

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ensaio Clínico Randomizado Fatorial da Terapia de Indução e Consolidação da Histoplasmoze (Histo-FACT)

Pesquisador: ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO

Área Temática: Genética Humana:

(Haverá envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro;);
Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 2

CAAE: 88308425.4.1001.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.581.161

Apresentação do Projeto:

Os campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram preenchidos com base no documento "PB Informações Básicas do Projeto".

A histoplasmoze disseminada (HD) é uma infecção fúngica grave e definidora de AIDS, especialmente prevalente nas Américas e no Brasil. O tratamento recomendado com anfotericina B lipossomal (L-AmB), embora custeado no Brasil, frequentemente chega tardiamente aos pacientes com AIDS+HD, que inicialmente recebem formulações menos eficazes e tóxicas (d-AmB), contribuindo para alta mortalidade (>45%). Para otimizar o tratamento, o presente estudo busca avaliar a segurança e a eficácia de uma dose única alta de anfotericina B lipossomal (L-AmB 10 mg/kg) em comparação com a dose diária padrão (3 mg/kg) do mesmo medicamento para terapia de indução, seguida pela comparação entre o esquema de consolidação que avalia a segurança e a eficácia de comprimidos orais de liberação prolongada de posaconazol 300 mg em comparação com cápsulas orais de itraconazol 200 mg, e a terapia de consolidação será comparada em dois períodos, 6 meses de

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605a

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcsa.edu.br

Continuação do Parecer: 7.581.161

terapia de consolidação em comparação com 12 meses. Espera-se que resultados robustos possam ser gerados por este ensaio clínico randomizado fatorial e forneçam evidências clínicas de alta qualidade que permitam otimizar as estratégias de tratamento para a histoplasmose, tanto na fase de indução quanto na fase de consolidação.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos Primários:

O estudo possui três objetivos:

- 1) Avaliar a segurança e eficácia de uma única dose alta intravenosa (LAmB 10mg/kg) em comparação com a dosagem diária da terapia padrão (3mg/kg) do mesmo medicamento para terapia de indução na histoplasmose moderada a grave;
- 2) Avaliar a segurança e a eficácia dos comprimidos orais de liberação retardada de posaconazol 300mg três vezes ao dia por dois dias e depois uma vez ao dia para terapia de consolidação em comparação com cápsulas orais de itraconazol 200 mg da terapia padrão três vezes ao dia por três dias e depois duas vezes ao dia em histoplasmose moderada a grave;
- 3) Avaliar a segurança e a eficácia de 6 meses de terapia de consolidação em comparação com o da terapia padrão 12 meses de terapia de consolidação em pessoas com HIV em terapia antirretroviral apropriada.

Objetivos Secundários:

Os objetivos secundários do estudo visam aprofundar a avaliação da eficácia terapêutica e da segurança clínica dos esquemas propostos, com ênfase na resposta clínica, tolerabilidade e necessidade de intervenções adicionais. Assim, serão analisados:

- Avaliar a necessidade de administração adicional de anfotericina B lipossomal até a 10ª semana de tratamento. Inclui os casos de reintrodução da terapia (rescue therapy), extensão do regime para além do período inicialmente planejado ou reinício do tratamento intravenoso após interrupção (Aims 1 e 2);
- Analisar a frequência de descontinuação do tratamento antifúngico por efeitos adversos ou suspeita de falha terapêutica. A análise será feita separadamente e de forma agregada, aos seis meses (Aim 2) e aos doze meses, apenas no braço padrão de cuidado (Aim 3);
- Avaliar a ocorrência de eventos adversos laboratoriais. Serão mensurados o percentual médio de variação da hemoglobina, função renal e função hepática na 10ª semana (Aim 1),

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605a

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 7.581.161

bem como as anormalidades hepáticas grau 2, 3 e 4 aos 10 semanas (Aims 1 e 2);

- Avaliar a frequência de eventos adversos grau 3 a 5. Acompanhamento será realizado até a 10ª semana (Aim 1), até 6 meses (Aim 2), e entre 6 e 12 meses (Aim 3);
- Avaliar a resposta clínica na 10ª semana. Considerando a resolução de febre e dos sinais e sintomas atribuíveis à histoplasmose, com exceção das manifestações clinicamente esperadas de persistência, como lesões cutâneas e hepatoesplenomegalia (Aims 1 e 2);
- Mensurar a taxa de reinternação hospitalar até o sexto mês. Acompanhamento aplicável aos participantes dos Aims 1 e 2;
- Determinar a duração da hospitalização inicial (Aim 1). Será incluído o registro da duração total da internação. Para participantes que evoluírem a óbito durante a hospitalização, a data do óbito será considerada como o último dia de internação. Uma análise de sensibilidade será conduzida excluindo esses casos. Avaliar a incidência de Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (IRIS) paradoxal. Análise realizada até a 10ª semana de seguimento (Aims 1 e 2);
- Analisar a variação média na concentração do antígeno urinário de Histoplasma capsulatum. Serão consideradas as coletas do Dia 14, 10ª semana e 6º mês (Aims 1 e 2) e do 12º mês (Aim 3), estas últimas restritas a centros com maior recrutamento;
- Avaliar a variação da PCR sanguínea (Polymerase Chain Reaction) para Histoplasma capsulatum. Coletas planejadas para a 2ª semana (Aim 1) e 4ª semana (Aims 1 e 2);
- Mensurar a taxa de perda de seguimento entre o 6º e o 12º mês. Avaliação aplicável exclusivamente ao Aim 3.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Este estudo contém possíveis riscos para os participantes, como reações durante a infusão da medicação, tal qual febre, calafrios e tremores durante a infusão (embora, no estudo de fase II, estas foram de ocorrência semelhante entre os braços do estudo). Efeitos menos frequentes devidos à infusão podem incluir dor torácica, dispneia, rubor, taquicardia, hipotensão e dores musculoesqueléticas. Estes sintomas desaparecem assim que a infusão é interrompida e o risco destes é bem menor quando comparado com outros medicamentos fornecidos no Brasil para a mesma finalidade. Essas reações podem não ocorrer novamente em infusões futuras do medicamento estudado ou se a velocidade da infusão for reduzida para 2h. A L-AmB pode causar essas reações adversas, mas nem todas as pessoas apresentam reações infusionais. Ainda deve-se citar o baixo, mas não nulo, risco de falha no tratamento e também riscos à

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605a

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

privacidade dos participantes devido aos distintos cursos de tratamento. Cabe ao investigador de centro o manejo da individualização durante a internação de pacientes randomizados concomitantemente, em leitos separados evitando o comprometimento do anonimato de tratamento entre pacientes. Ao ser randomizado, todo cuidado será tomado para que estes pacientes não sejam identificados, assegurando-lhes códigos para a garantia de seu sigilo. Por fim, a substância ativa da L-AmB, que é a anfotericina B, pode causar vários efeitos indesejáveis; no entanto, devido à sua composição especial, L-AmB causa reações adversas menos graves e com menor frequência. O possível efeito prolongado seria a piora do funcionamento renal, tendo o participante monitorização frequente de função renal para avaliação periódica de necessidade de tratamento.

Benefícios:

Os benefícios deste estudo justificam os possíveis riscos, pois o participante estará recebendo a medicação em ambos os braços, considerado o tratamento padrão até o momento comprovado, recomendado e já consolidado na literatura [13, 16, 17, 18] para HD; bem como agregar conhecimento para evidência científica da implementação deste medicamento nas diretrizes nacionais de saúde para a redução de tempo/custo de internação e longa exposição do paciente aos efeitos adversos da medicação sob terapia padrão. Além disso, o participante não terá nenhum custo para participar no estudo, e será ressarcido das despesas de deslocamento e refeição.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme o documento Informações Básicas do projeto na PB, trata-se de um estudo clínico internacional e multicêntrico, de desenho fatorial aberto envolvendo participantes hospitalizados com histoplasmoze moderada a grave. O desenho fatorial envolverá braços de tratamento experimental para terapia de indução, terapia de consolidação e duração da terapia de consolidação. O desenvolvimento completo do estudo tem duração de seis anos.

O número de participantes no Brasil é de 514 e nos Estados Unidos da América é de 40. Não propõe dispensa de TCLE e não haverá armazenamento de amostras. Cem pacientes serão oriundos de um estudo em andamento e já aprovado pelo CEP da UFCSPA. O desenho do estudo envolverá braços de tratamento experimental para terapia de indução, terapia de consolidação e duração da terapia de consolidação.

Critérios de inclusão e exclusão definidos.

A data de início da seleção dos participantes é 01/02/2026 e a data final do estudo é

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605a

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 7.581.161

31/10/2031.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados.

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de resposta encaminhada pelo pesquisador responsável ao Parecer Pendente No. 7.555.404, emitido pelo CEP/UFCSPA em 08/05/2025.

Todas as pendências foram atendidas de maneira adequada. Não há óbices éticos.

Solicita-se ao pesquisador responsável o encaminhamento dos relatórios parciais anuais (2025 até 2030) e do relatório final em 2031. O projeto tem cronograma válido até 31/10/2031.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do Relator.

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2548788.pdf	13/05/2025 16:37:01		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	RECURSO_ANEXADO_PEL_O_PESQUISADOR_EM_RESPOSTA_AS_PENDÊNCIAS_ELENCADAS_PEL_O_CEP_PARA_CER_7555404assinado.pdf	13/05/2025 16:13:18	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_3_enV2.pdf	13/05/2025 16:11:55	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_2_enV2.pdf	13/05/2025 16:11:44	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Histofact_1_enV2.pdf	13/05/2025 16:11:32	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605a

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE**



Continuação do Parecer: 7.581.161

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_3_enV2.docx	13/05/2025 16:11:09	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_2_enV2.docx	13/05/2025 16:10:59	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Histofact_1_enV2.docx	13/05/2025 16:10:30	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_3_ptV2.pdf	13/05/2025 16:09:58	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_2_ptV2.pdf	13/05/2025 16:09:48	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Histofact_1_ptV2.pdf	13/05/2025 16:09:36	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_3_ptV2.docx	13/05/2025 16:09:07	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_2_ptV2.docx	13/05/2025 16:08:45	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Histofact_1_ptV2.docx	13/05/2025 16:08:25	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_3_enV2_mark.pdf	13/05/2025 16:02:37	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_2_enV2_mark.pdf	13/05/2025 16:02:26	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Histofact_1_enV2_mark.pdf	13/05/2025 16:02:06	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605a

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE**



Continuação do Parecer: 7.581.161

Ausência	TCLE_Histofact_1_enV2_mark.pdf	13/05/2025 16:02:06	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_3_enV2_mark.docx	13/05/2025 16:01:51	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_2_enV2_mark.docx	13/05/2025 16:01:41	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Histofact_1_enV2_mark.docx	13/05/2025 16:01:30	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_3_ptV2_marcado.pdf	13/05/2025 15:59:01	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_2_ptV2_marcado.pdf	13/05/2025 15:58:49	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Histofact_1_ptV2_marcado.pdf	13/05/2025 15:58:25	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_3_ptV2_marcado.docx	13/05/2025 15:57:57	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_2_ptV2_marcado.docx	13/05/2025 15:57:42	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Histofact_1_ptV2_marcado.docx	13/05/2025 15:57:12	LUANA CANDICE GENZ BAZANA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_v1_30_ABRIL_2025_histo_F ACT.pdf	30/04/2025 23:35:00	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
Outros	encaminhamentoCEP_UFCSPA.pdf	30/04/2025 23:33:38	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
Outros	Bahr_Biosketch_2024March.docx	30/04/2025 22:28:57	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605a

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE**



Continuação do Parecer: 7.581.161

Brochura Pesquisa	HistoFACT110125pt.pdf	30/04/2025 22:24:23	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
Brochura Pesquisa	HistoFACT110125en.pdf	30/04/2025 22:23:57	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_3_enV1.pdf	30/04/2025 22:18:58	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_2_enV1.pdf	30/04/2025 22:18:47	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Histofact_1_enV1.pdf	30/04/2025 22:18:38	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_3_pt.pdf	30/04/2025 22:03:44	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_histofact_2_ptV1.pdf	30/04/2025 22:03:13	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Histofact_1_ptV1.pdf	30/04/2025 22:02:58	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Letter_NIH_signed.pdf	30/04/2025 21:28:08	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
Outros	CommonsStatus.pdf	30/04/2025 21:21:46	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
Orçamento	Tabela Orcamentaria_HISTOFACT_PT.pdf	30/04/2025 20:53:21	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
Cronograma	Cronograma_Histo_FACT_Compactado_Trimestral_PT.pdf	30/04/2025 19:22:52	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
Outros	Bahr_LOS_CDC2024.pdf	30/04/2025 18:39:06	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
Outros	LOS_Perez_PAHO_Pasualotto_BahrFP2.pdf	30/04/2025 18:38:45	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605a

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 7.581.161

Outros	Gilead_donation.pdf	30/04/2025 18:37:10	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
Outros	UFCSPA_TCUD_Relatorios_assinado.pdf	30/04/2025 18:31:40	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_UFCSPA_assinado.pdf	30/04/2025 18:30:39	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_UFCSPA.pdf	30/04/2025 18:29:39	ALESSANDRO COMARÚ PASQUALOTTO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

PORTO ALEGRE, 20 de Maio de 2025

Assinado por:
Karin Viegas
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245, prédio 03, sala 605a

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br