

PLANO DE TRABALHO

Projeto HISTO-FACT

1. DADOS CADASTRAIS

PARTICIPE 1: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIENCIAS DA SAUDE DE PORTO ALEGRE - UFCSPA

CNPJ: 92.967.595/0001-77

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245, Centro Histórico Cidade: Porto Alegre

Estado: Rio Grande do Sul

Nome do responsável: Jenifer Saffi

Cargo/função: Reitora

Nome do pesquisador técnico, responsável pela pesquisa na UFCSPA: Alessandro C. Pasqualotto

Cargo/função: Pesquisador Principal do Brasil do estudo HISTO-FACT e coordenador técnico do projeto

PARTICIPE 2: FUNDACAO MEDICA DO RIO GRANDE DO SUL - FundMed

CNPJ: 94.391.901/0001-03

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2350, Bom Fim Cidade: Porto Alegre

Estado: Rio Grande do Sul

Nome do responsável: Ricardo Machado Xavier

Cargo/função: Presidente

**FINANCIADOR: University of Minnesota, via National Institutes of Health - NIH, no ambito do award R01AI195133 / Subaward SUBA00001865-P012786401.*

2. IDENTIFICACAO DO OBJETO

Título do projeto: Ensaio Clínico Randomizado com Desenho Fatorial para Avaliação das Terapias de Indução e Consolidação na Histoplasmosose (HISTO-FACT).

Data de início da execução: 03/09/2025.

Data estimada para término da execução: 31/08/2032.

Descrição do projeto a ser realizado:

O projeto HISTO-FACT consiste em um ensaio clínico randomizado, aberto e com desenho fatorial, voltado a avaliação de estratégias terapêuticas para o tratamento da histoplasmosose moderada a grave em adultos, com ou sem HIV, em 18 centros de pesquisa, sendo 17 no Brasil e 1 nos Estados Unidos. O estudo avaliará, de forma integrada, três eixos principais: (i) terapia de indução com dose única alta de anfotericina B lipossoma (LAmB 10 mg/kg) em comparação com a terapia padrão com LAmB 3 mg/kg diária; (ii) terapia de consolidação com posaconazol oral em comparação com itraconazol oral; e (iii) duração da consolidação por 6 meses em comparação com 12 meses, neste último caso apenas para pessoas com HIV em terapia antirretroviral adequada e com controle clínico apropriado, mediante novo consentimento aos 6 meses. A população planejada e de até 664 participantes adultos hospitalizados com histoplasmosose confirmada ou provável. No Brasil, a UFCSPA atuará como centro coordenador nacional, sob a liderança do Prof. Dr. Alessandro C. Pasqualotto, articulando a rede multicêntrica, o apoio científico, a organização de fluxos operacionais, o acompanhamento das atividades dos centros brasileiros e parte das análises centralizadas

previstas no protocolo. O estudo inclui atividades regulatórias e éticas, triagem, consentimento, inclusão, randomização, administração e dispensação de medicamentos do estudo, seguimento clínico e laboratorial, coleta, armazenamento e transporte de amostras biológicas, realização de análises laboratoriais específicas, monitoramento de segurança, gestão de dados em plataforma REDCap, análises estatísticas e disseminação de resultados.

3. ABRANGÊNCIA

Poderão ser beneficiários do projeto:

3.1 Pacientes adultos com histoplasmose moderada a grave, com ou sem HIV, especialmente os atendidos nos centros brasileiros participantes, que poderão se beneficiar de evidências mais robustas sobre terapias mais seguras, eficazes e viáveis para a indução e consolidação do tratamento;

3.2 Profissionais de saúde, docentes, pesquisadores, alunos de graduação e de pós-graduação da UFCSPA e dos centros participantes, que terão oportunidade de atuar em pesquisa clínica multicêntrica internacional, qualificando-se em boas práticas clínicas, farmacovigilância, logística de amostras, monitoramento e análise de dados;

3.3 A UFCSPA e a rede de centros brasileiros participantes, que ampliarão sua inserção em colaborações internacionais, sua capacidade de execução de ensaios clínicos complexos e sua produção científica em área de elevada relevância para a saúde pública;

3.4 O sistema de saúde e a sociedade, que poderão se beneficiar da geração de conhecimento aplicável a diretrizes assistenciais, especialmente para populações vulneráveis em contextos de alta carga de histoplasmose na América Latina.

4. JUSTIFICATIVA

A histoplasmose moderada a grave permanece associada a elevada morbimortalidade, sobretudo em pessoas com HIV e em outros pacientes imunossuprimidos. Apesar de a anfotericina B lipossomal e o itraconazol constituírem o padrão terapêutico histórico, persistem limitações relevantes relacionadas a toxicidade, interações medicamentosas, necessidade de monitoramento terapêutico e eventos adversos que comprometem adesão, segurança e desfechos clínicos. O protocolo HISTO-FACT foi estruturado para responder a lacunas clinicamente relevantes, comparando estratégias potencialmente menos tóxicas e mais factíveis, sem perda de eficácia, tanto na fase de indução quanto na de consolidação, além de testar se uma duração menor de consolidação pode ser adotada de forma segura em pessoas com HIV selecionadas. O interesse público do projeto é evidente, pois a produção de evidências robustas em população com alta carga de doença pode contribuir para reduzir complicações, reinternações, tempo de internação e custos assistenciais, além de subsidiar atualizações de protocolos e diretrizes nacionais e internacionais. A UFCSPA possui experiência consolidada em doenças infecciosas e micologia clínica, bem como capacidade técnico-científica para coordenação nacional do estudo no Brasil. A FundMed, por sua vez, possui expertise na gestão administrativa, financeira e operacional de projetos multicêntricos complexos, o que assegura suporte adequado a execução do projeto, em consonância com as exigências do financiador. A cooperação com a *University of Minnesota* e com os demais centros participantes fortalece a internacionalização da UFCSPA, a qualificação de recursos humanos e a consolidação de uma rede de pesquisa clínica de alta complexidade.

5. OBJETIVOS GERAL E ESPECIFICOS

5.1 Objetivo geral: realizar, em colaboração internacional, o ensaio clínico HISTO-FACT para avaliar segurança, eficácia e viabilidade de novas estratégias de indução e consolidação no tratamento da histoplasmose moderada a grave.

5.2 Objetivos específicos:

5.2.1 Avaliar a segurança e a eficácia de dose única alta intravenosa de anfotericina B lipossomal (10 mg/kg) em comparação com a terapia padrão de indução com anfotericina B lipossomal 3 mg/kg diária;

5.2.2 Avaliar a segurança e a eficácia do posaconazol oral em comprimidos de liberação prolongada em comparação com o itraconazol oral como terapia de consolidação;

5.2.3 Avaliar, em pessoas com HIV em terapia antirretroviral apropriada e com controle clínico adequado, a segurança e a eficácia de 6 meses de consolidação em comparação com 12 meses;

5.2.6 Produzir evidências científicas, relatórios e publicações derivados do estudo, contribuindo para a qualificação assistencial e científica em histoplasmose.

6. DESCRICAO DAS ATIVIDADES E RESPONSABILIDADES DOS PARTICIPES

6.1 Estruturação regulatória, contratual e operacional do estudo:

Atividade: organização do início do estudo no Brasil, incluindo alinhamento contratual, fluxos administrativos, tramitação ética e regulatória, organização documental, treinamento inicial e padronização dos procedimentos operacionais.

Responsável: Alessandro C. Pasqualotto e equipe coordenadora do estudo no Brasil.

Período: 03/09/2025 a 31/08/2026.

Recursos necessários e participe responsável por sua disponibilização: equipe técnica do projeto; sistema REDCap; documentos regulatórios e de monitoramento; estrutura de treinamento e reuniões remotas/presenciais; apoio do financiador para orientações técnico-científicas.

Resultados esperados com a atividade: centros brasileiros organizados para execução do estudo, fluxos definidos, equipe treinada e documentação essencial estruturada.

6.2 Identificação, inclusão e randomização de participantes:

Atividade: identificação de pacientes elegíveis, obtenção do consentimento, triagem, inclusão no estudo, randomização inicial e registro de dados clínicos e laboratoriais.

Responsável: investigadores principais de cada centro participante, sob coordenação nacional do Prof. Alessandro Pasqualotto; University of Minnesota no acompanhamento técnico-científico do estudo.

Período: 03/09/2025 a 31/08/2031.

Recursos necessários e participe responsável por sua disponibilização: serviços assistenciais dos centros participantes, equipes médicas e de coordenação, material para coleta, sistemas de registro de dados e monitoramento, estrutura hospitalar e ambulatorial local.

Resultados esperados com a atividade: inclusão progressiva de até 664 participantes adultos no estudo, conforme critérios do protocolo.

6.3 Terapia de indução:

Atividade: administração, acompanhamento e registro da terapia de indução, comparando dose única alta de anfotericina B lipossomal com a terapia padrão, com monitoramento clínico, laboratorial e de segurança.

Responsável: equipes assistenciais dos centros, coordenadas cientificamente pela UFCSPA no Brasil; monitoramento global pelo patrocinador/financiador e comitês aplicáveis.

Período: 03/09/2025 a 31/08/2031.

Recursos necessários e participe responsável por sua disponibilização: unidades de internação, equipes medicas e de enfermagem, farmácias dos centros, medicamentos do estudo e exames laboratoriais locais.

Resultados esperados com a atividade: avaliação comparativa dos desfechos de indução, incluindo sobrevida, segurança, eventos adversos graves, anormalidades laboratoriais e necessidade de terapia adicional.

6.4 Terapia de consolidação e duração da consolidação:

Atividade: aquisição, dispensação, seguimento e avaliação da terapia de consolidação com posaconazol ou itraconazol, além de segunda randomização aos 6 meses, quando aplicável, para comparação entre 6 e 12 meses de consolidação.

Responsável: investigadores principais de cada centro participante, sob a coordenação nacional do Prof. Alessandro Pasqualotto; University of Minnesota no acompanhamento técnico-científico do estudo.

Período: 03/09/2025 a 31/08/2032.

Recursos necessários e participe responsável por sua disponibilização: farmácias e ambulatórios dos centros, equipes assistenciais, sistemas de seguimento, monitoramento laboratorial, apoio logístico e registros em banco de dados.

Resultados esperados com a atividade: geração de evidência sobre não inferioridade e segurança da consolidação com posaconazol e da consolidação por 6 meses em subgrupo elegível.

6.5 Coleta, armazenamento, transporte e processamento de amostras:

Atividade: coleta de sangue, urina e outras amostras previstas no protocolo, armazenamento em condições adequadas, transporte com cadeia de frio e encaminhamento para análises centralizadas previstas no estudo.

Responsável: centros participantes para coleta e armazenamento inicial; Prof. Alessandro para coordenação nacional dos fluxos; equipe coordenadora do estudo no Brasil; University of Minnesota para análises centralizadas específicas de níveis de itraconazol, posaconazol e terapia antirretroviral.

Período: 03/09/2025 a 31/08/2032.

Recursos necessários e participe responsável por sua disponibilização: freezers -80 °C, insumos de laboratório, embalagens e logística de transporte, observância de normas IATA e demais autorizações aplicáveis.

Resultados esperados com a atividade: amostras coletadas, rastreáveis e disponibilizadas para as análises previstas, preservando qualidade e integridade do material biológico.

6.6 Análises laboratoriais e gestão de dados:

Atividade: realização de análises clínicas e laboratoriais previstas no protocolo, inclusive testes centralizados definidos pelo estudo, gerenciamento de dados em REDCap, monitoramento da qualidade da base e preparação de análises estatísticas.

Responsável: centros participantes para exames locais; UFCSPA para coordenação científica e parte das análises centralizadas no Brasil; University of Minnesota para análises de farmacocinética/monitoramento terapêutico e bioestatística;

Período: 03/09/2025 a 31/08/2032.

Recursos necessários e partícipe responsável por sua disponibilização: laboratórios locais e centrais, softwares, pessoal técnico, equipe bioestatística, infraestrutura de armazenamento e segurança de dados.

Resultados esperados com a atividade: base de dados qualificada, análises interinas e finais produzidas, e geração de resultados robustos e auditáveis.

6.7 Relatórios, publicações e capacitação:

Atividade: elaboração de relatórios técnico-científicos e financeiros, participação em reuniões do estudo, treinamento continuado da equipe brasileira, redação de artigos e divulgação científica dos resultados.

Responsável: Alessandro C. Pasqualotto, equipe coordenadora da UFCSPA, pesquisadores dos centros e University of Minnesota;

Período: 03/09/2025 a 31/08/2032.

Recursos necessários e partícipe responsável por sua disponibilização: computadores, sistemas de reunião, apoio administrativo, equipe científica, apoio do financiador e dos centros participantes.

Resultados esperados com a atividade: prestação de contas tempestiva, equipe permanentemente qualificada, manuscritos científicos e disseminação dos achados do estudo.

7. RESULTADOS ESPERADOS

Espera-se demonstrar, com base em metodologia robusta e execução multicêntrica, se estratégias alternativas para a indução e consolidação da histoplasiose moderada a grave apresentam desempenho não inferior ou superior ao padrão de cuidado, com potencial redução de toxicidade, simplificação do tratamento e melhora de desfechos clínicos. Espera-se ainda consolidar uma rede brasileira de pesquisa clínica em histoplasiose, ampliar a capacidade institucional da UFCSPA como centro coordenador nacional, consolidar parcerias internacionais essenciais à visibilidade da pesquisa desenvolvida pela UFCSPA, qualificar fluxos de gestão, gerar publicações científicas de alto impacto e subsidiar atualizações de diretrizes assistenciais nacionais e internacionais.

8. DEFINICAO DA INFRAESTRUTURA NECESSARIA

8.1 Estrutura assistencial e de pesquisa dos centros participantes, incluindo unidades de internação, ambulatórios, equipes assistenciais e farmácias aptas a executar as rotinas previstas no protocolo;

8.2 Centro coordenador nacional sediado na UFCSPA, com equipe científica e operacional para articulação da rede brasileira, suporte aos centros e acompanhamento do estudo;

8.3 Estrutura para armazenamento, processamento e encaminhamento de amostras biológicas, incluindo freezers -80 C, insumos de coleta, acondicionamento e transporte em cadeia de frio;

8.4 Laboratórios locais dos centros participantes para os exames clínicos previstos, bem como estrutura laboratorial centralizada no Brasil para os testes sob responsabilidade nacional definidos no protocolo;

8.5 Infraestrutura de tecnologia da informação e gestão de dados, com uso de REDCap, eCRFs, meios seguros de comunicação e armazenamento de documentos essenciais do estudo;

8.6 Apoio logístico e administrativo para reuniões, treinamentos, contratações, pagamentos, aquisições e prestação de contas, sob acompanhamento da FundMed.

9. DEFINICAO DA EQUIPE TECNICA

9.1 - MEMBROS DA UFCSPA / CENTRO COORDENADOR

ID	NOME	CURRICULO LATTES	CPF	CARGO/ FUNÇÃO	FUNCAO NO PROJETO	CARGA HORARI A SEMAN AL DEDICA DA	Val or Mê s	VALO R POR ANO
1	Alessandro C. Pasqualotto	http://lattes.cnpq.br/3099569729964550	781.588.690-68	Pesquisador Principal do Brasil / coordenador técnico	Coordenação científica nacional do estudo, supervisão técnica dos centros brasileiros, interlocução com financiador e liderança acadêmica do projeto	12 horas	US\$ 4.000	*US\$ 48.000 - RPA
2	Daiane Flores Dalla Lana	http://lattes.cnpq.br/2477648307638964	018.437.500-23	Coordenação operacional	Coordenação operacional do centro coordenador, apoio aos centros, organização de fluxos, dados e acompanhamentos do estudo	16 horas	US\$ 2.037	US\$ 24.444 – bolsa de pesquisa
3	Renata de Bastos Ascenso Soares	http://lattes.cnpq.br/2129359947528992	589.616.661-34	Coordenação operacional	Coordenação operacional e monitoramento das rotinas do estudo no centro coordenador	16 horas	US\$ 2.037	US\$ 24.444 bolsa de pesquisa
4	Luana Candice Genz Bazana	http://lattes.cnpq.br/0970172402393759	030.583.090-23	Coordenação operacional	Coordenação operacional do estudo multicêntrico, articulação entre centros, logística, documentação e seguimento	16 horas	US\$ 2.037	US\$ 24.444 bolsa de pesquisa
5	Tarsila	https://lattes.cnpq.br/	082.951.3	Coordenador	Coordenação	16	US\$	US\$

	Vieceli	0199453889468028	39-69	medico do estudo	médica operacional e suporte clínico a execução do protocolo no âmbito do centro coordenador	horas	2.037	24.444 bolsa de pesquisa
6	Analissa Victória Souza Ferraz	http://lattes.cnpq.br/5271651957396862	848.484.302-0	Bolsa de Pesquisa	Organização dos Fluxos do Projeto	16 horas	US\$ 900	10.800 bolsa de pesquisa

Observação: além da equipe do centro coordenador, o estudo conta com 16 centros brasileiros adicionais e 1 centro nos Estados Unidos (University Of Kansas Medical Center), conforme protocolo, todos vinculados a rede multicêntrica do HISTO-FACT, sob coordenação nacional da UFCSPA no Brasil.

A alocação de pessoal, formas de remuneração, bolsas, contratações e eventuais ajustes de equipe serão formalizados de acordo com o orçamento aprovado, a disponibilidade de recursos e os instrumentos internos específicos do projeto.

*Independentemente do valor disponibilizado pelo financiador para o pagamento de pessoal, as bolsas observarão o teto estabelecido na Norma de Concessão de Bolsas de Pesquisa, Ensino, Extensão e Inovação. Eventuais saldos remanescentes poderão ser objeto de renegociação para remanejamento junto ao financiador do projeto, com a devida atualização no Plano de Trabalho.

10. UNIDADE RESPONSÁVEL E COORDENADOR DO ACORDO DE COOPERAÇÃO TÉCNICA

Unidade: Pró-reitora de Pesquisa e Pós-graduação.

Coordenador técnico da pesquisa: Alessandro C. Pasqualotto.

O fiscal do instrumento deverá ser designado pela PROPPG, mediante emissão de portaria específica.

Pela FundMed: Alexandre Lutckmeier, Gerente de Negócios | Pesquisa.

11. ESTIMATIVA ORÇAMENTÁRIA

O Subaward atualmente formalizado para o projeto HISTO-FACT prevê, para o período orçamentário de 03/09/2025 a 31/08/2026, o montante de US\$ 348.689,00, composto por US\$ 322.860,00 de custos diretos e US\$ 25.829,00 de custos indiretos, calculados a taxa limitada pelo patrocinador de 8% sobre os custos diretos. O período estimado de execução do projeto vai de 03/09/2025 a 31/08/2032, com total incrementalmente estimado de US\$ 3.113.978,00, sujeito a futuras liberações e disponibilidade orçamentária do financiador.

No primeiro período orçamentário, os custos diretos contemplam pessoal e coordenação do estudo no Brasil, viagens domésticas e internacionais vinculadas ao projeto, estrutura de dados e armazenamento, taxa por participante incluído, itraconazol e seguro do ensaio. A execução financeira e administrativa no Brasil será realizada com apoio da FundMed, observadas as regras do financiador, o limite de custos indiretos, o plano orçamentário aprovado e os fluxos institucionais aplicáveis.

RUBRICA	VALOR
Pessoal e coordenação no Brasil	US\$ 157.099

Benefício / Encargo	US\$ 9.657
Viagens domésticas	US\$ 10.000
Viagens internacionais	US\$ 8.747
REDCap setup/maintenance	US\$ 300
Armazenamento TDM	US\$ 1.190
Per enrollee fee	US\$ 118.947
Itraconazol	US\$ 7.920
Seguro do ensaio	US\$ 9.000
Custos diretos totais	US\$ 322.860
Custos indiretos (8% MTDC)	US\$ 25.829
Repasso Institucional UFCSPA	US\$ 3.650
Custos Operacionais FundMed	US\$ 22.179
Total do período orçamentário 2025-2026	US\$ 348.689

Informação adicional: o financiamento total incrementalmente estimado para todo o período do projeto e de **US\$ 3.113.978,00**, condicionado a renovações futuras do award.

Cronograma físico resumido:

Etapa/Fase	Meta	Especificação	Unidade	Quantidade	Início	Termino
Etapa 1 - Estruturação regulatória e operacional	Centros brasileiros aptos a iniciar o estudo	Organização documental, fluxos administrativos, treinamento, alinhamento regulatório e ético	Centro/ estrutura organizada	17 centros brasileiros	03/09/2025	31/08/2026
Etapa 2 - Inclusão e randomização inicial	Inclusão de participantes	Triagem, consentimento, randomização inicial e registro em base de dados	Participante incluído	Até 664 participantes	03/09/2025	31/08/2031
Etapa 3 - Execução da terapia de indução	Avaliação do Objetivo 1	Administração e monitoramento da indução com LAmB	Participante acompanhado	Até 664 participantes	03/09/2025	31/08/2031
Etapa 4 - Execução da terapia de consolidação	Avaliação do Objetivo 2	Dispensação, seguimento e avaliação de posaconazol versus itraconazol	Participante acompanhado	Participantes elegíveis randomizados	03/09/2025	31/08/2032
Etapa 5 - Segunda randomização aos 6 meses	Avaliação do Objetivo 3	Nova randomização de participantes elegíveis com HIV para 6 versus 12 meses de consolidação	Participante randomizado	Participantes elegíveis	03/03/2026	31/08/2032
Etapa 6 - Logística e análises de amostras	Amostras processadas e analisadas	Coleta, armazenamento, transporte e análises locais/centralizadas	Amostra	Conforme protocolo	03/09/2025	31/08/2032
Etapa 7 - Gestão de dados e análises	Base qualificada e resultados analíticos	Monitoramento, consolidação de banco, análises interinas e finais	Análise/relatório	Conforme plano estatístico	03/09/2025	31/08/2032
Etapa 8 - Publicações e disseminação	Produtos técnico-científicos	Relatórios, artigos, apresentações e capacitação continuada	Produto	Pelo menos 1 relatório final e manuscritos	01/09/2026	31/08/2032

Assinam:

ALESSANDRO C. PASQUALOTTO
Coordenador Técnico da Pesquisa

RICARDO MACHADO XAVIER
Presidente da FundMed

Testemunha:
HECTOR FOGAÇA ARRUDA