazol no seu elenco de medicamentos padronizados por meio de pregões, um tipo de processo de compras. Em novembro de 2014 a Secretaria de Saúde do Estado do Ceará inseriu as formulações lipídicas de l-AmB e ABLC para o tratamento das infecções fúngicas em pacientes com HIV. Foi verificado aumento de 42,3% no preço da ABLC e redução de 6,1% no preço de l-AmB entre os anos de 2016 e 2017. O preço entre as duas formulações lipídicas apresentou diferença de 5,3% a mais para l-AmB.

Quadro 7 - Custos de Medicamentos para pacientes com IFIs, Farmácia Hospitalar do Hospital São José, 2014 – 2018.

MEDICAMENTO	2014	2015	2016	2017	2018
Fluconazol 200 mg – bolsa	R\$ 3,45	R\$ 3,45	R\$ 3,46	R\$ 3,46	R\$ 3,46
Anfotericina B desoxicolato 50mg (d-AmB)	R\$ 13,51	R\$ 13,54	R\$ 15,99	R\$ 15,99	R\$ 15,45
Anfotericina B lipossomal 50mg (l-AmB)	R\$1.317,00	R\$1.396,00	R\$ 1.235,00	R\$ 1.160,00	R\$ 1.161,91
Anfotericina B complexo lipídico 100mg (ABLCL)	-	-	R\$ 634,22	R\$ 1.099,00	R\$ 1.099,00

Fonte: Elaboração Própria, Unidade em Moeda Real Brasileiro (BRL – R\$)

Quadro 8 - Custos de procedimentos para pacientes com MC no HSJ, 2014 – 2018.

PROCEDIMENTO	2014	2015	2016	2017	2018
Internação em UTI	R\$ 2.477,15	R\$ 2.640,77	R\$ 2.927,53	R\$ 3.732,00	R\$ 669,01
Internação em Enfermaria	R\$ 785,77	R\$ 881,55	R\$ 918,55	R\$ 946,98	R\$ 929,31
Punção lombar *	-	-	-	R\$ 7,04	R\$ 7,04
TCC	R\$ -	R\$ -	R\$ 251,15	R\$ 268,03	R\$ 255,84
Creatinina	R\$ 6,22	R\$ 6,77	R\$ 6,50	R\$ 6,93	R\$ 6,24
Sódio	R\$ 6,22	R\$ 6,77	R\$ 6,50	R\$ 6,93	R\$ 6,24
Potássio	R\$ 6,22	R\$ 6,77	R\$ 6,50	R\$ 6,93	R\$ 6,24
Magnésio	R\$ 6,38	R\$ 6,38	R\$ 6,38	R\$ 6,38	R\$ 6,38
Hemograma completo	R\$ 12,44	R\$ 13,54	R\$ 13,00	R\$ 10,93	R\$ 12,48

Fonte: Elaborado pelo Setor de Custos do HSJ, Unidade em Moeda Real Brasileiro (BRL – R\$) / * Valor fornecido pela Tabela SUS – Referência de setembro 2018

5.8 Custos do tratamento de indução de pacientes coinfectados MC/HIV

A tabela 5 mostra o investimento realizado durante todo o tratamento com custos diretos realizados pelos pacientes do estudo. É possível analisar que o tratamento antifúngico dos pacientes do grupo 1 custou, em média, R\$ 86.908,30 e os do grupo 2 custou, em média, R\$ 111.401,80.

A sobrevida do grupo 1 foi em média, 118,6 dias; enquanto que os pacientes do grupo 2 foi em média, 74,5 dias. A razão custo-efetividade incremental (ICER) foi de -R\$ 864.596.

Tabela 5: Custos segundo o regime de tratamento de pacientes coinfectados por HIV/MC, Hospital São José, Fortaleza, Ceará, Brasil, no período de 2014-2018.

Variável	Grupo 1 [‡]			Grupo 2 [‡]			Pv
	Total	IC 95%		Total	IC 95%		
		LI	LS		LI	LS	
Custo do tratamento (R\$) [‡]	86.908,30	50.599,50	123.217,20	111.401,80	69.239,70	153.563,90	<0.001
Sobrevida Média (dias) [§]	118,6	79	158,3	74,5	36,7	112,4	<0.001
ICER (R\$)	-864.596						

[‡] Grupo 1= d-AmB + fluconazol; Grupo 2= d-AmB + fluconazol com *switch* para l-AmB + fluconazol ou ABLC + fluconazol;

ICER: Razão custo-efetividade incremental

[‡] Custo total do tratamento, valor em moeda Brasileira em Reais (R\$), Taxa de desconto 3%.

[§] Tempo de Sobrevida média, Limite de 220 dias de vida desde o internamento.

LI: limite inferior; LS: limite superior (em dias)

6. DISCUSSÃO

Esta pesquisa mostrou a prevalência do sexo masculino e da população adulta entre os coinfectados de MC/HIV. Este dado é reforçado através do estudo de Molloy *et al* (2018) realizado na África que mostrou que 52,9% dos participantes eram do sexo masculino e com média de idade de 36 anos. Perdigão (2011) analisou dados de pacientes da mesma instituição estudada, no período de 1985 a 2010 e mostrou que 78,9% (n = 41) dos pacientes coinfectados MC/HIV eram do sexo masculino com maioria dos pacientes (n=14) entre 30 a 39 anos de idade e Ianisk *et al.* (2018) que realizaram um estudo documental num hospital escola no Rio Grande do Sul, no período de 2010 a 2017 e verificaram predomínio da população MC/HIV entre 31 a 50 anos. Esses dados refletem um cenário comum da Saúde Pública entre as PVHA, que a população masculina é vulnerável à infecção pelo HIV e, conseqüentemente, à MC. Atualmente o SUS oferece a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) às populações chaves como homens que fazem sexo com homem (HSH), travestis, profissionais do sexo e mulheres transgênero. A hospitalização da população adulta torna-se um prejuízo para o indivíduo que deve ficar distante de suas atividades laborais, podendo tornar o indivíduo improdutivo por um longo período, além de não levar recursos à Previdência Social.

Ao longo do estudo todos os anos tiveram 11 ou mais pacientes hospitalizados para tratamento da coinfeção MC/HIV. Os pacientes são internados porque desenvolvem a forma grave da doença e apresentam maus parâmetros de CD4 (abaixo de 100

cels/mm³) e alta carga viral (acima de 1000 cópias/mm³). Esses dados são reforçados no estudo de Molloy *et al* (2018). Pacientes em com aids são propensos a adquirirem infecções oportunistas e a desenvolver as formas mais graves dessas doenças. Um dos grandes empecilhos atualmente para barrar o desenvolvimento de coinfeções com o HIV é testar a população com mais frequência e aumentar o acesso das testagens rápidas, tratar precocemente os indivíduos recém diagnosticados a fim de reduzir as infecções oportunistas e otimizar o acesso aos usuários às consultas médicas e exames laboratoriais.

O predomínio do esquema terapêutico d-AmB associado ao fluconazol mostrou que apenas 66,7% (n = 40) conseguiram concluir o tratamento endovenoso de indução com estas drogas e que 43,3% (n=20) necessitaram fazer o *switch* do poliênico para uma de suas formas lipídicas. Nosso estudo é semelhante ao de Ianisk *et al* (2018) que também verificou a prevalência da associação entre anfotericina B e fluconazol que foi o protocolo terapêutico adotado na maioria dos pacientes estudados. A indisponibilidade de 5-FC, medicamento de melhor eficácia para o tratamento da meningite criptocócica, no mercado brasileiro faz com que as juntas médicas devam optar pela escolha do fluconazol como substituto, e a anfotericina B. A situação ainda fica mais delicada quando, a primeira opção para o tratamento é d-AmB como o poliênico de escolha que já é reconhecidamente nefrotóxico além de aumentar a intensidade das reações adversas infusionais.

No estudo descritivo epidemiológico sobre a mortalidade por criptococose realizado no Brasil de 2000 a 2012 por Soares *et al.* (2019) observaram, através do SIM-DATASUS e IBGE que 80,5% (n= 4.634) apresentaram criptococose associada a outro fator de risco, principalmente aids (75%). Os dados desse estudo, ao analisar os fatores de risco da criptococose, reforçam esta pesquisa onde, mesmo em tratamento, 48,3% (n=29) evoluíram a óbito. Observa-se que a criptococose é a principal infecção fúngica invasiva a causar mortalidade entre as PVHA. É preciso que profissionais da saúde alertem as PVHA a respeito de riscos dessa coinfeção e possíveis estratégias para evitar a infecção fúngica invasiva.

Bicanic *et al.* (2015) verificaram numa coorte sobre toxicidade de d-AmB (0,7 mg/kg/dia) em terapias de indução entre pacientes MC/HIV na África e Ásia que dos 368 pacientes, 18% (n = 59) desenvolveram anemia severa. Foram verificados que os níveis de creatinina tiveram aumento significativo quando o valor 0,47 a 0,6 mg/dL em tratamentos durante 14 dias e de 0,32 a 0,46 mg/dL durante sete dias. O uso de d-AmB

faz com que os níveis de creatinina sejam significativamente elevados quando os pacientes fazem uso por 14 ou mais dias. Quando utilizada por uma semana essa alteração não é significativa.

No estudo realizado por Miot *et al.* (2018) na África do Sul em que se utilizou quatro grupos: todos composto por d-AmB associados à flucitocina ou fluconazol, em regime de sete ou quatorze dias. A taxa de mortalidade foi avaliada com duas e dez semanas e com doze e vinte e quatro meses. Foi observado que os indivíduos que fizeram uso de d-AmB + fluconazol por sete dias apresentaram os maiores índices dessa variável (32,4%; 48,6%; 55,6%; 61,1%, respectivamente), enquanto que os que receberam d-AmB + 5-FC por sete dias apresentaram os menores valores (11,6%; 23,9%; 27,5%; 27,5%, respectivamente). Os valores com exames laboratoriais e de punção lombar foram levados em consideração para análise total de custos (Anexo B). Como terapia padrão foi usada d-AmB + fluconazol durante duas semanas. O menor custo foi de d-AmB + fluconazol durante uma semana, embora seja a conduta mais dominada. A orientação mais aconselhada foi com d-AmB + 5-FC por sete dias em que mostrou o melhor custo baseado no menor índice de mortalidade. Com a falta de flucitosina no mercado brasileiro o tempo da fase de indução do tratamento de MC/HIV, em algumas vezes, torna-se superior a 14 dias.

Os dados desse estudo também são reforçados pela coorte de Molloy *et al.* (2018) em que os 721 participantes foram divididos em cinco grupos: 5FC + fluconazol, oral; d-AmB + 5FC, por sete dias; d-AmB + Fluconazol, por sete dias; d-AmB + 5FC, por 14 dias; d-AmB + Fluconazol, por 14 dias. Foi analisada a taxa de mortalidade e foram observadas que os grupos que fizeram uso de d-AmB por duas semanas apresentaram as maiores taxas de mortalidade com duas, quatro e dez semanas. A combinação d-AmB + Flucitosina por sete dias apresentou a melhor opção de efetividade no regime de indução em pacientes coinfectados MC/HIV.

Não foram verificados aumentos significativos nos custos dos poliênicos e do fluconazol, exceto a formulação ABLC com aumento de mais de R\$ 465 entre os anos de 2016 e 2017.

Neste estudo não foram vistas diferenças significativas relacionadas aos custos das duas formulações lipídicas, l-AmB 50 mg ou ABLC 100 mg, embora na análise de custo-minimização o preço/miligrama de ABLC seja mais barato do que o de l-AmB. Embora se deva levar em consideração que no período do estudo a SESA comprava essas

formulações de ambos os fabricantes e que a disponibilidade de acesso ao medicamento na Farmácia dependeria da aquisição dos pelos pelo sistema logístico da instituição que distribuía. A formulação lipídica mais adequada para a utilização em pacientes coinfectados MC/HIV é l-AmB, pois a mesma apresenta melhor penetração em órgãos como cérebro, fígado e baço; enquanto ABLC tem maior concentração nos pulmões. No estudo de Yang *et al.* (2014) foram mostradas algumas diferenças econômicas entre as duas formulações lipídicas de anfotericina B. Os valores foram ajustados para o dólar americano (US\$) de 2011. Os resultados mostraram que l-AmB foi associado a menores custos estimados por paciente, por episódio, que ABLC (US\$14.563⁵ x US\$16.748), embora haja maiores custos com medicamentos do que ABLC (US\$ 4.555 x US\$ 2.453) e menores custos relacionados a efeitos adversos (US\$ 10.008 x US\$ 14.295). Num cenário hipotético de 100 hospitalizações, o aumento nos custos com medicamentos (US\$ 58.842) foi compensado por uma redução nos custos para debelar os efeitos adversos (US\$120.033) que levou em consideração nefrotoxicidade, reações relacionadas à infusão, anafilaxia, hipomagnesemia e hipocalemia.

Como é recomendado pelo laboratório fabricante de ABLC e as instituições hospitalares é preciso realizar o preparo pré-infusional de d-AmB e ABLC com soro fisiológico e algum anti-histamínico ou corticoide o que aumenta os custos finais do tratamento. Esses dados são semelhantes ao estudo de Kuti *et al* (2004) em que verificaram que não havia diferenças entre os preços entre as duas formulações lipídicas de anfotericina B, embora a análise bidirecional de sensibilidade tenha mostrado que o preço do miligrama de l-AmB fosse 135% maior que o preço do miligrama de ABLC, tornando a formulação de ABLC menos cara.

Esta pesquisa apresenta uma limitação, tendo em vista que é um estudo observacional de caráter retrospectivo, pela impossibilidade de realizar análise entre os próprios grupos, pois todos os pacientes do estudo utilizaram em algum momento do período analisado o esquema d-AmB + fluconazol. Verificou-se que 66,7% (n=40) continuaram todo o tratamento no grupo 1. Esses pacientes não apresentaram complicações clínicas, como alteração de creatinina, efeitos adversos importantes ou aumento no escore de gravidade, por isso não migraram para o grupo 2 como ocorreu com 13,3% (n=8) que completou o tratamento com l-AmB + fluconazol ou 20% (n=12)

⁵ Em dezembro de 2011, o dólar americano custava R\$ 1,87. Fonte: Bacen. Banco Central. Dólar Comercial Oficial. Índice diário, 2011. Disponível: <http://www.yahii.com.br/dolardiario11.html>. Acesso em 10/03/2021.

que utilizaram ABLC + fluconazol. Os indivíduos do grupo 2 somaram custos de mais de R\$111,4 mil, pois além da mudança da formulação do poliênico para uma mais cara, alguns indivíduos necessitaram de cuidados em terapia intensiva e 11,86% (n=7) dos doentes passaram por processo de hemodiálise. Os indivíduos do grupo 2 apresentaram uma expectativa de vida bem menor que aqueles do grupo 1 devido às complicações clínicas da doença e da farmacoterapia, por isso apresentaram ICER negativo. No estudo de Cagnoni *et al.* (2000) foi visto em um estudo duplo-cego com 414 pacientes oncológicos, média de idade de 41 anos, os indivíduos que receberam l-AmB (3 mg/kg/dia) e apresentaram infecções por complicações fúngicas, eventos cardiorrespiratórios ou nefrotoxicidade foram menores que aqueles que receberam d-AmB (0,6 mg/kg/dia). O custo médio por tratamento foi maior US\$9.315⁶ versus US\$136, respectivamente. Os custos hospitalares totais também foram maiores naqueles que usaram l-amB (US\$ 48.962), enquanto que (US\$43.183) foram investidos naqueles que receberam d-AmB, contudo os custos hospitalares quando os medicamentos não foram incluídos, foram maiores no grupo que recebeu d-AmB. O estudo concluiu que o risco de nefrotoxicidade foi menor no grupo que receberam lipossomal. O custo total hospitalar por paciente foi significativo em pacientes que desenvolveram nefrotoxicidade e consequentemente l-AmB.

Na maioria das análises de custo-efetividade a tomada de decisões dá-se pela escolha de drogas que otimizem a terapia farmacológica do paciente, reduza o período de hospitalização, evite gastos com outros procedimentos e serviços como cuidados intensivos e sessões de hemodiálise. Essas opções, geralmente, são feitas por drogas mais caras, mas que apresentem melhor efetividade, consequentemente a razão de custo-efetividade incremental aumenta.

Nosso estudo é semelhante ao de Richel *et al* (2018) que são poucos estudos que apresentam informações sobre os custos com internamento por HIV/aids. Observa-se a necessidade de expansão de pesquisas que retratem esta temática, tendo em vista a sobrecarga social e financeira aos serviços de saúde.

⁶ Em dezembro de 1996, o dólar americano custava R\$ 1,04. Fonte: Bacen. Banco Central. Dólar Comercial Oficial. Índice diário, 1996. Disponível: <http://www.yahii.com.br/dolardiario96.html>. Acesso em 10/03/2021.

7. CONCLUSÃO

Os principais órgãos de saúde mundiais confirmam que as doenças fúngicas são um problema global de Saúde Pública. Embora as micoses possam afetar qualquer pessoa, elas representam uma séria ameaça para pessoas que têm sistemas imunodeficiência, como os indivíduos HIV/aids.

A criptococose é a principal infecção fúngica com altos índices de mortalidade em todo o mundo, em especial, a forma meningite criptocócica em pacientes imunodeprimidos como as pessoas que vivem com o vírus HIV/aids. Além da patogenicidade, as maiores taxas de incidências e prevalência se encontram em países em desenvolvimentos, onde há escassez de recursos para investir em diagnósticos e tratamento como a não inclusão de flucitosina em muitos países como o Brasil.

No Brasil há muitos casos de subnotificação porque a criptococose não é uma doença de notificação compulsória. Seus dados vêm dos registros de pacientes em estado de aids, via Sinan. Pela sua alta gravidade e mortalidade essa patologia é um problema de Saúde Pública que deve ser analisado pelos gestores de Políticas Públicas em Saúde e seu protocolo nacional de tratamento analisado tendo em vista as evidências científicas através de artigos e guidelines internacionais.

Foi verificada que a população economicamente ativa, em especial, a população masculina, que verificamos em diversas publicações, estavam hospitalizadas a fim de receber, principalmente, as medicações via endovenosa. Esse afastamento do trabalhador do seu campo, algumas vezes o trabalho informal, acarreta em problemas sociais econômicos e previdenciários.

Os estudos de custos devem mostrar aos gestores a relevância da utilização de uma opção terapêutica, como economicamente viável tendo em vista a qualidade de vida do paciente, a redução de internação hospitalar além de outros gastos diretos ou indiretos.

Nesta coorte houve uma expectativa de vida reduzida por efeito da coinfeção MC/HIV em 48,3% o que mostra que a coinfeção apresenta alta gravidade e letalidade e que é necessário diagnosticar e tratar precocemente ambas as doenças.

É cientificamente baseada em evidências a efetividade da flucitosina no tratamento de indução de meningite criptocócica. Os principais *guidelines*, OMS, americano e europeu, recomendam seu uso, embora também indiquem a utilização de fluconazol na ausência deste fármaco. É necessário melhorias da Assistência

Farmacêutica em todas as esferas do governo e que este fármaco volte a fazer parte da Relação Nacional de Medicamentos do Brasil.

Os custos investidos nos tratamentos das infecções fúngicas invasivas estão mal remanejados na instituição estudada. É necessário reavaliar os protocolos de utilização de medicamentos, a fim de utilizarmos uma formulação lipídica, mais segura e efetiva, do poliênico. Assim podem-se evitar gastos com mais dias de hospitalização, sessões de hemodiálise e risco de mortalidade.

Reforço as recomendações de Giacomazzi *et al* (2016) sobre a estreita colaboração de trabalho que de haver entre a comunidade científica e as agências governamentais a fim de reduzir o fardo das infecções fúngicas complexas, difíceis de diagnosticar e de tratar.

Quanto a escolha de qual poliênico as instituições de saúde devem usar compartilhamos da proposta de Yang *et al* (2014) quando relata que nossos resultados poderiam ser informativos para os tomadores de decisão da saúde na avaliação de diferentes estratégias de tratamento baseadas em anfotericina B e alocação dos recursos limitados disponíveis para o tratamento das IFIs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

RAMOS, D. A.; ALZATE, J.A.; RICO GALLEGO, J.A. *et al.* **Cryptococcal fungemia and probable histoplasmosis in a patient infected with HIV.** Case report. BMC Infectology Disease, v.18, 2018.

BAJAJ, A.; MISHRA, B.; LOOMBA, P.S.; THAKUR, A.; SHARMA, A.; RATHOD, P.G.; DAS, M.; BHASIN, A. **Prevalence of Cryptococcal Meningitis in a Tertiary Care Centre.** Perspectives in Medical Research, v.7, 2019.

BATES, D.W.; SU, L.; YU, D.T.; CHERTOW, G.M.; SEGER, D.L.; GOMES, D.R.J.; DASBACH, E.J.; PLATT, R. **Mortality and Costs of Acute Renal Failure Associated with Amphotericin B Therapy.** Clinical Infectious Diseases. v.32, n.5, 2001.

BATISTA, L; SILVA, M.V. **Criptococose.** In VERONESI. Tratado de Infectologia. 3ed. vol.2. São Paulo: Atheneu, 2005.

BENEDICT, K.; JACKSON, B.R.; TOM CHILLER, T.; BEER, K.D. **Estimation of Direct Healthcare Costs of Fungal Diseases in the United States.** Clinical Infectious Diseases. v.68, n.11, 2019.

BICANIC, T.; BOTTOMLEY, C.; LOYSE, A.; BROUWER, A.E.; MUZOORA, C.; TASEERA, K.; JACKSON, A.; PHULUSA, J.; HOSSEINIPOUR, M.C.; van der HORST, C.; LIMMATHUROTSAKUL, D.; WHITE, N.J.; WILSON, D.; WOOD, R.; MEINTJES, G.; HARRISON, T.S.; JARVIS, J.N. **Toxicity of Amphotericin B Deoxycholate-Based Induction Therapy in Patients with HIV-Associated Cryptococcal Meningitis.** Antimicrob. Agents Chemother., v.59, n.12, 2015.

BOZBEY, I; ULKU GUN, Z; KARAKURT, A. **Parenteral Systemic Antifungal Drugs and their Clinical Drug Informations.** Review Article. Medicine Science International Medical Journal 2019.

BRASIL. Boletim Epidemiológico. **Vigilância em Saúde no Brasil 2003 – 2019: Da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais.** Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. n. especial, 2019.

BRASIL. **Consolidação das Normas sobre os Sistemas e os Subsistemas do Sistema Único de Saúde.** Portaria de Consolidação MS/GM nº 4, de 28 de setembro de 2017. Ministério da Saúde, Brasília, 2017.

BRASIL. **Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde.** Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Brasil. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica.** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Entendendo a**

Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS: como se envolver/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, 2018.

BRASIL. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Ministério da Saúde. 9. ed. Brasília, 2020.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Doenças Fúngicas: Por que as doenças fúngicas são um problema de Saúde Pública?** Fungal Diseases, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncezid/dfwed/PDFs/fungal-factsheet-508c.pdf>. Acesso em 04/02/2021.

CEARÁ. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. Governo do Estado do Ceará. Secretaria da Saúde, SESA, 2019. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/BOLETIM_-AIDS_-2019_29_11_2019.pdf. Acesso em 12/10/2020.

CORZO-LEÓN, D.E.; PERALES-MARTÍNEZ, D.; MARTIN-ONRAETC, A.; RIVERA-MARTÍNEZD, N.; CAMACHO-ORTIZE, Q.A.; VILLANUEVA-LOZANO, H. **Custos monetários e sobrecarga hospitalar associados ao manejo de infecções fúngicas invasivas no México: um estudo multicêntrico.** The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2018.

CAGNONI, P. J; WALSH, T. J; PRENDERGAST, M. M; BODENSTEINER, D; HIEMENZ, S; GREENBERG, R. N; ARNDT, C. A. S; SCHUSTER, M; SEIBEL, N; YELDANDI, V; TONG, K.B. **Pharmacoeconomic Analysis of Liposomal Amphotericin B versus Conventional Amphotericin B in the Empirical Treatment of Persistently Febrile Neutropenic Patients.** Journal of Clinical Oncology, v. 18, n. 12, 2000.

FIRACATIVE, C; LIZARAZO, J; ILLNAIT-ZARAGOZÍ, M.T; CASTAÑEDA, E. **The status of cryptococcosis in Latin America.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, vol. 113, n 7, 2018.

GAFFI. **Global Action Fund for Fungal Infections.** Disponível em <https://www.gaffi.org/>. Acesso em 12/03/2021.

GIACOMAZZI, J; BAETHGEN, L; CARNEIRO,L. C; MILLINGTON, M. A; DENNING, D. W; COLOMBO, A. L; PASQUALOTTO, A. C in association with the LIFE Program. **The burden of serious human fungal infections in Brazil.** Mycoses Diagnosis, Therapy and Prophylaxis of Fungal Diseases, 2016.

IANISKI, L. B; AZEVEDO, M. I; WEIBLEN, C; STIBBE, P. C; TONDOLO, J. S. M; BOTTON, A. S. **Perfil epidemiológico e terapêutico de pacientes com criptococose atendidos em hospital escola de Santa Maria/RS.** Saúde, Santa Maria, n.2, v.44, 2018.

IBGE. **Expectativa de vida dos brasileiros aumenta para 76,3 anos em 2018. Censo 2021.** Disponível em: <https://censo2021.ibge.gov.br/2012-agencia-de-noticias/noticias/26103-expectativa-de-vida-dos-brasileiros-aumenta-para-76-3-anos-em-2018.html>. Acesso em 04. Fev.2021.

KNEALE, M; JENNIFER S. BARTHOLOMEW, J.S; DAVIES, E; DENNING, D.W. **Global access to antifungal therapy and its variable cost.** J Antimicrob Chemother. n.71, 2016.

KUTI, J.L; KOTAPATI, S; WILLIAMS, P, CAPITANO, B, NIGHTINGALE, C.H; NICOLAU, D.P. **Pharmacoeconomic Analysis of Amphotericin B Lipid Complex versus Liposomal Amphotericin B in the Treatment of Fungal Infections.** Pharmacoeconomics, n.22, v.5, 2004.

LAKHANI, R.A. **Economia da Saúde: Conceitos e Métodos de Avaliação.** Artigo de Revisão Bibliográfica. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto, Porto, 2014.

LOYSE, A; DROMER, F; DAY, J; OLIVIER LORTHOLARY, O; HARRISON, T.S. **Flucytosine and cryptococcosis: time to urgently address the worldwide accessibility of a 50-year-old antifungal.** J Antimicrob Chemother 2013.

LUZ, P.M.; GIROUARD, M.P.; GRINSZTEJN, B.; FREEDBERG, K.A.; VELOSO, V.G.; LOSINA, E.; STRUCHINER, C.J.; MACLEAN, R.L.; PARKER, R.A.; PALTIEL, A.D.; WALENSKY, R.P. **Survival Benefits Of Antiretroviral Therapy in Brazil: A Model-Based Analysis.** Journal of the International AIDS Society, n.19, 2016.

MEHTA, R.L.; KELLUM, J.A.; SHAH, S.V.; MOLITORIS, B.A.; RONCO, C.; WARNOCK, D.G.; LEVIN, A. **Acute Kidney Injury Network : report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury.** Critical Care, v. 11, n. 2, 2007.

MERRY, M; BOULWARE, D. R. **Cryptococcal Meningitis Treatment Strategies Affected by the Explosive Cost of Flucytosine in the United States: A Cost-effectiveness Analysis.** Clinical Infectious Diseases. IDSA, Oxford, 2016

MIOT, J; LEONG, T; TAKUVA, S; PARRISH, A; DAWOOD, H. **Cost-effectiveness analysis of Flucytosine as induction therapy in the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected adults in South Africa.** Research Square, 2018.

MOLLOY, S.F; KANYAMA, C; HEYDERMAN, R.S; LOYSE, A; KOUANFACK, C; CHANDA, D; MFINANGA, S; TEMFACK, E; LAKHI, S; LESIKARI, S; CHAN, A.K; STONE, N; KALATA, N; KARUNAHARAN, N; GASKELL, K; PEIRSE, M; ELLIS, J; CHAWINGA, C; LONTSI, S; NDONG, J.-G; BRIGHT, P; LUPIYA, D; CHEN, T; BRADLEY, J; ADAMS, J; VAN DER HORST, C; VAN OOSTERHOUT, J.J; SINI, V; MAPOURE, Y.N; MWABA, P; BICANIC, T; LALLOO, D.G; WANG, D; HOSSEINIPOUR, M.C; LORTHOLARY, O; JAFFAR, S; HARRISON, T.S. **Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa.** The New England Journal of Medicine. 378;11 nejm.org March 15, 2018.

OLIVEIRA, A. S. **Criptococose: padrões de mortalidade no Brasil e morbimortalidade em hospital de referência do Ceará.** Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

PERDIGÃO NETO, L.V. **Aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais da criptococose no estado do Ceará entre os anos de 1985 a 2010, bem como efeitos antirretrovirais inibidores de protease sobre virulência e crescimento de *Cryptococcus neoformans in vitro*.** Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2011.

PERFECT, J.R; DISMUKES, W.E; DROMER, F; GOLDMAN, D.L; GRAYBILL, J.R; HAMILL, R.J; HARRISON, T.S; LARSEN, R.A; LORTHOLARY, O; NGUYEN, M.H; PAPPAS, P.G; POWDERLY, W.G; SINGH, N; SOBEL, J.D; SORRELL, T.C. **Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America.** Guidelines for Management of Cryptococcosis. n.50, 2010.

RAJASINGHAM, R; SMITH R.M; PARK B.J; JARVIS J.N; GOVENDER N.P; CHILLER T.M. **Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis.** Lancet Infect Dis., v.17,n.8, 2017.

RIBEIRO, R.A; NEYELOFF, J.L; ITRIA, A; SANTOS, V.C.C; VIANNA, C.M.M; SILVA, E.N; ELIAS, F.T.S; ROBERTA MOREIRA WICHMANN, R.M; SOUZA, K.M; CRUZ, L.N; SILVA, A.L.F.A. **Diretriz Metodológica para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde no Brasil.** Jornal Brasileiro de Economia em Saúde, v.8, n.3, 2016.

RICHEL, B. O; CASTELO BRANCO, K. J; LIMA, J. S. G. **Gastos Hospitalares no Tratamento de Pessoas que vivem com HIV/aids no Estado do Ceará.** Capítulo V. in MORAIS, S. S. F. *et al*, Temas de economia da saúde IV - Contribuição para a gestão do SUS. Fortaleza: EdUECE, 2018.

ROSS, E. L; WEINSTEIN, M. C; SCHACKMAN, B. R; SAX, P. E; PALTIEL, A. D; WALENSKY, R. P; KENNETH A. FREEDBERG, K. A; LOSINA, E. **The Clinical Role and Cost-Effectiveness of Long-Acting Antiretroviral Therapy.** Clinical Infectious Diseases, n.7, v.60, 2015.

SAMJI, H.; CESCÓN, A.; HOGG, R.S.; MODUR, S.P.; ALTHOFF, K.N.; BUCHACZ, K.; ANN N. BURCHELL, A.N.; COHEN, M.; GEBO, K.A.; GILL, M.J.; JUSTICE, A.; KIRK, G.; KLEIN, M.B.; KORTHUIS, P.T.; MARTIN, J.; NAPRAVNIK, S.; ROURKE, S.B.; STERLING, T.R.; SILVERBERG, M.J.; DEEKS, S.; JACOBSON, L.P.; BOSCH, R.J.; KITAHATA, M.M.; GOEDERT, J.J.; MOORE, R.; GANGE, S.J. **Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada.** PLoS ONE. n. 8, v. 12, 2013.

SATO, R.C; ZOUAIN, D.M. **Modelos de Markov Aplicados a Saúde.** Einstein, v.8, n.3, 2010.

SILVA, E.N; SILVA, M.T; PEREIRA, M.G. **Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde.** Epidemiologia e Serviços em Saúde, Brasília, 2016, v. 25, n. 1.

SILVA, T.S; ZARA, A.L.S.A; SÁ, F.A.S; BARA, M.T.F; ÁVILA, R.I.A; COSTA, C.R; VALADARES, M.C; SANTOS, A.S; FREITAS, V.A.Q; SILVA, M.R.R. **Potencial Efeito Antifúngico da Punicalagina contra o Complexo do *Cryptococcus neoformans*.** Rev Inst Med Trop, São Paulo, n.60, 2018.

SOARES, E. A; LAZERA, M. S; WANKE, B; FERREIRA, M. F; OLIVEIRA, R.V.C; OLIVEIRA, A.G; COUTINHO, Z.F. **Mortality by cryptococcosis in Brazil from 2000 to 2012: A descriptive epidemiological Study.**PLOS Neglected Tropical Diseases, 2019.

SPEC, A; MEJIA-CHEW, C; WILLIAM G. POWDERLY, W.G; CORNELLY, O.A. **EQUAL *Cryptococcus* Score 2018: A European Confederation of Medical Mycology Score Derived From Current Guidelines to Measure *QUALITY* of Clinical Cryptococcosis Management,** 2018.

TEERAANANCHAI, S.; KERR, S.J; AMIN, J.; RUXRUNGTHAM, K.; LAW, M.G. **Life Expectancy of HIV-positive People after Starting Combination Antiretroviral Therapy: a meta-analysis.** British HIV Association. HIV Medicine, 2016.

VALLABHANENI, S.; MODY, R.K.; WALKER, T.; CHILLER, T.; **The Global Burden of Fungal Diseases.** Infect. Dis. Clin. North America. v.30, n.1, 2016.

VANNI, T; LUZ, P.M.; RIBEIRO, R.A.; NOVAES, H.M.D.; POLANCZYK, C.A. **Avaliação Econômica em Saúde: Aplicações em Doenças Infecciosas.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 25, n.12, 2009.

WHO. World Health Organization. **Guidelines for the Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV- infected Adults, Adolescents and Children. Supplement to the 2016 consolidated Guidelines on the use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection March 2018.** Geneva: World Health Organization, 2018.

WOOD, R; MEINTJES, G; HARRISON, T. S; JOSEPH N. JARVIS, J. N. **Toxicity of Amphotericin B Deoxycholate-Based Induction Therapy in Patients with HIV-Associated Cryptococcal Meningitis.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy. n. 12, v.59, 2015.

YANG, H.; CHAUDHARI, P.; ZHOU, Z.Y.; WU, E.Q.; PATEL, C.; HORN, D.L. **Budget impact analysis of liposomal amphotericin B and amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections in the United States.** Applied Health Economics and Health Policy, v.12, n. 1, 2014.

Anexo A

Sinan - Sistema de Informação de Agravos de Notificação
Ficha de notificação/ investigação de aids

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº
FICHA DE NOTIFICAÇÃO/ INVESTIGAÇÃO AIDS (Pacientes com 13 anos ou mais)				
Definição de caso: Para fins de notificação entende-se por caso de aids o indivíduo que se enquadra nas definições adotadas pelo Ministério da Saúde. Os critérios para caracterização de casos de aids estão descritos em publicação específica do Ministério da Saúde (www.aids.gov.br).				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2 - Individual		
	2 Agravado/doença	AIDS	Código (CID10)	3 Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)	
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7 Data do Diagnóstico	
Notificação Individual	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade	11 Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> 1 - Ignorado	12 Gestante	13 Raça/Cor
	14 Escolaridade			
	15 Número do Cartão SUS	16 Nome da mãe		
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito
	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida,...)		Código
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)		24 Geo campo 1
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência	27 CEP
	28 (DDD) Telefone		29 Zona	30 País (se residente fora do Brasil)
	31 Ocupação			
	32 Transmissão vertical			
Antecedentes Epidemiológicos	Provável modo de transmissão			
	33 Sexual		34 Sanguínea	
	35 Data da transfusão/acidente			
	36 UF			
	37 Município onde ocorreu a transfusão/acidente			
	38 Instituição onde ocorreu a transfusão/acidente			
	39 Após investigação realizada conforme algoritmo do PN DST/AIDS, a transfusão/acidente com material biológico foi considerada causa da infecção pelo HIV?			
Dados do Laboratório	40 Evidência laboratorial de infecção pelo HIV			
	Data da coleta			
	Data da coleta			

Critérios de definição de casos de aids	41 Critério Rio de Janeiro/Caracas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Sarcoma de Kaposi (10) <input type="checkbox"/> Caquexia ou perda de peso maior que 10% (2)* <input type="checkbox"/> Tuberculose disseminada/extra-pulmonar/não cavitária (10) <input type="checkbox"/> Astenia maior ou igual a 1 mês (2)* <input type="checkbox"/> Candidose oral ou leucoplasia pilosa (5) <input type="checkbox"/> Dermatite persistente (2) <input type="checkbox"/> Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada (5) <input type="checkbox"/> Anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia (2) <input type="checkbox"/> Herpes zoster em indivíduo menor ou igual a 60 anos (5) <input type="checkbox"/> Tosse persistente ou qualquer pneumonia (2)* <input type="checkbox"/> Disfunção do sistema nervoso central (5) <input type="checkbox"/> Linfadenopatia maior ou igual a 1cm, maior ou igual a 2 sítios extra-inguinais e por tempo maior ou igual a 1 mês (2) <input type="checkbox"/> Diarréia igual ou maior a 1 mês (2) <input type="checkbox"/> Febre maior ou igual a 38°C por tempo maior ou igual a 1 mês (2)* *Excluída a tuberculose como causa
	42 Critério CDC adaptado 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Câncer cervical invasivo <input type="checkbox"/> Leucoencefalopatia multifocal progressiva <input type="checkbox"/> Candidose de esôfago <input type="checkbox"/> Linfoma não Hodgkin e outros linfomas <input type="checkbox"/> Candidose de traquéia, brônquios ou pulmão <input type="checkbox"/> Linfoma primário do cérebro <input type="checkbox"/> Citomegalovirose (exceto fígado, baço ou linfonodos) <input type="checkbox"/> Micobacteriose disseminada exceto tuberculose e hanseníase <input type="checkbox"/> Criptococose extrapulmonar <input type="checkbox"/> Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> <input type="checkbox"/> Criptosporidiose intestinal crônica > 1 mês <input type="checkbox"/> Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite) <input type="checkbox"/> Herpes simples mucocutâneo > 1 mês <input type="checkbox"/> Salmonelose (sepse recorrente não-tifóide) <input type="checkbox"/> Histoplasmose disseminada <input type="checkbox"/> Toxoplasmose cerebral <input type="checkbox"/> Isosporidiose intestinal crônica > 1 mês <input type="checkbox"/> Contagem de linfócitos T CD4+ menor que 350 cel/mm ³
	43 Critério óbito - Declaração de óbito com menção de aids, ou HIV e causa de morte associada à imunodeficiência, sem classificação por outro critério após investigação 1-Sim 2-Não 9-Ignorado <input type="checkbox"/>
Trat.	44 UF 45 Município onde se realiza o tratamento Código (IBGE) 46 Unidade de saúde onde se realiza o tratamento Código
Evolução	47 Evolução do caso <input type="checkbox"/> 48 Data do Óbito 1 - Vivo 2 - Óbito por Aids 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado
Investigador	Nome Função Assinatura

Aids em pacientes com 13 anos ou mais. Sinan NET SVS 08/06/2006

Anexo B

Tabela de preços (MIOT *et al*, 2018)

PARAMETER	VALUE	REFERENCE
Mortality rates	%	(95% CI)
Mortality rates at 2 weeks		
1-week AmBd/5FC	11.6	(5.7-17.5)
1-week AmBd/Flu	32.4	(23.7-41.1)
2-week AmBd/5FC	20.9	(13.4-28.3)
2-week AmBd/Flu (SC)	21.9	(14.3-29.5)
Oral 5FC/Flu	18.2	(13.2-23.3)
Mortality rates at 10 weeks		
1-week AmBd/5FC	23.9	(16.2-32.1)
1-week AmBd/Flu	48.6	(39.4-57.9)
2-week AmBd/5FC	38.3	(29.4-47.2)
2-week AmBd/Flu (SC)	41.2	(32.3-50.4)
Oral 5FC/Flu	35.1	(28.9-41.3)
Mortality rates at 6 months		
1-week AmBd/5FC	27.5	(16.3-44.1)
1-week AmBd/Flu	55.6	(40.4-72.0)
2-week AmBd/5FC	45.9	(31.6-63.1)
2-week AmBd/Flu (SC)	47.2	(32.6-64.5)
Oral 5FC/Flu	36.0	(26.3-47.9)
Mortality rates at 12 months		
1-week AmBd/5FC	27.5	(16.3-44.1)
1-week AmBd/Flu	61.1	(45.8-76.7)
2-week AmBd/5FC	45.9	(31.6-63.1)
2-week AmBd/Flu (SC)	50.0	(35.1-67.1)
Oral 5FC/Flu	44.0	(33.7-55.9)
Mortality rate per annum (year 2 onwards)	0.65%	(0.57-0.72)
Costs		
	US\$	
Amphotericin B Deoxycholate (50mg)	0.63	
Flucytosine (500mg)	34.02	
Hospital cost per day	85.06	(73.41-189.39)
Serum potassium	2.17	
Serum creatinine	2.17	
Serum magnesium	2.17	

Haemoglobin	4.38	Full blood count
4.14		
Blood draw	2.79	
Lumbar puncture		
Diagnostic	60.75	
Therapeutic	46.02	
Blood transfusion	170	
Discount rate	5%	(0%-10%)