

FERNANDA GURGEL DE OLIVEIRA

Prevalência de antigenemia criptocócica, utilizando o teste de fluxo lateral em sangue periférico de PVHA com doença avançada e sintomas neurológicos: estudo de coorte prospectiva em pronto socorro de hospital terciário em São Paulo, Brasil

**SÃO PAULO
2023**

FERNANDA GURGEL DE OLIVEIRA

Prevalência de antigenemia criptocócica, utilizando o teste de fluxo lateral em sangue periférico de PVHA com doença avançada e sintomas neurológicos: estudo de coorte prospectiva em pronto socorro de hospital terciário em São Paulo, Brasil

Versão Original

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias
Orientador: Prof. Dr. José Ernesto
Vidal Bermúdez

**SÃO PAULO
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Fernanda Gurgel de
Prevalência de antigenemia criptocócica,
utilizando o teste de fluxo lateral em sangue
periférico de PVHA com doença avançada e sintomas
neurológicos : estudo de coorte prospectiva em
pronto socorro de hospital terciário em São Paulo,
Brasil / Fernanda Gurgel de Oliveira. -- São Paulo,
2023.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientador: José Ernesto Vidal Bermúdez.

Descritores: 1.Síndrome de imunodeficiência
adquirida 2.Meningite criptocócica 3.Criptococose
4.Sistema nervoso central (SNC) 5.Diagnóstico
6.Serviços médicos de emergência

USP/FM/DBD-272/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: OLIVEIRA, Fernanda Gurgel

Título: Prevalência de antigenemia criptocócica, utilizando o teste de fluxo lateral em sangue periférico de PVHA com doença avançada e sintomas neurológicos: estudo de coorte prospectiva em pronto socorro de hospital terciário em São Paulo, Brasil

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em
Ciências

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof. Dr: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Dentre tantos caminhos, eu escolhi esse. Não o mais fácil, mas provavelmente o mais recompensador.

E por isso agradeço aos pacientes do SUS, com suas histórias, suas dores e dificuldades, mas seus sorrisos e esperança, minha motivação número um.

Agradeço a todos os profissionais do Instituto de Infectologia Emilio Ribas, minha casa por quase 5 anos, que acolheu como sua uma pequena nordestina com sotaque arrastado.

Agradeço à neuroinfectologia, com suas doenças catastróficas, mas tratáveis, que por vezes deixa nossos pacientes tetraparéticos, afásicos e amauróticos, mas que com um manejo adequado, meses depois, no ambulatório, retornam enxergando, trabalhando e jogando futebol.

Agradeço a quem me apresentou a ela, professor Vidal, um professor por vocação, cujo brilho nos olhos de fascínio por essa área tão desafiadora, contaminou meus próprios olhos e contamina tantas outras pessoas todos os dias, com sua paciência de Jó, sua fala macia com timbre inalterado, mesmo nos momentos de maior estresse, seu sorriso gentil, que aceitou essa empreitada que foi me orientar durante essa pós-graduação.

Agradeço aos colegas médicos que de alguma forma me ajudaram no recrutamento de pacientes, no resgate de dados, numa notificação de caso novo ou por ter dito que ia dar certo em algum momento.

Agradeço aos meus pais por toda a liberdade que sempre me deram e o estímulo para trilhar meus próprios caminhos, e especialmente ao meu pai, por ser o melhor médico do mundo, o melhor professor do mundo, o melhor exemplo do mundo, e a minha grande inspiração para sempre tentar ir um pouquinho mais longe.

Agradeço à minha avó, que seja para plantar um pé de feijão, escrever um livro ou fazer uma pós-graduação, sempre acredita que serei capaz.

Agradeço à USP, pela oportunidade de uma vida.

Agradeço a banca de qualificação, nas pessoas de Dr Augusto, Dr Paulo e Dr Ângelo, pelas excelentes contribuições ao trabalho.

E por último agradeço a Alê Ramos, que mesmo não entendendo sobre o que eu passava as noites escrevendo, ouvia pacientemente minhas lamúrias, pedia pizza e criava o melhor ambiente possível ao meu redor para que isso se tornasse possível.

EPIGRAFE

“Tenho duas armas para lutar contra o desespero, a tristeza e até a morte: o riso a cavalo e o galope do sonho. É com isso que enfrento essa dura e fascinante tarefa de viver.”

(Suassuna)

RESUMO

Oliveira FG. Prevalência de antigenemia criptocócica, utilizando o teste de fluxo lateral em sangue periférico de PVHA com doença avançada e sintomas neurológicos: estudo de coorte prospectiva em pronto socorro de hospital terciário em São Paulo, Brasil [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: O diagnóstico oportuno é fundamental no manejo da criptococose do sistema nervoso central (SNC) em pessoas que vivem com HIV/AIDS (PVHA). O objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência da antigenemia criptocócica e da criptococose do SNC em PVHA e imunossupressão avançada que apresentaram sintomas neurológicos, utilizando o teste de fluxo lateral (LFA) em sangue periférico, realizado à beira-leito, sem a utilização de estrutura laboratorial, no pronto socorro (PS) de um serviço de referência em doenças infectocontagiosas em São Paulo, Brasil, além de descrever as principais características dessa população e propor um algoritmo de manejo inicial para esse perfil de pacientes. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo realizado no PS do Instituto de Infectologia Emilio Ribas (IIER), entre janeiro e setembro de 2020. Todos os pacientes incluídos foram submetidos ao LFA em sangue periférico, e aqueles com resultado positivo, foram submetidos à punção lombar para coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR) e realização do LFA nesse material. O manejo diagnóstico e terapêutico dos casos incluídos seguiu as rotinas institucionais. **Resultados:** Durante o período do estudo, 497 PVHA foram admitidas no PS do IIER, dos quais 74 (14,9%) foram incluídos. A idade mediana (IIQ) foi de 40 (30-48) anos com predomínio do sexo masculino (62%). As medianas (IIQ) da contagem de linfócitos T CD4 e da carga viral do HIV foram 43 (20-130) células/ml e 36.401 (457-288055) cópias/ml, respectivamente. Todos os casos incluídos tinham diagnóstico prévio de infecção pelo HIV. O tempo entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar teve uma mediana (IIQ) de 15 (6-39) dias. As principais manifestações neurológicas foram cefaleia (41/74, 55,4%), alteração da consciência (35/74, 47,3%) e déficit motor focal (31/74, 41,9%). A criptococose foi a causa mais frequente de meningoencefalite (11/15, 73,3%). Cinco (39%) de 13 pacientes com criptococose do SNC tiveram coinfeções neurológicas. As prevalências de LFA positivo no sangue periférico (19/74) e de criptococose do SNC (13/74) foram de 25,7%; IC 95%, 15,5 a 40,1% e 17,6%; IC 95%, 9,4 a 30,0%, respectivamente. Entre os seis (8,1%) pacientes com LFA positivo no sangue periférico mas negativo no LCR, quatro (5,4%) apresentaram antigenemia criptocócica assintomática isolada, um (1,3%) foi classificado como antigenemia criptocócica sintomática e um (1,3%) apresentou criptococemia. A mortalidade intra-hospitalar global foi de 20,3% (15/74), e não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com LFA positivo e negativo em sangue periférico. **Conclusão:** As prevalências de antigenemia criptocócica e de criptococose do SNC, utilizando LFA no sangue periférico, foram elevadas. A criptococose foi a causa mais frequente de meningoencefalite e apresentou elevada mortalidade intrahospitalar. Finalmente, propomos um algoritmo de manejo no PS para PVHA com sintomas neurológicos.

Palavras-chave: Síndrome de imunodeficiência adquirida. Meningite criptocócica. Criptococose. Sistema nervoso central. Diagnóstico. Serviços médicos de emergência.

ABSTRACT

Oliveira FG. Prevalence of cryptococcal antigenemia using lateral flow assay in peripheral blood of PLWHA with advanced disease and neurological symptoms: prospective cohort study in emergency department of tertiary hospital in São Paulo, Brazil [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Introduction: Timely diagnosis is crucial in the management of central nervous system (CNS) cryptococcal infection in people living with HIV/AIDS (PLWHA). The aim of this study was to evaluate the prevalence of cryptococcal antigenemia and CNS cryptococcosis in PLWHA with advanced immunosuppression presenting neurological symptoms, using point-of-care lateral flow assay (LFA) on peripheral blood without the need for laboratory facilities in the emergency department (ED) of a referral center for infectious diseases in São Paulo, Brazil. Additionally, we aimed to describe the main characteristics of this population and propose an initial management algorithm for this patient profile. **Methods:** A prospective cohort study was conducted in the ED of the Emilio Ribas Institute of Infectious Diseases (IIER) between January and September 2020. All included patients underwent LFA testing on peripheral blood, and those with positive results underwent lumbar puncture for cerebrospinal fluid (CSF) collection and LFA testing on CSF. Diagnostic and therapeutic management of the included cases followed institutional protocols. **Results:** During the study period, 497 PLWHA were admitted to the IIER ED, of whom 74 (14.9%) were included. The median age (IQR) was 40 (30-48) years, with a predominance of males (62%). The median (IQR) CD4 T-cell count and HIV viral load were 43 (20-130) cells/mL and 36,401 (457-288,055) copies/mL, respectively. All included cases had a prior diagnosis of HIV infection. The median (IQR) time between symptom onset and hospital admission was 15 (6-39) days. The main neurological manifestations were headache (41/74, 55.4%), altered consciousness (35/74, 47.3%), and focal motor deficit (31/74, 41.9%). Cryptococcosis was the most frequent cause of meningoencephalitis (11/15, 73.3%). Five (39%) out of 13 patients with cryptococcal CNS infection had neurological coinfections. The prevalence of positive LFA in peripheral blood (19/74) and CNS cryptococcosis (13/74) were 25.7% (95% CI, 15.5 to 40.1%) and 17.6% (95% CI, 9.4 to 30.0%), respectively. Among the six (8.1%) patients with positive LFA in peripheral blood but negative CSF, four (5.4%) had isolated asymptomatic cryptococcal antigenemia, one (1.3%) was classified as symptomatic cryptococcal antigenemia, and one (1.3%) had cryptococemia. The overall in-hospital mortality rate was 20.3% (15/74), and there was no statistically significant difference between patients with positive and negative LFA in peripheral blood. **Conclusion:** The prevalence of cryptococcal antigenemia and CNS cryptococcosis, using LFA on peripheral blood, was high. Cryptococcosis was the most frequent cause of meningoencephalitis and had a high in-hospital mortality rate. Finally, we propose an ED management algorithm for PLWHA with neurological symptoms.

Keywords: Acquired immunodeficiency syndrome. Meningitis, cryptococcal. Cryptococcosis. Central nervous system. Diagnosis. Emergency medical services.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Descrição do procedimento de uso do ensaio imunocromatográfico de fluxo lateral para detecção de antígeno criptocócico, conforme bula do fabricante 42
- Figura 2 – Fluxograma de PVHA com doença avançada e manifestações neurológicas, admitidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas que foram elegíveis para a realização do ensaio de fluxo lateral para detecção do antígeno criptocócico em sangue periférico, agrupados conforme resultados obtidos..... 46
- Figura 3 – Algoritmo de manejo no pronto socorro para pessoas vivendo com HIV/AIDS com doença avançada e sintomas neurológicos..... 62

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Principais dados demográficos e laboratoriais na admissão de pessoas vivendo com HIV/AIDS com doença avançada e manifestações neurológicas, que realizaram teste de fluxo lateral em sangue periférico, atendidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas... 47
- Tabela 2 – Principais características das 19 pessoas vivendo com HIV/AIDS com doença avançada e manifestações neurológicas que apresentaram teste de fluxo lateral positivo no líquido cefalorraquidiano, atendidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas..... 50
- Tabela 3 – Principais manifestações neurológicas na admissão de pessoas vivendo com HIV/AIDS com doença avançada e que realizaram teste de fluxo lateral em sangue periférico, atendidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas..... 53
- Tabela 4 – Principais diagnóstico sindrômicos neurológicos apresentados na admissão por pessoas vivendo com HIV/AIDS e doença avançada e manifestações neurológicas, que realizaram teste de fluxo lateral em sangue periférico, atendidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas..... 53
- Tabela 5 – Principais diagnósticos infecciosos neurológicos apresentados por pessoas vivendo com HIV/AIDS e doença avançada e manifestações neurológicas, que realizaram teste de fluxo lateral em sangue periférico, atendidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas..... 54
- Tabela 6 – Diagnósticos neurológicos sindrômicos e seus correspondentes agentes etiológicos firmados durante o internamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS, doença avançada e manifestações neurológicas, atendidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas..... 55
- Tabela 7 – Principais diagnóstico sindrômicos neurológicos referidos na admissão por pessoas vivendo com HIV/AIDS e doença avançada que apresentaram teste de fluxo lateral positivo no líquido cefalorraquidiano, atendidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas..... 56

Tabela 8 –	Coinfecções neurológicas durante o internamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS com doença avançada e manifestações neurológicas, que realizaram teste de fluxo lateral em sangue periférico, atendidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas.....	57
Tabela 9 –	Diagnósticos neurológicos de pessoas vivendo com HIV/AIDS com doença avançada e manifestações neurológicas, que realizaram teste de fluxo lateral em sangue periférico, atendidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas, que apresentaram critérios de Síndrome de Reconstituição Imune Inflamatória.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CMV	Citomegalovírus
LFA CrAg	Antígeno criptocócico usando teste de fluxo lateral
EBV	Epstein Barr Virus
HAND	HIV-associated neurocognitive disorders
HSV	Herpes simplex vírus
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IIER	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LEMP	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
LPSNC	Linfoma primário de sistema nervoso central
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para infecção pelo HIV
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
RM	Ressonância magnética
SINAN	Sistema de informação de agravos de notificação
SIRI	Síndrome inflamatória de reconstituição imune
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV
SNC	Sistema Nervoso Central
TARV	Terapia antirretroviral
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TRM-TB	Teste rápido molecular para detecção do DNA do <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
VZV	<i>Varicela Zoster Virus</i>

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

1. INTRODUÇÃO	16
1.1. Uma epidemia sem controle	17
1.2. Impacto das doenças neurológicas oportunistas	17
1.2.1. Panorama mundial	17
1.2.2. América Latina e Brasil	18
1.3. Abordagem diagnóstica das principais doenças neurológicas oportunistas	19
1.3.1. Abordagem sindrômica	19
1.3.2. Neuroepidemiologia local	19
1.3.3. Grau de imunossupressão	20
1.4. Coinfecções neurológicas	20
1.5. Impacto da TARV e SIRI	21
1.6. Meningite criptocócica em PVHA	22
1.6.1. Epidemiologia	22
1.6.2. Manifestações clínicas	22
1.6.3. Diagnóstico laboratorial	23
1.6.3.1. Teste de fluxo lateral (LFA – CrAg)	23
1.6.3.1.1. Princípio do teste	23
1.6.3.1.2. Amostras clínicas que podem ser utilizadas	24
1.6.3.1.3. Performance (sensibilidade, especificidade, VPP, VPN)	24
1.6.3.1.4. LFA CrAg na triagem de antigenemia criptocócica em PVHA e doença avançada	25
1.6.3.2. Antigenemia criptocócica sintomática	25
1.6.3.3. Prevalência da antigenemia criptocócica no Brasil	26
1.6.4. Manejo da meningite criptocócica em PVHA	26

1.6.4.1.	Terapia antifúngica combinada	26
1.6.4.2.	Controle da hipertensão intracraniana	27
1.6.4.3.	Prevenção e manejo das toxicidades	28
1.6.5.	Pronto socorro como primeiro local de diagnóstico da meningite criptocócica em PVHA	28
1.6.6.	Necessidade de um algoritmo diagnóstico para meningite criptocócica em PVHA	29
2.	JUSTIFICATIVA	30
3.	OBJETIVOS	32
3.1.	Objetivo principal	33
3.2.	Objetivo secundário	33
4.	METODOLOGIA	34
4.1.	Desenho de estudo	35
4.2.	Local de estudo	35
4.3.	Período de inclusão	35
4.4.	Pacientes	35
4.5.	Critérios de inclusão	35
4.6.	Critérios de exclusão	36
4.7.	Definições	36
4.8.	Coleta de dados	38
4.9.	Descrição do teste	38
4.10.	Procedimentos	39
4.11.	Aspectos éticos	41
4.12.	Análise dos dados	41
5.	RESULTADOS	43
5.1.	População total incluída	44
5.2.	Características gerais da população do estudo	46
5.3.	Prevalência de criptococose do sistema nervoso central e antigenemia criptocócica	48
5.4.	Manifestações neurológicas e abordagem sindrômica	52
5.5.	Diagnósticos neurológicos conforme síndrome clínica e agente etiológico	53
5.6.	Comparativo entre os métodos diagnósticos realizados no líquido cefalorraquidiano	55

5.7. Coinfecções neurológicas	55
5.8. Síndrome inflamatória de reconstituição imune	57
5.9. Desfechos e mortalidade da população estudada	58
5.9.1. Desfechos e mortalidade dos pacientes com resultados positivos do LFA CrAg em sangue periférico	58
5.9.2. Desfechos e mortalidade dos pacientes com resultados negativos do LFA CrAg em sangue periférico	59
5.10. Proposta de algoritmo de manejo no pronto socorro para PVHA com doença avançada e sintomas neurológicos	60
6. DISCUSSÃO	63
7. CONCLUSÃO	73
8. ANEXOS	74
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83

1. INTRODUÇÃO

1.1. Uma epidemia sem controle

A epidemia de HIV continua apresentando desafios e barreiras ao seu controle, na contramão do avanço do conhecimento científico, da terapia antirretroviral (TARV), e da ampliação de técnicas para diagnóstico, profilaxia e tratamento de doenças oportunistas. Os dados do relatório da *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) de 2022 são preocupantes: a Europa Oriental, Ásia Central, Oriente Médio, Norte da África e América Latina tiveram aumentos nos números das infecções anuais por HIV na última década, enquanto na Ásia e no Pacífico, aonde vinham em queda do número de novos infectados, as notificações voltaram a subir. A cada dia, quatro mil novas pessoas são infectadas pelo HIV. (26) (1)

Associado ao número crescente de infectados, os investimentos em saúde direcionados à essa população, por parte dos governos, estagnou nos últimos anos, o que foi agravado por uma queda dos doadores internacionais, especialmente no contexto da pandemia da covid-19. Os dados disponíveis sugerem maior número de infectados, menos investimentos em prevenção e tratamento e maior morbimortalidade relacionada à infecção pelo HIV. Em 2021, a cada minuto, uma pessoa morreu de causas relacionadas à AIDS, somando um total de 650.000 pessoas nesse ano. Como esperado, o impacto é maior em países de renda baixa e média (1).

1.2. Impacto das doenças neurológicas oportunistas

1.2.1. Panorama mundial

Em revisão sistemática sobre internações hospitalares em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), incluindo todas as regiões geográficas, as infecções oportunistas (IO) ocuparam importante destaque. Ao se avaliar causas comuns de internação específicas por região, na África prevaleceram desnutrição, doenças infecciosas e parasitárias e distúrbios hematológicos; na Europa as doenças respiratórias, distúrbios psiquiátricos, doenças crônicas cardiovasculares, hepáticas e renais; distúrbios hematológicos na América do Norte; na América Latina e Caribe, doenças do trato respiratório, digestório, neurológicas e relacionadas ao abuso de drogas (2).

As infecções oportunistas do sistema nervoso central (SNC) configuram importante causa de atendimentos hospitalares e óbito em PVHA. Contudo, sua prevalência global ainda não está bem definida, uma vez que a maioria dos estudos se limita a uma síndrome clínica específica, como a meningite, por exemplo. Alguns estudos em países de alta, média e de baixa renda, têm estimativas para suas regiões específicas (1, 3 - 6). O grande impacto das IO de SNC, à parte dos altos custos de internação e cuidados específicos, é sua alta taxa de mortalidade, heterogênea nas diversas regiões do planeta.

De forma geral, a meningite criptocócica é a forma mais grave de meningite em PVHA, apresentando desigual taxa de mortalidade entre os países, em torno de 20% em países de alta renda e de até 70% em países de renda média e baixa (4). Em segundo lugar vem a meningite tuberculosa, com mortalidade em torno de 50-70%, e uma prevalência de apenas 2% nos Estados Unidos (6) e 25% na África do Sul. Outras causas menos comuns também trazem consigo altas taxas de mortalidade como as meningites bacterianas por *Streptococcus pneumoniae* e *Listeria monocytogenes*, com prevalências mais expressivas da primeira, principalmente em países africanos (3).

1.2.2. América Latina e Brasil

Temos poucos estudos de infecções oportunistas do SNC na América Latina, em comparação à África. Contudo, algumas semelhanças epidemiológicas podem ser citadas entre estas regiões, como a elevada prevalência de algumas infecções na população geral (por exemplo, toxoplasmose e tuberculose). Alguns estudos da América Latina podem ser citados: em coorte venezuelana, realizada na cidade de Barquisimeto, 5% das PVHA admitidos em hospital terciário apresentavam doença neurológica oportunista, dentre os quais 53% apresentavam toxoplasmose cerebral, 23% meningite criptocócica e 15% meningite tuberculosa (7). Em estudo brasileiro realizado no Rio de Janeiro em PVHIV que foram atendidos em hospital de referência, 26% dos pacientes apresentavam sintomas neurológicos, dentre os quais, 46,5% diagnosticados com toxoplasmose cerebral e 33% com meningite criptocócica (8). Em outro estudo, na mesma cidade, a toxoplasmose cerebral ficou em terceiro lugar em termos de incidência global de doenças oportunistas (incluindo não neurológicas), e a criptococose extrapulmonar em sétimo lugar (9). Em coorte mais recente, realizada em hospital de referência em doenças infecciosas na cidade

de São Paulo, 13,2% das PVHA internadas apresentavam doença neurológica, sendo a toxoplasmose cerebral (36%) e a meningite criptocócica as doenças oportunistas de SNC mais prevalentes, com mortalidade intra-hospitalar de 12% neste último grupo (10).

1.3. Abordagem diagnóstica das principais doenças neurológicas oportunistas

1.3.1. Abordagem sindrômica

O espectro de doenças neurológicas oportunistas é amplo e seu diagnóstico sempre representa um desafio, tanto para o médico especialista como para o generalista. Dessa forma, delimitar e agrupar um conjunto de sinais e sintomas numa síndrome clínica predominante permite ao profissional direcionar sua propedêutica complementar. Nesse sentido, existem cinco principais síndromes clínicas neurológicas predominantes classicamente referenciadas na literatura: meningite, encefalite, mielite, polirradiculopatia e polineuropatia periférica (11). Uma vez que, em contexto de imunossupressão extrema como vistos em PVHA sem uso regular de TARV, sinais clínicos clássicos podem estar ausentes como, por exemplo, os sinais de irritação meningorradicular e, tendo em vista a complexidade e interposição de sintomas clínicos neurológicos, Vidal & Penalva de Oliveira, 2006 (12), propuseram uma abordagem sindrômica baseada em achados clínicos e radiológicos, subcategorizando as encefalites em difusas, focais sem efeito expansivo (paciente apresentando déficit neurológico focal sem lesão expansiva à neuroimagem) e encefalites focais com efeito expansivo (paciente apresentando déficit neurológico focal com lesão expansiva à neuroimagem). Dessa forma, a realização de uma neuroimagem, seja ela tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de crânio torna-se imprescindível na propedêutica complementar desses pacientes.

1.3.2. Neuroepidemiologia local

Do ponto de vista global, em PVHA, conforme referido anteriormente, *Cryptococcus neoformans* e *Mycobacterium tuberculosis* são os dois principais agentes causadores das meningites, nessa ordem. Ao se analisar o grupo das encefalites difusas,

o citomegalovírus (CMV) assume o primeiro lugar em frequência em contexto de contagens de linfócitos T CD4 mais baixos, seguido do HIV e dos demais vírus da família herpes (*Varicella-Zoster Virus*, *Herpes Simplex Virus*, *Epstein-Barr Virus*). O *Toxoplasma gondii* é o principal responsável pela maioria das encefalites focais expansivas, seguido do *M. tuberculosis* e *Epstein-Barr vírus*, causador do linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC). Já no subgrupo das encefalites focais não expansivas, o agente etiológico mais frequente é o vírus JC, causador da leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), seguido dos vírus da família herpes, principalmente o *Varicella-Zoster Vírus* e *Herpes Simplex Virus* (10).

A literatura não faz uma distinção adequada entre as principais síndromes clínicas, de forma que o estudo etiológico específico por síndrome clínica é bem frustrado, resumindo-se prioritariamente às meningites subagudas (3). Contudo, existe uma importante diferença, de acordo com características epidemiológicas, socioeconômicas e demográficas, na frequência de algumas etiologias em detrimento de outras, caracterizando a neuroepidemiologia local (12). Por exemplo, a prevalência e carga da toxoplasmose cerebral em PVHA geralmente acompanha a sua soroprevalência na população em geral, uma vez tratar-se de reativação de infecção previa por *Toxoplasma gondii* (13). A frequência dessa coinfeção em países de baixa, média e alta renda é de 55%, 34% e 26%, respectivamente. Existem locais de alta prevalência na América Latina, Oriente Médio, e partes da Europa Central e Leste Europeu (14).

Com relação às meningites, em diversos estudos da África subsaariana se confirmam a criptococose, tuberculose e pneumococo como principais agentes etiológicos, com prevalências de aproximadamente 62%, 25% e 10%, respectivamente (15). Em estudo realizado no norte da África, no Marrocos, os diagnósticos de PVHA internados por doenças do SNC foram: tuberculose (37%), toxoplasmose (30%) e criptococose (20%) (16). Em coorte brasileira as principais doenças foram toxoplasmose cerebral (36%), meningite criptocócica (14%) e meningite tuberculosa (8%), sendo que ao se associar as várias síndromes clínicas incluindo retinite, o citomegalovírus foi o terceiro patógeno mais frequente (12%) (10). Em outra coorte do mesmo país, a prevalência da encefalite citomegálica em pacientes internados em hospital de referência foi de 7,7% dentre aqueles com doenças neurológicas oportunistas (17). Estudos de soroprevalência para CMV na África demonstram valores superiores a 90% em todas as populações (18).

O LPSNC causa encefalite focal expansiva e constitui diagnóstico diferencial da toxoplasmose cerebral, mas é incomum no nosso meio. Em metanálise recente (estudos entre 1990 e 2019), dentre os casos confirmados de LPSNC, apenas 6,1% eram PVHIV, sendo de 30,2% em estudos dos Estados Unidos da América (EUA), 5,7% na Europa e de 7,3% na América latina, havendo apenas 2 estudos desta última região (19).

1.3.3. Grau de imunossupressão

Já é bem compreendido e descrito na literatura a correlação direta entre o grau de imunossupressão de uma PVHA e o seu risco de apresentar uma doença oportunista, seja ela sistêmica ou neurológica. Dentre as doenças neurológicas, a meningite criptocócica e a toxoplasmose cerebral se mostram mais frequentes em indivíduos com contagem de linfócitos T CD4 inferior a 100 células/ml, já a citomegalovirose, o LPSNC e a LEMP em contagens abaixo de 50 células/ml (20). Entretanto deve-se ponderar dois fatos importantes: apesar desses valores demonstrarem pacientes com maior risco de desenvolvimento da doença, elas ainda podem existir em contexto de contagem de linfócitos T CD4 mais elevados; em segundo lugar, devemos lembrar que no contexto de TARV e a emergência da SIRI, pode haver um maior espectro de apresentações clínicas e/ou radiológicas das doenças neurológicas oportunistas, como no contexto da LEMP SIRI, por exemplo, que pode passar a se apresentar como uma encefalite focal expansiva, apesar de sua apresentação clássica de encefalite focal sem efeito expansivo, por tratar-se de uma doença desmielinizante (21, 22).

1.4. Coinfecções neurológicas

A presença de neuroinfecções concomitantes em PVHA ainda é pouco explorada a literatura. Por exemplo, em revisão sistemática e meta-análise de hospitalizações em PVHA, as coinfecções não foram abordadas (2). Na contramão do raciocínio clínico empregado aos pacientes imunocompetentes, em PVHA mais de um agente etiológico pode coexistir dentro de uma mesma ou múltiplas síndromes clínicas neurológicas, sendo um desafio no manejo desses pacientes (23). Em estudos de coortes observacionais realizadas em centro de referência de doenças infecciosas em São Paulo publicados em

2021, um deles demonstrou que numa população de PVHA com meningite criptocócica confirmada, 26% apresentaram pelo menos uma segunda neuroinfecção (24); uma segunda coorte demonstrou que 20% dos pacientes com toxoplasmose cerebral tiveram um segundo diagnóstico neurológico (25); em estudo maior, manteve-se em 20%, sendo CMV a principal etiologia associada como segunda neuroinfecção (10). Pelo acesso restrito à neuroimagem e aos métodos diagnósticos na rotina médica como o LFA CrAg, o teste rápido molecular para detecção do DNA do *M. tuberculosis* (TRM-TB), painéis virais e PCRs específicos, por exemplo, esse número pode ser bem mais expressivo em outras causísticas porém subestimado, sendo que a presença de uma segunda neuroinfecção pode ser um fator independente de maior mortalidade nessa população (10).

1.5. Impacto da TARV e SIRI

Com o advento da TARV, além dos efeitos adversos de cada fármaco continuamente estudados, um novo evento secundário passou a ser melhor caracterizado nos últimos anos: a SIRI. Trata-se de uma resposta hiperinflamatória, caracterizada pela produção descontrolada de citocinas, e recuperação da resposta imune que sucede a introdução da TARV em semanas a meses (26), e pode desencadear piora clínica com ativação imune patológica contra essas infecções oportunistas (27), em dois cenários possíveis: desmascarar uma infecção oportunista clinicamente silenciosa (SIRI desmascarada ou oculta); ou, paradoxalmente, deteriorando-se o estado clínico de uma infecção oportunista já diagnosticada, após a introdução da TARV (SIRI paradoxal) (28, 29). A SIRI pode ocorrer em até um terço dos pacientes (26) e os principais fatores de risco são: contagem de linfócitos T CD4 inferior a 100 células/ml, faixa etária jovem, sexo masculino, elevação de linfócitos T CD4 e queda abrupta da carga viral, presença de infecção oportunista latente pré-existente com alta carga antigênica, início precoce da TARV e fatores genéticos (29)(30)(31)(29). Dentre as principais infecções oportunistas associadas à SIRI estão as meningites tuberculosa e criptocócica, que quando diagnosticadas indicam postergar o início da TARV em quatro a oito semanas pela morbimortalidade associadas (32). Até hoje não existe uma padronização dos critérios para SIRI em SNC, mas há algumas proposições nesse sentido, caracterizando-a quando

na presença dos seguintes: uso regular de TARV associado a evidência da queda de carga viral de pelo menos um logaritmo de base 10, evidência de piora ou modificação dos sintomas neurológicos preexistentes, podendo estar associado ou não a evidência de inflamação na RM pelo achado de hipersinal na sequência T2/FLAIR (32 - 34).

1.6. Meningite criptocócica em PVHA

1.6.1. Epidemiologia

Estimativas mais recentes indicam que, a cada ano, aproximadamente 280.000 casos de infecção criptocócica em PVHA ocorrem em todo o mundo, e a doença é responsável por 15% das mortes relacionadas à essa síndrome, sendo em torno de 90% dos casos em pessoas com contagem de linfócitos T CD4 < 100 células/ml. A incidência da doença diminuiu substancialmente entre as pessoas tratadas com TARV e em países de alta renda. O *Cryptococcus* é a causa mais comum de meningite em PVHA vivendo na África Subsaariana. À despeito da expansão do uso de TARV, em contradição ao que se observa nos países de alta renda, a prevalência da infecção criptocócica permanece inalterada em países de baixa e média renda (35). À meningite criptocócica se relacionam: internações prolongadas, efeitos adversos graves secundários ao tratamento farmacológico, necessidade de recursos de alta complexidade, como abordagens neurocirúrgicas para controle da hipertensão intracraniana, internação em unidades de terapia intensiva e uma alta taxa de mortalidade.

1.6.2. Manifestações clínicas

Dentre as várias apresentações clínicas da criptococose, a meningite é a manifestação neurológica mais frequente, e bem descrita na literatura (36, 37). Os sintomas são, no geral, inespecíficos e se confundem com outras meningites de evolução subaguda. Cefaleia, febre, náuseas, vômitos, alterações do nível e conteúdo da consciência e/ou alterações cognitivas estão dentre os principais sintomas (38, 39). Achados clínicos secundários à hipertensão intracraniana são comuns, incluindo vômitos,

alteração de pares cranianos e papiledema. Sinais de irritação meníngea costumam estar ausentes (40).

1.6.3. Diagnóstico laboratorial

Para o diagnóstico definitivo da meningite criptocócica, o patógeno deve ser identificado no líquido cefalorraquidiano (LCR), por algum dos métodos disponíveis: cultura, tinta da china e testes antigênicos como a aglutinação do látex e o antígeno criptocócico detectado por fluxo lateral (LFA CrAg). Apesar de considerada padrão-ouro, com alta especificidade, a cultura pode levar uma a duas semanas para mostrar crescimento do fungo, retardando o diagnóstico. Esse método apresenta sensibilidade de 94,2%. A microscopia com coloração por tinta da China é uma ferramenta largamente utilizada, especialmente em países de média e baixa renda, particularmente por tratar-se de um método rápido e de baixo custo, porém com sensibilidade de até 86%, nos locais com maior expertise, e ainda mais baixa em contexto de doença com menor carga fúngica, caindo para 42%. Dentre os testes antigênicos, o teste de aglutinação em látex apresenta uma melhor sensibilidade e especificidade em relação à tinta da China, chegando até a 97-98% e 86-100% respectivamente, a depender do fabricante, porém requer estrutura laboratorial com sistema de refrigeração e técnicos treinados para ser realizado, fator esse limitante em países de média e baixa renda. Já o LFA CrAg utiliza-se da imunocromatografia para identificação de ambas as espécies de *C. gattii* e *C. neoformans*, com sensibilidade e especificidade próximos a 100%, com baixo custo e sem necessidade de estrutura laboratorial, podendo ser realizado à beira do leito (*point-of-care*) por qualquer profissional de saúde (41 - 43).

1.6.3.1. Teste de fluxo lateral (LFA CrAg)

1.6.3.1.1. Princípio do teste

Em 2011, um ensaio imunocromatográfico de antígeno criptocócico detectado por fluxo lateral (LFA CrAg) (*IMMY, Norman, Oklahoma*) foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA (41). O LFA é um teste de reagente de fita, podendo ser usando *point-of-care* (à beira leito), que usa anticorpos monoclonais conjugados

impregnados em uma fita de teste imunocromatográfica para detectar o antígeno polissacarídeo capsular do criptococo, o glucuronoxilomanano (CRAG) para todos os 4 sorotipos de *C. neoformans* (44, 45). Se o antígeno criptocócico estiver presente em uma amostra, os anticorpos conjugados com ouro suspensos se ligam ao antígeno. O complexo ouro-anticorpo-CRAG migra por ação capilar até a fita de teste, interage com anticorpos monoclonais imobilizados contra CRAG e forma uma linha vermelha. O *kit* LFA contém fitas de teste imunocromatográficas, controles positivos e diluente de ensaio que podem ser armazenados em temperatura ambiente por até 2 anos. Para realizar o LFA, 1 gota de diluente ($\approx 40 \mu\text{l}$) é adicionada a um recipiente de $40 \mu\text{l}$ de amostra do paciente. A vareta é inserida no recipiente e incubada à temperatura ambiente por 10 min (46).

1.6.3.1.2. Amostras clínicas que podem ser utilizadas

O LFA CrAg foi inicialmente validado para uso em amostras de soro e LCR. Posteriormente, o uso de amostras de plasma e sangue periférico (mediante punção venosa de dedo) também demonstraram seu valor diagnóstico (44, 47). Estudos mais recentes demonstram um incremento na sensibilidade do teste ao ser realizado em sangue total com uso de pipeta para garantir um volume mínimo na amostra (48). Há alguns estudos com uso de urina, porém seu uso ainda não foi oficializado pelos órgãos responsáveis (44).

1.6.3.1.3. Performance do LFA CrAg: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo

O LFA CrAg apresenta excelente performance para o diagnóstico de meningite criptocócica. Um estudo relatou 100% de concordância do teste quando realizado em sangue total por capilaridade e comparado com o sérico, apresentando valor preditivo negativo de 100% para excluir meningite criptocócica (47). Em estudo mais recente, o LFA CrAg apresentou 100% de especificidade, sensibilidade, VPP e VPN em LCR (50).

Em pacientes com meningoencefalite criptocócica o LFA CrAg geralmente é positivo no LCR, entretanto a meningite precoce pode se apresentar com marcadores específicos negativos no LCR e LFA CrAg positivo apenas no sangue, de forma que o

LFA CrAg sérico sempre deve ser realizado em PVHA com achados de imunossupressão e doença neurológica sem diagnóstico (35).

1.6.3.1.4. LFA CrAg na triagem de antigenemia criptocócica em PVHA e doença avançada

As diretrizes mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) (49) recomendam triagem com LFA CrAg antes do início da TARV para pacientes infectados pelo HIV com contagem de linfócitos T CD4 < 100 células/ml (e considerado em pacientes com contagem de linfócitos T CD4 < 200 células/ml) seguido da administração de terapia antifúngica preemptiva para os indivíduos com antigenemia positiva isoladamente sem evidência de doença criptocócica com a administração de fluconazol 800 mg diariamente por 2 semanas seguido de 400 mg por dia durante 8 semanas e, em seguida, terapia de manutenção com fluconazol 200 mg por dia. Adicionalmente, é recomendada a realização de punção lombar com exame do LCR para excluir meningite entre pacientes LFA CrAg positivos assintomáticos, sempre que possível. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para infecção pelo HIV (PCDT) (20) já aderiu, desde sua publicação de 2018, à incorporação dessa prática na rotina médica, porém ainda não há disponibilidade do LFA CrAg pelo SUS na maior parte dos estados brasileiros.

1.6.3.2. Antigenemia criptocócica sintomática

Já é bem descrito na literatura que a presença de LFA CrAg pode ser identificada em amostra sanguínea, pelo menos, 22 dias até mais de 100 dias antes da apresentação de sintomas neurológicos para a doença criptocócica (49). Nesse fato se baseiam os protocolos de rastreamento com LFA CrAg. Foi verificado tratar-se de um preditor independente de mortalidade nas primeiras 12 semanas de TARV e do desenvolvimento de criptococose no primeiro ano de tratamento (38). Já a presença de meningite precoce, sintomática, com evidência de LFA – CrAg positivo em sangue e negativo em LCR, foi descrita recentemente, ainda pouco explorada em trabalhos científicos e com mortalidade elevada mesmo em uso de Fluconazol (35). O termo antigenemia sintomática vem sendo empregada e o seu manejo ideal ainda não está bem estabelecido.

1.6.3.3. Prevalência da antigenemia criptocócica no Brasil

Em estudo conduzido no Rio de Janeiro em PVHA com contagem de linfócitos T CD4 inferior a 200 células/ml a prevalência de positividade para LFA CrAg sérico foi de 11,23%, incluindo seis com meningite criptocócica (6,7%) e quatro com antigenemia isolada (4,8%) (16). Em estudo de 2016 conduzido no Estado de São Paulo em PVHA internados sem sintomas neurológicos, 3,1% apresentaram LFA CrAg positivo na ponta do dedo isoladamente. Uma recente avaliação conduzida em PVHA sem sintomas neurológicos no Pará demonstrou 6% de prevalência, numa amostra global de pacientes ambulatoriais e internados (51). Os dados corroboram a incorporação do LFA CrAg de rotina como teste de rastreio em PVHA e contagem de linfócitos T CD4 inferior a 200 células/ml, como sugerido em revisão sistemática e metanálise de *Ford et al.* (2)

1.6.4. Manejo da meningite criptocócica em PVHA

O manejo da meningite criptocócica em PVHA apoia-se no tripé: terapia antifúngica combinada na fase de indução associado ao controle agressivo da hipertensão intracraniana e prevenção de toxicidades.

1.6.4.1. Terapia antifúngica combinada

De acordo com as diretrizes mais recentes da OMS (49) a terapia antifúngica deve ocorrer em três fases: indução, consolidação e manutenção. Uma única alta dose (10 mg/kg) de anfotericina B lipossomal associada a 14 dias de flucitosina (100 mg/kg por dia dividido em quatro doses por dia) e fluconazol (1200 mg/dia para adultos) deve ser usado como o esquema de indução preferencial para o tratamento de pessoas com meningite criptocócica (46). Caso não haja disponibilidade de anfotericina lipossomal, o esquema alternativo seria um curso de sete dias de anfotericina B deoxicolato (1 mg/kg por dia) associada a flucitosina, seguido de sete dias de fluconazol, ambos na mesma posologia do esquema prioritário. E em caso de indisponibilidade da flucitosina e anfotericina B lipossomal – realidade em quase todo o Brasil até esse ano – a alternativa

preconizada é de 14 dias de anfotericina B deoxicolato (1 mg/kg por dia), associada a fluconazol (1200 mg por dia). Recentemente, a anfotericina B complexo lipídico foi disponibilizada pelo Ministério da Saúde, mediante Nota Informativa Nº 5/2022-CGDR/DCCI/SVS/MS, e incluída na 5ª Edição do Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, e já incorporada ao Protocolo de manejo de meningite criptocócica em PVHA do Instituto de infectologia Emilio Ribas (IIER), no ano de 2022 (52). A terapia de indução deve ser seguida pela fase de consolidação, com Fluconazol (800 mg diários) durante oito semanas, continuando após com terapia de manutenção com Fluconazol na dose de 200 mg diários, até reconstituição imune (linfócito T CD4 > 200 ml) e supressão das cargas virais, em uso regular de TARV (49).

1.6.4.2. Controle da hipertensão intracraniana

Uma vez que na fisiopatologia da meningite criptocócica há aumento da hipertensão intracraniana tanto pelo aumento da produção líquórica como pela redução do seu mecanismos de drenagem e circulação, pela deposição de mucina nas granulações aracnoídeas (36, 40, 53), esta deve ser manejada com a punções lombares terapêuticas, diárias (54, 55), de forma a drenar um volume suficiente para reduzir a pressão do LCR para abaixo de 20 cm H₂O ou reduzir pela metade a pressão de abertura, caso esta esteja extremamente alta. A persistência ou recorrência de sintomas ou sinais de aumento da pressão intracraniana (cefaleia, turvação visual, alteração do nível ou do conteúdo da consciência) deve determinar a punção lombar diária até que o paciente permaneça assintomático e com medidas de pressão de abertura normais por pelo menos 48h (49).

Não existe consenso sobre as indicações de neurocirurgia em pacientes com meningite criptocócica. Usualmente, neurocirurgia deve ser indicada em indivíduos que mantenham medidas de pressão de abertura elevadas por mais de 7 dias consecutivos, ou que evoluam com rebaixamento do nível de consciência ou que apresentem hidrocefalia. O procedimento preferencial para pacientes que evoluem com persistência da hipertensão intracraniana é a derivação lomboperitoneal, e, alternativamente, a derivação lombar externa. É incomum a presença de hidrocefalia em PVHA com meningite criptocócica. Nesses casos, os procedimentos mais indicados seriam a derivação ventriculoperitoneal ou ventricular externa (52).

1.6.4.3. Prevenção e manejo das toxicidades medicamentosas

O principal fator limitante ao uso da terapia farmacológica no tratamento da meningite criptocócica é a toxicidade em potencial de cada fármaco individualmente: a anfotericina B com sua nefrotoxicidade, fluconazol com hepatotoxicidade e flucitosina e a sua mielotoxicidade. Indivíduos que recebam terapias específicas devem receber um pacote mínimo de medidas para prevenir e monitorar tais eventos, além da sua correção precoce caso ocorram. Dentre as recomendações estão: pré-hidratação com solução salina associada à suplementação eletrolítica de potássio e magnésio; manutenção de hidratação vigorosa e suplementação durante o tratamento antifúngico e monitoramento laboratorial com hemograma e bioquímica básica. Deve-se realizar as correções de dose dos fármacos de acordo com a depuração estimada de creatinina de cada paciente (20, 49, 52, 56).

1.6.5. Pronto Socorro como primeiro local de diagnóstico da meningite criptocócica em PVHA

Com o advento da TARV, principalmente em países de alta renda observou-se uma redução nos atendimentos hospitalares por infecções oportunistas, se evidenciando predomínio das doenças crônicas como as cardiovasculares. Todavia, diante de todas as dificuldades já referidas anteriormente, em países de média e baixa renda, as infecções oportunistas são importantes causas de atendimento e hospitalização das PVHA em contexto de imunossupressão avançada, principalmente doenças pulmonares como pneumonia provocada pelo *Pneumocystis jirovecii* *M. tuberculosis*, e doenças neurológicas como toxoplasmose cerebral, meningite criptocócica e meningite tuberculosa (57 - 59). Os serviços de pronto atendimento, sejam eles especializados ou não, são o primeiro acesso – e às vezes o único possível – desses pacientes à qualquer assistência à saúde, e o atraso no diagnóstico das infecções oportunistas e seu início de tratamento está relacionado ao aumento da mortalidade, especialmente para a meningite criptocócica. Vários fatores podem contribuir para o atraso diagnóstico: o baixo índice de suspeição pela falta de conhecimento adequado pelo profissional não infectologista, o desconhecimento do status de PVHA, a apresentação

clínica inespecífica, e a indisponibilidade de estrutura laboratorial e neuroimagem ou do arsenal terapêutico específico.

Apesar de recomendado pelo CDC desde 2006 (60) e ser custo efetivo (61), o uso rotineiro do LFA CrAg como teste de triagem ainda não foi incorporado na maior parte dos serviços de saúde de países de baixa e média renda, incluindo o Brasil. Reconhecer um indivíduo como potencialmente vivendo com HIV, seu *status* imune e sua probabilidade de estar com uma infecção oportunista pode ser desafiador para o médico generalista (59, 62). Todas as PVHA com sintomas neurológicos deveriam idealmente realizar uma neuroimagem em caráter de urgência, tanto com fins diagnósticos como para descartar a presença de uma contraindicação à punção lombar (63). Ao se avaliar os preditores de mortalidade em PVHA atendidos em unidades de emergência, Escala de Coma de Glasgow < 15 e presença de meningite criptocócica estiveram estatisticamente associados à mortalidade (64), demonstrando a importância dessa doença no cenário proposto.

1.6.6. Necessidade de um algoritmo diagnóstico para meningite criptocócica em PVHA

Levando em consideração a frequência, gravidade, mortalidade e desafio diagnóstico que representam as infecções oportunistas do SNC, várias propostas de algoritmo têm sido publicadas na literatura ao longo de décadas, algumas direcionadas para países de alta renda e outras aplicáveis às localidades de média e baixa renda, considerando a maior dificuldade de acesso aos recursos especializados. Alguns focam em achados radiológicos (65), outros em achados clínicos, outros líquóricos e alguns já passaram a incorporar testes rápidos diagnósticos como o TRM-TB (65, 66) e o LFA CrAg (65 - 67). A incorporação de um algoritmo direcionado e aplicável têm-se mostrado eficaz em redução de mortalidade e custo-efetiva em locais com restrição de recursos, por exemplo (68). No Brasil dispomos de algumas propostas de abordagem sindrômica de doenças oportunistas neurológicas (12). Contudo, não está disponível algoritmo diagnóstico específico para as meningites oportunistas em PVHA que se apresentem no pronto socorro, partindo de um teste que possa ser utilizado à beira-leito (*point-of-care*), como o LFA CrAg.

2. JUSTIFICATIVA

Considerando que:

- I. A criptococose é a principal causa de meningite no mundo em PVHA e imunossupressão avançada;
- II. A criptococose dispõe de tratamento específico eficaz, se diagnosticada oportunamente, apresentando alta mortalidade se não tratada;
- III. O ensaio imunocromatográfico de fluxo lateral (LFA, do inglês *lateral flow assay*) para detecção de antígeno criptocócico (CrAg, do inglês *cryptococcal antigen*), permite o diagnóstico rápido, é de simples aplicação, podendo ser usado à beira leito, e é altamente sensível e específico tanto no líquido cefalorraquidiano quanto em sangue total, mas ainda é pouco utilizado na prática clínica diária;
- IV. Que a antigenemia criptocócica pode preceder em meses a meningite criptocócica havendo um tratamento preemptivo específico eficaz; e
- V. A escassez de dados sobre a prevalência da antigenemia criptocócica no Brasil em pronto socorro, utilizando amostras de sangue total.

Avaliamos necessária a realização do presente estudo, visando determinar a prevalência de antigenemia criptocócica em PVHA com sintomas neurológicos que se apresentaram em pronto socorro de hospital de referência em doenças infecciosas de São Paulo, assim como identificar o potencial uso LFA CrAg em amostras de sangue total nesse cenário específico.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar a prevalência de antigenemia criptocócica, utilizando LFA CrAg em sangue periférico, entre PVHA com imunossupressão avançada e manifestações neurológicas.

3.2 Objetivos secundários

- 3.2.1 Avaliar a prevalência de criptococose do SNC entre PVHA com imunossupressão avançada e manifestações neurológicas, utilizando LFA CrAg em LCR.
- 3.2.2 Avaliar a prevalência de criptococose do SNC entre PVHA com imunossupressão avançada, segundo síndrome neurológica, utilizando LFA CrAg em LCR.
- 3.2.3 Descrever as principais características demográficas, clínicas, laboratoriais e evolutivas das PVHA com imunossupressão avançada e presença de LFA CrAg positivo em sangue periférico.
- 3.2.4 Elaborar um algoritmo diagnóstico de criptococose do SNC, utilizando-se o LFA CrAg em sangue periférico, realizado à beira-leito, como teste laboratorial inicial, no pronto socorro.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho do estudo

Estudo de coorte prospectiva.

4.2. Local do estudo

A pesquisa foi realizada no pronto socorro do IIER, localizado na cidade de São Paulo, que é um hospital terciário, público, referência para o tratamento de doenças infecciosas no Estado de São Paulo.

4.3. Período de inclusão:

Janeiro de 2020 até setembro de 2020.

4.4. Pacientes:

Foram incluídos, consecutivamente, pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade, em amostra de conveniência.

4.5. Critérios de inclusão

- a) Voluntários maiores de 18 anos;
- b) Voluntários admitidos no pronto socorro do IIER;
- c) Voluntários com diagnóstico de infecção por HIV (prévio ou na internação atual);
- d) Voluntários com contagem de linfócitos T CD4 < 200 células/ml e/ou estágio III/IV da OMS à admissão hospitalar.
- e) Voluntários que apresentaram manifestações neurológicas e que, a critério do médico assistente do Pronto Socorro, realizaram tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética de crânio.
- f) Voluntários que tenham concordado em participar do estudo e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.5 Critérios de exclusão

Pacientes gestantes e população indígena, devido às restrições éticas sobre a realização de trabalhos científicos nessas populações.

4.6 Definições

- a) Infecção por HIV: diagnóstico sorológico, seguindo os critérios do Ministério da Saúde do Brasil; evidência de seguimento ambulatorial com cargas virais do HIV disponíveis; e/ou notificação no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).
- b) Manifestações neurológicas: presença de pelo menos um dos seguintes sinais e/ou sintomas, independente do tempo de instalação: febre atribuída à doença neurológica, cefaleia, náuseas / vômitos atribuídos à doença neurológica, alteração de par craniano, alteração visual, alteração auditiva, déficit motor, crise convulsiva, alteração do nível de consciência, alteração de comportamento, alteração de memória, alteração sensitiva, ataxia e tontura.
- c) Admissão hospitalar: procedimento mediante o qual um paciente foi atendido pela equipe do Pronto Socorro, independentemente de precisar de internação hospitalar ou do tempo de permanência no Pronto Socorro.
- d) Uso regular da terapia antirretroviral: relato, pelo paciente ou representante legal, de tomada de todos os antirretrovirais nos sete dias prévios à internação.
- e) Óbito após alta: pacientes que não foram localizados em nenhuma plataforma de acompanhamento de PVHA com retirada de antirretrovirais ou coleta de exames, ou que não foram atendidos em nenhuma unidade do IIER durante o seguimento pós alta hospitalar.

- f) Antigenemia criptocócica isolada: presença de LFA CrAg positivo no sangue periférico, com LFA CrAg negativo no LCR em paciente sem manifestações clínicas de criptococemia nem de meningite ou meningoencefalite criptocócica.
- g) Antigenemia criptocócica sintomática: presença de LFA CrAg positivo no sangue periférico, com LFA CrAg negativo no LCR em paciente com manifestações neurológicas compatíveis com meningite ou meningoencefalite criptocócica (Meya et al., 2017) (70).
- h) Meningite criptocócica subclínica: presença de: (i) positividade no LCR utilizando o LFA CrAg, tinta da China, e/ou teste de aglutinação em látex; ou (ii) cultura com crescimento de *Cryptococcus spp.*, em paciente sem manifestações neurológicas compatíveis com meningite ou meningoencefalite criptocócica.
- i) Criptococose do SNC: meningite ou meningoencefalite criptocócica, definidas pela: presença de: (i) positividade no LCR utilizando o LFA – CrAg, tinta da China, e/ou teste de aglutinação em látex; ou (ii) cultura com crescimento de *Cryptococcus spp.*, em paciente com manifestações neurológicas compatíveis com meningite ou meningoencefalite.
- j) Criptococemia: presença de hemocultura com crescimento de *Cryptococcus spp.*
- k) Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica: definimos como SIRI o paciente em uso regular de TARV associado a evidência da queda de carga viral de pelo menos um logaritmo de base 10, associado a piora ou modificação dos sintomas neurológicos preexistentes podendo estar associado ou não a evidência de inflamação na RM por achado de hipersinal na sequência T2/FLAIR. Definimos a SIRI paradoxal quando da exacerbação de uma doença neurológica oportunista já conhecida e SIRI desmascarada quando do surgimento de sintomas associados a uma nova doença neurológica oportunista sem diagnóstico prévio. (40) (41) (42)
- l) Os diagnósticos das doenças neurológicas, quando necessário, foram classificadas em confirmados ou prováveis (Anexo X).

m) Definimos as seguintes síndromes neurológicas:

- Meningite: presença de cefaleia com ou sem febre, sinais de irritação meningorradicular, náuseas/vômitos e/ou alterações de pares cranianos.
- Meningoencefalite: presença simultânea de meningite e manifestações focais e/ou de encefalite.
- Encefalite focal: início recente de convulsões e/ou achados neurológicos focais atribuíveis ao parênquima cerebral.
- Encefalite difusa: presença de alteração do nível ou conteúdo da consciência, incluindo letargia, irritabilidade ou alteração da personalidade ou do comportamento, e/ou início recente de convulsões.
- Mielite: presença de perda de força/fraqueza espástica nas extremidades bilaterais com ou sem parestesias/disestesias ou alterações autonômicas (bexiga, intestino e sexual).
- Polirradiculopatia: presença de perda força/ fraqueza flácida nas extremidades bilaterais com ou sem parestesias/disestesias ou alterações autonômicas (bexiga, intestino e sexual).

4.5. Coleta de dados

Foi utilizada uma ficha de coleta de dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, radiológicos e de seguimento até o desfecho de cada paciente (Anexo X). Os dados foram coletados tanto com o paciente, entrevista e exame físico, quanto a partir de informações disponíveis em prontuário, no Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose (TbWeb), no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos T CD4+/CD8+ e Carga Viral HIV (Siscel) e nos sistemas GAL e IAL do Laboratório Adolfo Lutz da secretaria de saúde do estado de São Paulo. A investigação diagnóstica e tratamentos foram de responsabilidade da equipe médica assistencial do IIER. Portanto, não alteramos a condução rotineira dos casos.

4.6. Descrição do teste

O LFA CrAG - *Immuno-Mycologics Inc, Norman, Oklahoma*, é um teste imunocromatográfico para detecção qualitativa ou semi-quantitativa de antígenos

polissacárides do complexo *C. neoformans* (*C. neoformans* e *C. gattii*) em amostras de soro, plasma, sangue total e líquido cefalorraquidiano.

O *kit* contém os seguintes insumos: diluente (*LF Specimen Diluent*): solução salina tamponada com glicina contendo agentes bloqueadores e um preservativo; diluente de titulação (*LF Titration Diluent*): solução salina tamponada com glicina e um preservativo; tiras de LFA; controles positivos e bula. O *kit* deverá ser mantido à temperatura ambiente.

Segundo o fabricante, as amostras em trânsito devem ser mantidas a 2 - 8°C ou < - 20°C. Se houver demora no processamento da amostra, ela poderá ser estocada a 2 - 8°C por no máximo 72h. Para períodos maiores, colocá-la a < - 20°C tomando o cuidado de não descongelar e congelar repetidamente.

4.7. Procedimentos

Em condições clínicas de rotina no pronto socorro do IIER, pacientes vivendo com HIV, imunossupressão grave e manifestações neurológicas, geralmente realizam, por indicação dos médicos assistentes, tomografia computadorizada de crânio e, a depender dos achados clínicos e radiológicos, punção lombar. Importante indicar que, quando foi desenvolvido este estudo, o teste de LFA CrAg não estava disponível no IIER.

Uma vez verificado que o paciente preenchia os critérios de inclusão supracitados, os pesquisadores deste estudo realizaram do LFA CrAg no sangue total, antes da realização da tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio, à beira do leito do paciente, no mesmo pronto socorro. Os resultados do LFA CrAg no sangue periférico foram comunicados, assim que disponíveis, à equipe assistencial do pronto socorro. A indicação da realização da tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio e da punção lombar foi feita pela equipe assistencial. Nos casos submetidos à punção lombar, conduta também decidida pela equipe assistencial, o LFA CrAg foi disponibilizado para testar no LCR, no mesmo pronto socorro. Por tanto, não foi necessário o uso da estrutura do laboratório do hospital para a realização dos LFA CrAg. Os resultados do LFA CrAg no LCR foram comunicados à equipe assistencial do pronto socorro, assim que foram obtidos. Este estudo não contemplou nenhum outro componente diagnóstico nem intervenção terapêutica, por tanto, a rotina do hospital e a decisões da equipe assistencial foram mantidas.

Após a assinatura do TCLE (Anexo 1) os pesquisadores realizaram anamnese e exame físico dos participantes, assim como coletaram informações clínicas e laboratoriais dos prontuários e sistemas laboratoriais eletrônicos [Sistema de Controle de Pacientes com Tuberculose (TbWeb) e no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos T CD4+/CD8+ e Carga Viral (Siscel) e à seguir procederam à aplicação do LFA em sangue periférico, seguido da aplicação do teste LFA CrAg. Todas as informações foram obtidas até o desfecho final, tenha sido esse alta hospitalar, óbito ou transferência externa. Adicionalmente, nos casos que tiveram alta ou transferência hospitalar, os prontuários e informações laboratoriais foram avaliados até um ano (\pm 2 meses) depois da alta hospitalar. No desenho inicial não estava previsto o desfecho “transferência”, porém a partir do mês de março de 2020, com o estudo já em andamento, devido à chegada da pandemia da covid-19 ao Brasil, o IIER passou a ser a referência no Estado de São Paulo para tal doença, modificando seu regime de admissões hospitalares anteriormente sob livre demanda e realocando os pacientes PVHA para outras unidades de saúde como o Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS e o Hospital Heliópolis, ambos serviços de referência de HIV/AIDS. Dessa forma, foi necessário acrescentar esse desfecho ao nosso estudo. Todas as informações foram preenchidas em ficha específica (anexo 2).

A utilização do LFA foi realizada de acordo com as orientações do fabricante, a saber: após a punção da ponta do dedo do paciente com agulha, a extremidade da fita foi colocada no orifício de saída do sangue até preencher o quadrilátero inferior da mesma; em seguida em um microtubo de 1.5mL foi adicionado 1 gota do diluente (*LF Specimen Diluent*) e a fita colocada dentro do microtubo, embebida no diluente. A leitura visual do teste foi realizada após 10 minutos. Para um resultado positivo, foi considerada a formação de 2 linhas (teste e controle) na parte superior da fita, independentemente da intensidade da linha teste, ao passo que, para um resultado negativo, considerou-se a formação de uma única linha (controle) (vide figura abaixo). Testes em que a linha controle não aparecessem, seriam considerados inválidos. Controles positivos e negativos do kit foram realizados a cada 20 testes. Os pesquisadores do estudo estavam familiarizados com o uso do LFA, em sangue periférico e líquido cefalorraquidiano, decorrente de estudos prévios. Segue abaixo figura representativa do procedimento e possíveis resultados de LFA, segundo o fabricante.

Figura 1: Descrição do procedimento básico de uso do ensaio imunocromatográfico de fluxo lateral para detecção de antígeno criptocócico, conforme bula do fabricante.



Após a descrição das manifestações neurológicas dos pacientes incluídos neste estudo, as mesmas foram classificadas por síndrome neurológica. A partir dessa classificação, os diagnósticos etiológicos foram organizados segundo frequência. A seguir, correlacionamos as síndromes neurológicas com os diagnósticos etiológicos dos pacientes incluídos no presente estudo.

Finalmente, a partir dos resultados obtidos neste estudo e da revisão da literatura, elaboramos uma proposta de algoritmo para o diagnóstico da meningite criptocócica, utilizando-se o LFA CrAg em sangue periférico como teste laboratorial inicial.

4.6. Aspectos éticos

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto e os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1). Quando não apresentaram condições clínicas para assinar o termo, um familiar ou representantes legais cumpriram com esse requerimento.

4.7. Análise dos dados

Para este estudo, o cálculo da amostra ideal seria de 150 pessoas, considerando a maior prevalência descrita no Brasil (11%) (69). As variáveis clínicas, epidemiológicas, terapêuticas e prognósticas, contínuas foram expressas através de medianas e intervalos

interquartílicos (IIQ), comparadas de acordo com sua distribuição (Normal ou Não Paramétrica) pelos testes: t de Student ou U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram expressas por frequências absolutas e proporções, e comparadas pelo teste do Qui-quadrado com ou sem correção de Yates, segundo cada caso. Variáveis com $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas. As análises foram realizadas usando o programa SPSS 20.0 (IBM, Chicago, IL, EUA).

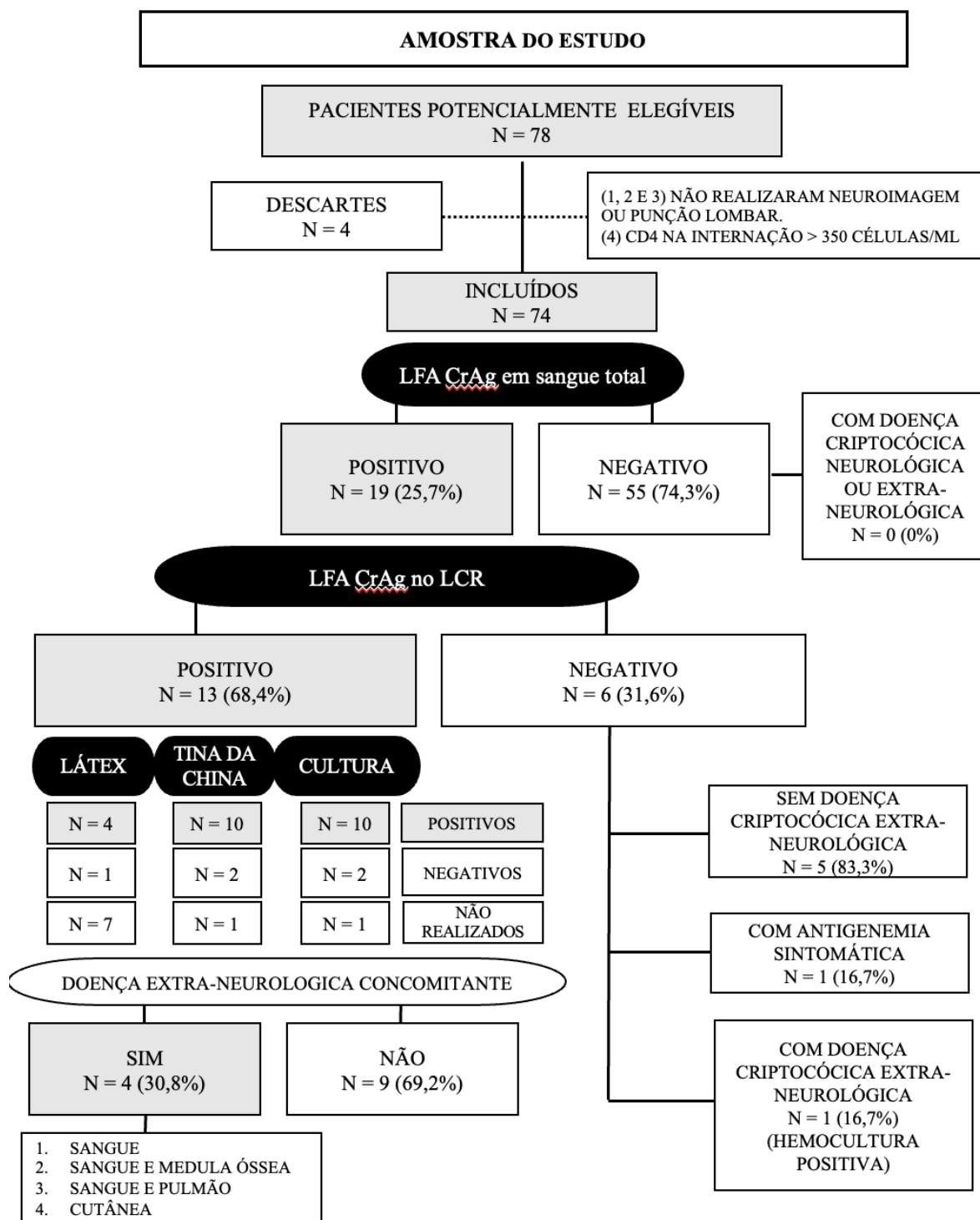
5. RESULTADOS

5.1. População total incluída:

Durante o período do estudo, 497 PVHA foram admitidos no IIER, 78 pacientes (15,7%) foram considerados elegíveis e 74 (14,9%) incluídos no estudo. Os quatro pacientes excluídos do estudo se deram pelas seguintes razões: três porque não realizaram neuroimagem, apesar de indicada pela equipe assistente; e um porque embora apresentasse histórico de contagem de linfócitos T CD4 inferior a 200 células/ml, no momento da admissão colheu um novo exame com valor superior e não apresentava critérios clínicos de estadio III/IV pela OMS, conforme ilustrado na figura 2.

Os 74 pacientes incluídos foram submetidos ao teste de LFA CrAg em sangue periférico (na ponta do dedo), como primeiro teste de triagem diagnóstica. Todos os pacientes com LFA CrAg positivo em sangue periférico foram submetidos à punção lombar para coleta do LCR e realização de LFA CrAg neste material, com maiores detalhes na figura 2.

Figura 2: Fluxograma de PVHA com doença avançada e manifestações neurológicas, admitidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas que foram elegíveis para a realização do LFA CrAg em sangue periférico, agrupados conforme resultados obtidos.



Nota 1. LFA CrAg: antígeno criptocócico usando teste de fluxo lateral;

Nota 2. Um paciente apresentou LFA CrAg positivo em sangue periférico isoladamente, sem doença criptocócica extra-neurológica, e síndrome clínica meningítica sem diagnóstico etiológico outro definido, sendo classificada como antigenemia sintomática pelos critérios do estudo.

5.2. Características gerais da população do estudo

Conforme descrito na tabela 1, a idade mediana (intervalo interquartil –IIQ-) dos pacientes incluídos neste estudo foi de 40 (30-48) anos. Quarenta e seis (62%) pacientes eram do sexo masculino. O tempo entre o diagnóstico da infecção por HIV e a admissão hospitalar teve uma mediana (IIQ) de 5 (0-17) anos. Todos os casos incluídos tinham diagnóstico prévio de infecção por HIV. A contagem de linfócitos T CD4 teve uma mediana (IIQ) de 43 (20-130) células/ml. A carga viral do HIV teve uma mediana (IIQ) de 36.401 (457 - 288.055) cópias/ml e apenas 9 (12%) pacientes apresentaram níveis abaixo do limite de detecção. O uso prévio de TARV foi identificado em 52 (70%) pacientes, mas somente 28 (38%) pacientes declararam uso regular no momento da admissão hospitalar. O tempo entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar teve uma mediana (IQR) de 15 (6-39) dias. A mediana do tempo de internação foi de 15 (4-31) dias, mas com a ressalva de que 12 pacientes foram transferidos do IIER para outra unidade hospitalar (Centro de Referência e Treinamento DST/Aids ou Hospital Heliópolis), tendo em vista o plano de contingência da pandemia da covid-19.

Ao serem comparados os dois subgrupos que obtiveram resultados positivos ou negativos do LFA CrAg em sangue periférico, não observamos diferenças estatisticamente relevantes entre sexo, mediana de contagem de linfócitos T CD4 e carga viral, como mostrado na Tabela 1. A mediana de idade foi inferior no grupo LFA CrAg positivo no sangue periférico – 34 *versus* 42 – com valor de P de 0,004. Quanto ao uso prévio de TARV, foi semelhante nos dois grupos, mas o seu uso regular na admissão foi discretamente maior no grupo LFA CrAg positivo, 47% *versus* 35%, porém sem relevância estatística, assim como os antecedentes: a prevalência de doença oportunista prévia foi igual entre os dois grupos (47% *versus* 49%), a prevalência de doença neurológica oportunista prévia foi de 31,6% (n=6) no grupo LFA CrAg positivo e de 25,4% (n=14) no grupo LFA CrAg negativo, ambos sem relevância estatística. Em se avaliando o antecedente de criptococose do SNC prévia, no primeiro grupo houve uma prevalência de 31,6% (n=6) e no segundo grupo de 1,9% (n=1).

Tabela 1. Principais dados demográficos e laboratoriais na admissão de pessoas vivendo com HIV/AIDS com doença avançada e manifestações neurológicas, que realizaram teste de fluxo lateral em sangue periférico, atendidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas.

Variável	Total	LFA CrAg (+) sangue periférico	LFA CrAg (-) sangue periférico	Valor de P
N	74	19	55	
Sexo				
Masculino (%)	46 (62,2%)	12 (63,2%)	34 (61,8%)	0.320
Idade	40 (30-48)	34 (30-42)	42 (30-51)	0.004
Tempo do diagnóstico do HIV, mediana e IIQ, anos	5 (0-17)	1 (0-6)	7 (0-19)	0.299
Achados laboratoriais				
Contagem de CD4, mediana e IIQ, células/ml	43 (20-130)	51 (28-74)	39 (19-154)	0.395
Carga viral do HIV, mediana e IIQ, cópias/ml	36401 (457-288055)	16325 (480-72530)	55805 (449-410029)	0.497
Antecedentes				
Doença oportunista prévia, n (%)	36 (49%)	9 (47%)	27 (49%)	0.790
Doença neurológica oportunista prévia, n (%)	21 (28%)	7 (37%)	14 (25%)	0.558
Doença criptocócica prévia, n (%)	7 (9%)	6 (32%)	1 (2%)	1.000
Tempo do diagnóstico da criptococose prévia, mediana e IIQ, em meses	125 (43-216)	94 (32-169)	460 (460-460)	0.187
TARV				
Uso prévio de TARV, n(%)	52 (70%)	13 (68%)	39 (71%)	0.397
Uso regular da TARV, n(%)	28 (38%)	9 (47%)	19 (35%)	0.514

Nota. TARV, terapia antirretroviral; IIQ, Intervalo interquartilico. LFA CrAg, Antígeno criptocócico usando teste de fluxo lateral.

Devido à pandemia da covid-19, houve uma variação atípica no número de atendimentos hospitalares em PVHA com sintomas neurológicos, de forma que no primeiro mês do estudo (janeiro de 2020) foram incluídos 25 participantes; no mês de fevereiro, 12 participantes; no mês de março, dois; no mês de abril, nenhum; no mês de maio, um participante; no mês de junho, três; outros 15 em julho; 12 em agosto; e, no último mês, em setembro, cinco participantes. Nota-se que 50% (n=37) da amostra do estudo se concentrou nos dois primeiros meses do estudo. O recrutamento de pacientes

foi descontinuado devido à irregularidade nos atendimentos a PVHA no pronto socorro, pela priorização da pandemia, e pela falta de perspectiva para o seu fim.

5.3. Prevalência de criptococose do sistema nervoso central e antigenemia criptocócica

A prevalência de criptococose no SNC foi de 17,6% (13/74); IC 95%, 9,4 a 30,0% e a prevalência de LFA CrAg positivo no sangue periférico foi de 25,7% (19/74); IC 95%, 15,5 a 40,1%. Entre os seis doentes com LFA CrAg positivo em sangue periférico e LFA CrAg negativo no LCR, quatro (5,4%) apresentaram antigenemia criptocócica assintomática isolada, um (1,3%) antigenemia criptocócica sintomática e um (1,3%) doença criptocócica invasiva (criptococemia), confirmada pelo crescimento de *C. neoformans* numa amostra de sangue. Sete (9%) pacientes haviam apresentado doença criptocócica prévia, sendo a mediana (IIQ) do intervalo de tempo entre o diagnóstico prévio e a admissão hospitalar de 125 (43-216) meses. O paciente com menor intervalo entre o episódio prévio de criptococose do SNC e a admissão atual foi de 5 meses. Apenas um paciente com doença criptocócica prévia apresentou LFA CrAg negativo em sangue periférico, e foi o paciente com o maior intervalo entre a doença prévia e a internação atual (460 meses). Desses sete pacientes com antecedente de criptococose, seis exibiram LFA CrAg positivo em sangue periférico: três casos manifestaram-se como meningoencefalite com LFA CrAg positivo no LCR (Casos 2, 3 e 13); um caso apresentou-se como encefalite focal com LFA CrAg negativo no LCR (Caso 11); um foi classificado como antigenemia sintomática (Caso 15); e o outro como antigenemia isolada (Caso 18). Dois destes doentes apresentavam SIRI paradoxal (Casos 2 e 11) (Tabela 9), ambos confirmados por achados sugestivos na RM cerebral. Dentre os LFA CrAg positivos no LCR, quatro (30,8%) deles apresentaram doença extra neurológica concomitante, conforme especificado na Figura 2. As informações detalhadas dos pacientes que apresentaram LFA CrAg positivo em sangue periférico estão na tabela 2.

Tabela 2. Principais características das 19 pessoas vivendo com HIV/AIDS com doença avançada e manifestações neurológicas que apresentaram teste de fluxo lateral positivo no líquido cefalorraquidiano, atendidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas.

	Idade Sexo	Tempo do diagnóstico de HIV (meses)	Uso regular de TARV	CD4 (cél/ml) Carga viral HIV (cópias/ml)	Criptococose prévia / Tempo do diagnóstico (meses)	Diagnóstico final	LFA CrAg (LCR)	Tinta da China/ Látex/ Cultura (LCR)	SIRI	Outros diagnósticos	Terapia antifúngica	Desfecho intra-hospitalar	Desfecho após 3 meses
1	31 M	11	Não	70 1183882	Não	ME criptocócica	Positivo	Positivo - Positivo	Não	Candidiase oral, diarreia crônica	Anfotericina B + Fluconazol	Alta	Sobrevida
2	23 M	698	Sim	23 0	Sim / 22	ME criptocócica	Positivo	Positivo - Negativo	Sim (paradoxal)	CMV esofágico	Anfotericina B + Fluconazol*	Alta	Sobrevida
3	30 F	185	Não	21 100438	Sim / 5	ME criptocócica	Positivo	Positivo - Positivo	Não	PAC, PCP, sepse bacteriana	Anfotericina B + Fluconazol**	Óbito	NA
4	47 F	3	Sim	45 2715	Não	ME criptocócica	Positivo	Positivo Positivo Positivo	Não	Encefalite por CMV	Anfotericina B + Fluconazol	Alta	Sobrevida
5	34 F	582	Não	11 16325	Não	ME criptocócica	Positivo	- - -	Não	Meningite tuberculosa, toxoplasmose cerebral,, CMV esofágico	Anfotericina B + Fluconazol	Óbito	NA
6	47 M	2	Não	34 4353	Não	ME criptocócica	Positivo	Positivo - Positivo	Não	Herpes genital	Anfotericina B + Fluconazol	Transferência	Sobrevida
7	26 M	1	Não	7 53791	Não	M criptocócica	Positivo	Positivo Positivo Positivo	Não	TB pulmonar	Anfotericina B + Fluconazol**	Alta	Sobrevida

Idade Sexo	Tempo do diagnóstico de HIV (meses)	Uso regular de TARV	CD4 (cél/ml) Carga viral HIV (cópias/ml)	Criptococose prévia/ Tempo do diagnóstico (meses)	Diagnóstico final	LFA CrAg (LCR)	Tinta da China/ Látex/ Cultura (LCR)	SIRI	Outros diagnósticos	Terapia antifúngica	Desfecho intra-hospitalar	Desfecho após 3 meses
8 M	36 1	Não	51 38238	Não	ME criptocócica	Positivo	Positivo - Positivo	Não	Covid-19	Anfotericina B + fluconazol	Óbito	NA
9 M	48 11	Sim	33 138	Não	ME criptocócica	Positivo	Positivo Positivo Positivo	Sim (desmascarada)	Covid-19	Anfotericina B + flucitosina	Óbito	NA
10 M	38 2	Não	64 79081	Não	ME criptocócica	Positivo	Positivo Positivo Positivo	Não	AVEI, candidiase esofagica, CMV esofágico, Linfoma de Burkitt.	Anfotericina B + fluconazol	Alta	Sobrevida
11 M	51 63	Sim	259 0	Sim / 63	Encefalite focal	Positivo	Negativo - Negativo	Sim (paradoxal)	AIT	Fluconazol consolidação	Alta	Sobrevida
12 M	25 50	Não	72 65978	Não	ME criptocócica	Positivo	Negativo Negativo Positivo	Não	Meningite tuberculosa, Toxoplasmose cerebral, Mastoidite crônica	Anfotericina B + fluconazol	Alta	Sobrevida
13 M	36 355	Não	52 57457	Sim / 247	ME criptocócica	Positivo	Positivo - Positivo	Não	Neurosífilis, Toxoplasmose cerebral	Anfotericina B + fluconazol	Transferência	Sobrevida

Idade Sexo	Tempo do diagnóstico de HIV (meses)	Uso regular de TARV	CD4 (cél/ml) Carga viral HIV (cópias/ml)	Criptococose prévia/ Tempo do diagnóstico (meses)	Diagnóstico final	LFA CrAg (LCR)	Tinta da China/ Látex/ Cultura (LCR)	SIRI	Outros diagnósticos	Terapia antifúngica	Desfecho intra-hospitalar	Desfecho após 3 meses
14 30 M	1	Não	76 668644	Não	Criptococemia	Negativo	- -	Não	Toxoplasmose cerebral, SK disseminado, LNH, sepse bacteriana, CMV disseminado, micobacteriose disseminada	Anfotericina B seguida de fluconazol preemptivo	Óbito	NA
15 37 F	125	Sim	164 706	Sim / 125	Antigenemia sintomática	Negativo	- -	Não	Sífilis secundária	Fluconazol	Alta	Sobrevida
16 34 F	244	Sim	39 499	Não	Antigenemia isolada	Negativo	- -	Não	Toxoplasmose cerebral	Fluconazol	Alta	Sobrevida
17 31 M	17	Sim	164 63	Não	Antigenemia isolada	Negativo	- -	Não	Retinite por CMV, Neurossífilis	-	Evasão	Sobrevida
18 22 F	184	Sim	4 139351	Sim / 184	Antigenemia isolada	Negativo	- -	Não	Não	Fluconazol	Evasão	Sobrevida
19 68 F	3	Sim	128 460	Não	Antigenemia isolada	Negativo	- -	Não	Não	Fluconazol	Transferência	Sobrevida

Nota. ME, Meningoencefalite; M, meningite; CMV, Citomegalovírus; AIT, Ataque isquêmico transitório; LNH, Linfoma não-Hodgkin; SK, Sarcoma de Kaposi

* Paciente fez apenas 3 dias do esquema de indução e foi reclassificado como SIRI paradoxal, retornando à fase de consolidação com fluconazol;

** Pacientes fizeram uso também de anfotericina B + flucitosina, mas por períodos menores que os esquemas descritos na tabela

5.4. Manifestações neurológicas e abordagem síndrome

As principais manifestações neurológicas foram: cefaleia (n=41), alteração da consciência (n=35), déficit motor focal (n=31), febre (n=23) e convulsões (n=19) (Tabela 2).

Tabela 3. Principais manifestações neurológicas na admissão de pessoas vivendo com HIV/AIDS com doença avançada e que realizaram teste de fluxo lateral em sangue periférico, atendidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas..

Queixa neurológica	N = 74	%
Cefaleia	41	55,4
Alteração da consciência	35	47,3
Déficit motor focal	31	41,9
Febre	23	31,1
Convulsões	19	25,7
Náuseas/vômitos	15	20,3
Alteração de memória	13	17,6
Alteração visual	13	17,6
Alteração auditiva	3	4,0
Tontura/vertigem	2	2,7

Os pacientes incluídos neste estudo foram classificados segundo síndrome neurológica: a maioria deles (n=49, 66,2%) apresentou encefalite, sendo a encefalite focal (n=41, 55,4%) a mais prevalente (tabela 4). Em segundo lugar identificamos as meningoencefalites (n=13, 17,6%). Alguns pacientes apresentaram mais de um diagnóstico síndrome neurológico, por vezes justificado pela presença de agentes etiológicos distintos, conforme detalhado em sessão específica.

Tabela 4. Principais diagnósticos síndromicos neurológicos apresentados na admissão de pessoas vivendo com HIV/AIDS com doença avançada e manifestações neurológicas, que realizaram teste de fluxo lateral em sangue periférico, atendidos no pronto socorro do Instituto de infectologia Emilio Ribas.

Diagnósticos síndromicos	N = 74	(%)
Encefalite focal	41	55,4
Meningoencefalite	16	21,6
Meningite	8	10,8
Encefalite difusa	8	10,8

Mielite	2	2,7
Polirradiculopatia	0	0,0

5.5. Diagnósticos neurológicos conforme síndrome clínica e agente etiológico

Entre os 74 doentes incluídos neste estudo, 53 (71,6%) casos tinham pelo menos uma doença neurológica infecciosa bem definida. Estes 53 casos representam 10,6% das 497 PVHA internadas no IIER durante o período do estudo. As principais doenças neurológicas infecciosas diagnosticadas durante o internamento foram a toxoplasmose cerebral (n=28, 53%), criptococose do SNC (n=13, 25%) e a doença neurológica citomegálica (n=11, 21%). As doenças neurológicas infecciosas diagnosticadas em nossos pacientes estão apresentadas na Tabela 5. Entre os 21 casos sem doenças neurológicas infecciosas, 10 (13,5%) pacientes não tiveram diagnóstico de doenças neurológicas primárias: hipocalcemia, n=1; sífilis secundária, n=1; convulsão em paciente com diagnóstico prévio de epilepsia, n=3; e encefalopatia tóxico-metabólica, n=5 (sepse, n=4; e encefalopatia de Wernick, n=1). Os 11 restantes (14,9%) não tiveram diagnóstico neurológico definido.

Tabela 5. Principais diagnósticos infecciosos neurológicos apresentados por pessoas vivendo com HIV/AIDS e doença avançada e manifestações neurológicas, que realizaram teste de fluxo lateral em sangue periférico, atendidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas.

Doenças infecciosas neurológicas	N = 53	%	Confirmado	Provável
Toxoplasmose cerebral	28	53%	2	26
Meningoencefalite criptocócica	13	25%	13	-
Doença neurológica pelo CMV	11	21%	4	7
Neurossífilis	7	13%	5	2
LEMP	5	9%	3	2
Meningite tuberculosa	4	7%	1	3
Encefalite por VZV	2	4%	2	-
Encefalopatia do HIV	2	4%	0	2
Meningite por <i>Listeria monocytogenes</i>	1	2%	-	1

Encefalite por HSV	0	0%	-	-
LPSNC	0	0%	-	-

Nota. CMV, citomegalovírus; LMP, leucoencefalopatia multifocal progressiva; VZV, Vírus Varicela-Zoster; HIV, vírus da imunodeficiência humana; HSV, Vírus Herpes Simplex; EBV, vírus Epstein Barr; LPSNC, linfoma primário do sistema nervoso central.

Ao se classificar conforme síndrome neurológica, a toxoplasmose cerebral foi a principal causa de encefalite focal, a criptococose foi a principal causa de meningoencefalite, a tuberculose correspondeu à maior proporção dos casos de meningite, e o citomegalovírus foi o principal agente etiológico atribuído à encefalite difusa e à mielite. A correlação entre síndromes neurológicas e doenças infecciosas é apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6. Diagnósticos neurológicos sindrômicos e seus correspondentes agentes etiológicos firmados durante o internamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS, doença avançada e manifestações neurológicas, que realizaram o teste de fluxo lateral em sangue periférico, atendidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas.

Diagnósticos sindrômicos	Diagnóstico por doença neurológica	N
Encefalite focal	1. Toxoplasmose cerebral	N = 25
	2. Encefalite por CMV	N = 6
	3. LEMP	N = 5
Meningoencefalite	1. Meningoencefalite criptocócica	N = 11
	2. Meningoencefalite tuberculosa	N = 1
	3. Sem etiologia definida	N = 3
Meningite	1. Meningite tuberculosa	N = 3
	2. Neurosífilis	N = 2
	3. Meningite criptocócica	N = 1
Encefalite difusa	1. Encefalite por CMV	N = 3
	2. Encefalopatia do HIV	N = 2
	3. Varicela Zoster Virus	N = 2
Mielite	1. Citomegalovírus	N = 1
	2. Varicela Zoster Virus	N = 1
Polirradiculopatia	-	N = 0

Nota 1. CMV, citomegalovírus; LEMP, leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Nota 2. Um caso com criptococose do SNC apresentava encefalite focal, mas não foi incluído nesta tabela.

A criptococose do SNC apresentou-se mais frequentemente como uma meningoencefalite em 84,6% (11/13) dos casos (tabela 7).

Tabela 7. Principais diagnósticos sindrômicos neurológicos referidos na admissão por pessoas vivendo com HIV/AIDS e doença avançada que apresentaram teste de fluxo lateral positivo no líquido cefalorraquidiano, atendidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas

Diagnósticos sindrômicos	N = 13	(%)
Meningoencefalite	11	84,6
Meningite	1	7,7
Encefalite focal	1	7,7

5.6. Comparativo entre métodos diagnósticos realizados no líquido cefalorraquidiano de pacientes com criptococose do sistema nervoso central

Os resultados comparativos do LFA CrAg no LCR com outras técnicas laboratoriais (aglutinação de látex, tinta da China e cultura) são mostrados na Figura 2. Dois pacientes apresentaram meningite criptocócica com látex e tinta da china, ambos negativos, no LCR. Nenhum paciente com LFA CrAg negativo em sangue periférico teve diagnóstico de doença criptocócica durante a internação. Nenhum paciente com LFA CrAg negativo no LCR apresentou outro teste laboratorial demonstrando doença criptocócica neurológica. A comparação da acurácia entre os métodos foi limitada pela indisponibilidade transitória de alguns destes durante o período do estudo.

5.7. Coinfecções neurológicas

A frequência de mais do que uma infecção neurológica entre os 53 pacientes com doenças neurológicas infecciosas foi de 32% (n=17). Catorze (26%) pacientes apresentaram dois diagnósticos neurológicos infecciosos concomitantes e três (6%) apresentaram três diagnósticos neurológicos infecciosos concomitantes. Dos coinfectados, 29% (5/17) tinham meningite ou meningoencefalite criptocócica confirmada e um (6%) tinha antigenemia isolada. Vale salientar que dentre os 11 doentes com doença neurológica citomegálica, três (27%) apresentaram apenas este microrganismo (uma retinite e duas encefalites difusas), e os outros oito (73%) casos firmaram pelo menos um segundo diagnóstico neurológico infeccioso. A Tabela 8 apresenta os casos com coinfecções neurológicas.

Tabela 8. Coinfecções neurológicas durante o internamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS com doença avançada e manifestações neurológicas, que realizaram teste de fluxo lateral em sangue periférico, atendidos no pronto socorro do Instituto de Infectologia Emilio Ribas.

Paciente	Diagnósticos neurológicos	Confirmado	Provável	Número de coinfeções	Desfecho
1	Criptococose Sífilis Toxoplasmose	Criptococose Sífilis	Toxoplasmose	3	Sobrevida
2	Sífilis Toxoplasmose LEMP	Sífilis	Toxoplasmose LEMP	3	Sobrevida
3	Toxoplasmose CMV* Sífilis	CMV*	Toxoplasmose Sífilis	3	Óbito
4	Criptococose Toxoplasmose	Criptococose	Toxoplasmose	2	Óbito
5	Criptococose Toxoplasmose	Criptococose Toxoplasmose	-	2	Sobrevida
6	Toxoplasmose Listeriose	Toxoplasmose Listeriose	-	2	Sobrevida
7	Sífilis Toxoplasmose	Sífilis	Toxoplasmose	2	Sobrevida
8	Toxoplasmose CMV*	-	Toxoplasmose CMV*	2	Sobrevida
9	Toxoplasmose CMV*	-	Toxoplasmose CMV*	2	Óbito
10	Criptococose Sífilis	Criptococose Sífilis	-	2	Óbito
11	CMV** Sífilis	CMV** Sífilis	-	2	Sobrevida
12	Criptococose CMV*	Criptococose	CMV*	2	Sobrevida
13	Toxoplasmose PML	-	Toxoplasmose PML	2	Óbito
14	Toxoplasmose CMV*	-	Toxoplasmose CMV*	2	Óbito
15	CMV* LEMP	CMV* LEMP	-	2	Óbito
16	Toxoplasmose LEMP	-	Toxoplasmose LEMP	2	Sobrevida
17	CMV* VZV	CMV* VZV	-	2	Sobrevida

Nota. LEMP, Leucoencefalopatia multifocal progressiva; CMV, Citomegalovírus; VZV, Varicela zoster vírus. *Encefalite; **Retinite.

Dentre os pacientes com doença criptocócica neurológica (LFA CrAg positivo no LCR), a frequência de pelo menos uma segunda doença neurológica concomitante foi de 39% (n=5), sendo a toxoplasmose cerebral a segunda neuroinfecção mais prevalente 60% (n=3). Um paciente apresentou 3 doenças neurológicas concomitantes – meningite criptocócica (confirmada), toxoplasmose cerebral (provável, pelo critério de melhora clínica e radiológica) e neurosífilis confirmada (VDRL positivo no LCR).

5.8. Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI)

Dentre os pacientes do estudo, onze (39%) apresentaram critérios de SIRI. Dentre eles, seis pacientes foram classificados como SIRI paradoxal e cinco como SIRI desmascarada (Tabela 9). Desses 11 pacientes, 36,4% (n=4) apresentaram LFA CrAg positivo em sangue periférico, sendo que três deles apresentavam antecedente de criptococose prévia. Desses três pacientes, dois foram classificados como SIRI paradoxal e um como SIRI desmascarada, sendo dois deles com criptococose como único diagnóstico de neuroinfecção, e um terceiro com neurosífilis associada (duas neuroinfecções concomitantes). Sete (63,3%) dos 11 pacientes com critérios de SIRI (paradoxal: 3; desmascarada: 4) apresentaram diagnóstico de toxoplasmose cerebral.

Tabela 9. Diagnósticos neurológicos de PVHA com doença avançada e manifestações neurológicas, que realizaram teste de fluxo lateral em sangue periférico, atendidos no pronto socorro do IIER, que apresentaram critérios de síndrome inflamatória de reconstituição imune.

Paciente	Diagnósticos neurológicos	Tipo de SIRI	LFA CrAg sangue periférico	LFA CrAg LCR
1	Meningite tuberculosa	Paradoxal	Negativo	Negativo
2	Toxoplasmose cerebral	Paradoxal	Negativo	Negativo
3	Toxoplasmose cerebral	Paradoxal	Negativo	Negativo
4	Meningoencefalite criptocócica	Paradoxal	Positivo	Positivo
5	Meningoencefalite criptocócica	Paradoxal	Positivo	Positivo
6	Encefalite citomegálica e toxoplasmose cerebral	Paradoxal	Positivo	Negativo

7	Toxoplasmose cerebral	Desmascarada	Negativo	Negativo
8	LEMP e toxoplasmose cerebral	Desmascarada	Negativo	Negativo
9	Meningite criptocócica e neurosífilis	Desmascarada	Positivo	Positivo
10	LEMP e toxoplasmose cerebral	Desmascarada	Negativo	Negativo
11	Toxoplasmose cerebral	Desmascarada	Negativo	Negativo

Nota. ME, Meningoencefalite; M, Meningite; LEMP, Leucoencefalopatia multifocal progressiva.

5.9 Desfechos e mortalidade da população estudada

A mortalidade intrahospitalar de todos os pacientes incluídos neste estudo foi de 20,3% (15/74). As taxas de mortalidade intrahospitalar entre os doentes com LFA CrAg positivo e negativo em sangue periférico foram de 26% (5/19) e 18% (10/55), respetivamente, e esta diferença não foi estatisticamente significativa ($P = 0,468$). As taxas de mortalidade intrahospitalar entre os pacientes com LFA CrAg positivo e negativo no LCR foram de 31% (4/13) e 18% (11/61), respetivamente, e essa diferença não foi estatisticamente significativa ($P = 0,293$). As taxas de mortalidade após um ano entre os doentes com LFA CrAg positivo e negativo no sangue periférico foram de 31,6% (6/19) e 27,3% (15/55), respetivamente, e esta diferença não foi estatisticamente significativa ($P = 0,722$).

Ao se comparar a mortalidade dos pacientes que apresentaram mais de um diagnóstico neurológico concomitante em relação àqueles com uma única doença neurológica, as taxas de mortalidade intra-hospitalar dos doentes com e sem infeções neurológicas concomitantes foram de 47,1% (8/17) e 38,5% (5/36), respetivamente, e esta diferença foi estatisticamente significativa ($P = 0,016$), corroborando estudo prévio realizado nessa mesma instituição.

5.9.1 Desfechos e mortalidade dos pacientes com resultados positivos do LFA CrAg em sangue periférico

Dentre os desfechos intrahospitalares dos pacientes com resultados positivos do LFA CrAg em sangue periférico, nove pacientes receberam alta, cinco pacientes faleceram, dois pacientes evadiram e três pacientes foram transferidos para outros serviços. A taxa de mortalidade intrahospitalar dos pacientes com LFA CrAg positivo em sangue periférico foi de 26% (n=5). Um dos cinco óbitos deste grupo ocorreu em paciente com criptococemia sem doença criptocócica neurológica, mas com neoplasia grave associada (sarcoma de Kaposi disseminado), e os outros quatro pacientes foram diagnosticados com criptococose do SNC. Um dos pacientes com critérios de SIRS desmascarada evoluiu à óbito e apresentou diagnóstico de covid-19, mas sem critérios clínicos de gravidade desta última, conforme mostrado na Tabela 2.

Dentre os 5 casos que evoluíram a óbito intrahospitalar, a criptococose do SNC foi atribuída como causa de 3 óbitos (rebaixamento do nível de consciência, estado de mal epilético e manejo inadequado da síndrome de hipertensão intracraniana), um caso foi atribuído à meningite tuberculosa associada e, o outro caso, às doenças sistêmicas com invasão pulmonar (sarcoma de Kaposi disseminado, pneumocistose e sepse bacteriana de foco pulmonar).

Dentre os 14 casos que tiveram alta, transferência ou evasão, apenas um paciente evoluiu a óbito, após um ano de seguimento. Por tanto, a taxa de mortalidade, após um ano, dentre os pacientes com LFA – CrAg positivo no sangue periférico, foi de 31,6% (n=6). A mortalidade intrahospitalar da criptococose do SNC, em suas variadas apresentações clínicas (meningoencefalite, meningite e encefalite focal) foi de 31% (4/13).

Três dos quatro pacientes com antigenemia criptocócica isolada receberam tratamento preemptivo com fluconazol, assim como o paciente com antigenemia sintomática. Esses cinco pacientes apresentaram sobrevida após um ano de seguimento.

5.9.2 Desfechos e mortalidade dos pacientes com resultados negativos do LFA CrAg em sangue periférico

Os 55 pacientes do grupo com resultados negativos do LFA CrAg em sangue periférico apresentaram os seguintes desfechos intra-hospitalares: 10 (18,2%) pacientes evoluíram para óbito, 36 (65,4%) pacientes tiveram alta, nove (16,4%) pacientes foram transferidos e um (1,9%) paciente evadiu-se. Após um ano de seguimento, mais cinco

pacientes evoluíram a óbito, portanto, a taxa de mortalidade após um ano, para o grupo LFA CrAg negativo no sangue periférico, foi de 27,3% (n=15/55).

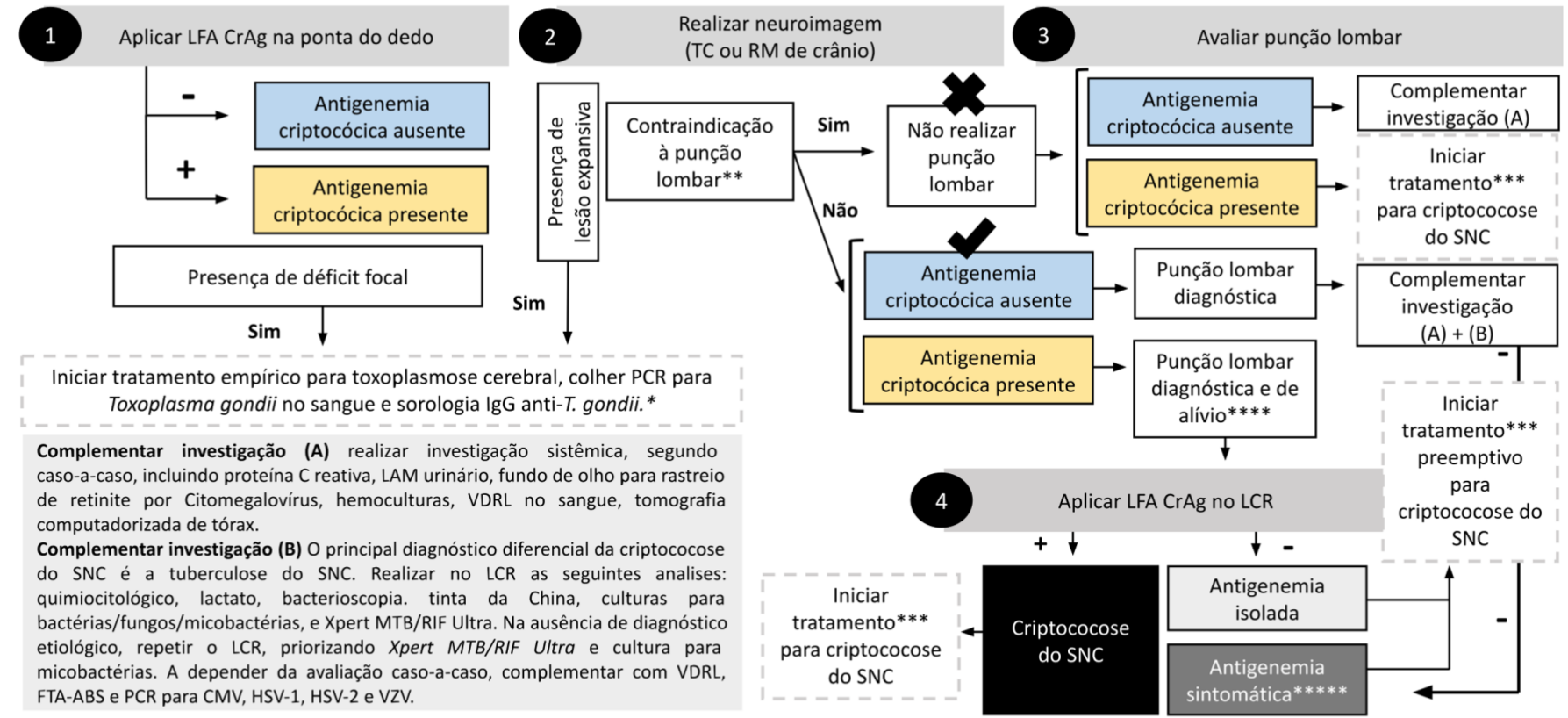
Dentre as causas de óbito intrahospitalar no grupo com resultados negativos no LFA CrAg, apenas um (10%) foi atribuído diretamente à doença neurológica oportunista (estado de mal epilético refratário em paciente com encefalite por citomegalovírus, meningite tuberculosa e toxoplasmose cerebral). Todos os outros nove (90%) casos foram atribuídos a sepse de foco pulmonar, incluindo etiologia fúngica (*Aspergillus spp.*, *Candida kruseii*). Nas características associadas aos indivíduos que evoluíram a óbito, três apresentaram critérios de SIRI (30%), cinco (50%) pacientes apresentaram mais de uma doença oportunista neurológica concomitante, sete (70%) pacientes tinham dentre os diagnósticos toxoplasmose cerebral e quatro (40%) pacientes apresentaram diagnóstico concomitante de encefalite ou ventriculoencefalite por CMV.

5.10 Proposta de algoritmo de manejo no pronto socorro para PVHA com doença avançada e sintomas neurológicos

A partir da rotina clínica assistencial e achados deste estudo, apresentamos uma proposta de algoritmo de manejo no pronto socorro para PVHA com doença avançada e sintomas neurológicos, utilizando como teste inicial o LFA CrAg na ponta do dedo (Figura 3). Salienta-se a importância da abordagem sindrômica, reforçando a necessidade de uma neuroimagem no manejo desse perfil de paciente e a necessidade de sempre questionar-se sobre diagnósticos concomitantes. O algoritmo tentou abranger o espectro de cenários da criptococose, visando otimizar o manejo da criptococose do SNC desde o primeiro atendimento e reforçar a necessidade do tratamento empírico para aqueles que apresentaram antigenemia assintomática.

Figura 3. Algoritmo de manejo no pronto socorro para pessoas vivendo com HIV/AIDS com doença avançada e sintomas neurológicos.

ALGORITMO DE MANEJO NO PRONTO SOCORRO PARA PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS COM DOENÇA AVANÇADA E SINTOMAS NEUROLÓGICOS



Iniciar tratamento empírico para toxoplasmose cerebral, colher PCR para *Toxoplasma gondii* no sangue e sorologia IgG anti-*T. gondii*.*

Complementar investigação (A) realizar investigação sistêmica, segundo caso-a-caso, incluindo proteína C reativa, LAM urinário, fundo de olho para rastreamento de retinite por Citomegalovírus, hemoculturas, VDRL no sangue, tomografia computadorizada de tórax.

Complementar investigação (B) O principal diagnóstico diferencial da criptococose do SNC é a tuberculose do SNC. Realizar no LCR as seguintes análises: quimiocitológico, lactato, bacterioscopia, tinta da China, culturas para bactérias/fungos/micobactérias, e Xpert MTB/RIF Ultra. Na ausência de diagnóstico etiológico, repetir o LCR, priorizando *Xpert MTB/RIF Ultra* e cultura para micobactérias. A depender da avaliação caso-a-caso, complementar com VDRL, FTA-ABS e PCR para CMV, HSV-1, HSV-2 e VZV.

Observações:

- * Em caso desses exames serem negativos para *T. gondii*, o diagnóstico de toxoplasmose não está descartado, devendo manter o tratamento antiparasitário e prosseguir na investigação etiológica.
- ** São consideradas contraindicações para punção lombar os seguintes achados radiológicos: presença de lesão expansiva com desvio de linha média, hidrocefalia não comunicante ou edema cerebral difuso que apresentem risco de herniação.
- *** Os tratamentos deverão ser iniciados conforme as recomendações mais recentes do Ministério da Saúde do Brasil.
- **** A primeira punção lombar já será uma medida terapêutica para controle da hipertensão intracraniana, e sempre deverá ocorrer com a medida da pressão de abertura, que inclusive guiará o manejo clínico do paciente nos dias subsequentes.
- ***** Pode-se realizar apenas tratamento preemptivo, mas é possível iniciar tratamento de indução para criptococose do SNC.

Notas: Esse fluxograma deve ser aplicado em pacientes com contagem de linfócitos T CD4 <200 células/ml ou estágios clínicos III ou IV pela OMS. Os sintomas neurológicos habitualmente se apresentam de forma subaguda (>5 dias), mas podendo ocorrer também de forma aguda (<5 dias) ou crônica (>30 dias).

Nota. LFA CrAg, teste de fluxo lateral do antígeno criptocócico; TC, tomografia computadorizada; RM, ressonância magnética; SNC, sistema nervoso central; LCR, líquido cefalorraquidiano; LAM, Teste lipoarabinomanano de fluxo lateral; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory; FTA-ABS, Fluorescent treponemal antibody absorption; PCR, reação em cadeia da polimerase; CMV, citomegalovírus; HSV-1, herpes simples vírus 1; HSV-2, herpes simples vírus 2; VZV, varicela zoster vírus.

5. DISCUSSÃO

Neste estudo, a prevalência de criptococose do SNC e da antigenemia criptocócica assintomática foram elevadas em PVHA com sintomas neurológicos avaliados num serviço especializado em doenças infecciosas em São Paulo, Brasil. Além disso, a criptococose do SNC foi a causa mais comum de meningoencefalite e a presença de infecções neurológicas concomitantes foi frequente na população estudada.

Entre as PVHA, a prevalência média global de antigenemia criptocócica é de 4,4% (42). Nosso resultado foi maior do que os encontrados em estudos prévios de prevalência realizados no Brasil: 3,1-6,1% em pacientes internados sem sintomas neurológicos em São Paulo (69) e Pará (51), respectivamente; 5,7% em pacientes internados e ambulatoriais sem suspeita de criptococose em São Paulo (70); e 7,9-11,2% em pacientes internados com ou sem sintomas neurológicos no Rio de Janeiro (72) e Goiânia (69) respectivamente. Em comparação com esses dados, o presente estudo incluiu apenas pacientes com imunossupressão avançada, sintomas neurológicos e indicação de investigação adicional em um pronto socorro especializado em doenças infecciosas e particularmente PVHA, utilizando um teste à beira-leito como medida de rastreio inicial. Estas variáveis podem ter selecionado um grupo com maior probabilidade de ter criptococose, sendo este um possível viés do estudo.

A OMS recomenda a utilização do LFA CrAg no LCR como o teste preferencial para o diagnóstico da criptococose do SNC relacionada ao HIV (49). Nestes doentes, o LFA CrAg pode ser realizado em locais com infraestrutura mínima ou inexistente. O IMMY LFA CrAg pode ser utilizado adicionalmente em amostras de soro, plasma e sangue total (73). Em contraste com o soro, o sangue total constitui uma amostra ideal no local de assistência médica devido à sua disponibilidade à beira-leito. O LFA CrAg de sangue periférico por punção da ponta do dedo, demonstrou um bom desempenho no diagnóstico da criptococose do SNC em PVHA (74, 75), mas no caso do rastreio de doentes assintomáticos, a utilização de uma pipeta de transferência parece otimizar o seu rendimento (48). Contudo, o soro continua a ser a amostra preferida para o rastreio de criptococose em PVHA (75). No presente estudo, nenhum paciente com criptococose do SNC apresentou LFA negativo em sangue periférico, reafirmando os resultados da literatura.

A identificação da antigenemia criptocócica é de extrema relevância, pois constitui um espectro de condições clínicas, desde a infecção pré-clínica assintomática (LCR CrAg negativo), passando pela infecção subclínica denominada antigenemia

sintomática (LCR CrAg positivo, microscopia de tinta da Índia ou cultura positiva para *Cryptococcus* spp. mas sem sinais clínicos de meningite ou meningoencefalite evidente) até à infeção clínica sintomática da criptococose (76, 77) que se apresenta geralmente como meningoencefalite criptocócica. No nosso estudo, a aplicação de rotina do LFA CrAg em sangue periférico em PVHA com sintomas neurológicos proporcionou-nos o espectro de cenários descrito anteriormente: entre os doentes com resultados positivos, aproximadamente dois terços confirmaram o diagnóstico de criptococose do SNC; o terço restante era composto por doentes com outra doença neurológica oportunista confirmada e que foram submetidos a tratamento preventivo para a criptococose (antigenemia assintomática), um indivíduo com criptococemia (hemocultura positiva) sem criptococose do SNC mas com outras doenças neurológicas, e um indivíduo adicional que não tinha outras doenças neurológicas mas apresentava meningite subaguda (antigenemia sintomática) e recebeu tratamento preemptivo para criptococose. Esta última categoria foi recentemente descrita e o seu tratamento ainda não está bem estabelecido (78).

Durante o período do estudo, 10,6% das 497 PVHA admitidas tinham pelo menos uma doença neurológica infecciosa bem definida, confirmando a elevada prevalência deste grupo de doenças, particularmente na América Central e do Sul, como documentado numa revisão sistemática e meta-análise que utilizou dados globais (2). No presente estudo, os agentes etiológicos mais frequentes foram *T. gondii* (53%), *Cryptococcus spp.* (25%) e Citomegalovírus (21%), semelhante aos achados de um estudo de coorte prévio também realizado no IIER, no qual as frequências foram de 36%, 15% e 11,5%, respetivamente (10), reforçando os achados da neuroepidemiologia local.

A abordagem sindrômica do tratamento das infecções oportunistas do sistema nervoso é uma estratégia consolidada em neurologia (79) e é uma importante ferramenta no manejo das PVHA. Neste estudo, classificamos as manifestações neurológicas em seis grandes síndromes neurológicas: meningite, meningoencefalite, encefalite focal, encefalite difusa, mielite e polirradiculopatia, de forma a correlacionar estas síndromes com os diagnósticos etiológicos. Os pacientes com criptococose do SNC apresentaram meningoencefalite como síndrome neurológica predominante. Este resultado está de acordo com os postulados da fisiopatologia (53), características neurorradiológicas (80) e achados neuropatológicos (81) que descrevem o envolvimento do parênquima cerebral na criptococose, caracterizando mais frequentemente a apresentação de

meningoencefalite, no lugar de meningite. É possível que a extensão ao parênquima cerebral na criptococose seja uma consequência, pelo menos em parte, do maior tempo de início dos sintomas antes do diagnóstico e do início do tratamento. Esta possibilidade está de acordo com o longo tempo mediano entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar dos doentes incluídos neste estudo, o que reforça a apresentação da criptococose do SNC como uma doença neurológica de evolução subaguda e mesmo crônica (82). Esses achados parecem condicionar o fato da criptococose do SNC ser, prioritariamente, uma meningoencefalite, no nosso meio. Esta condição pode ser variável, a depender do cenário epidemiológico e de acesso aos serviços de saúde.

A abordagem sindrômica mostrou-se de grande valor no manejo inicial desses pacientes: um número significativo deles apresentou mais de uma síndrome clínica neurológica, e mais de um diagnóstico etiológico definido. Esses achados vão de encontro ao raciocínio clínico utilizado para indivíduos imunocompetentes, nos quais se espera um diagnóstico único para uma única síndrome clínica, enquanto em hospedeiros imunossuprimidos como as PVHA podem ser observadas múltiplas doenças neurológicas simultaneamente ou sequencialmente (79). Desde o início da epidemia pelo HIV, a presença de mais do que um agente etiológico tem representado um desafio no manejo de pacientes com doença avançada (83, 84). Um estudo seminal realizado nos EUA relatou 13,5% de PVHA neurologicamente sintomáticos com múltiplos diagnósticos neurológicos e 29% de doenças intracranianas concomitantes em estudos *post mortem*, quando se realizaram autópsias ou biópsias (85). Esse estudo demonstrou uma frequência elevada de diagnósticos neurológicos concomitantes *in vivo*, mas também chamou a atenção para o subdiagnóstico dessa abordagem, num momento em que os instrumentos necessários para o diagnóstico eram insuficientes. É sabido que há uma diminuição drástica da incidência de doenças neurológicas definidoras de aids em contextos com disponibilidade de TARV. Como seria de esperar, a frequência de doenças neurológicas concomitantes também parece ter diminuído na era da TARV (86). No entanto, o relato de doenças neurológicas concomitantes em PVHA é escasso na literatura, particularmente em países de baixa e média renda, onde várias infecções são altamente endêmicas (como a tuberculose, toxoplasmose, infecção citomegálica) e o acesso à neuroimagem e a métodos de diagnóstico mais precisos (por exemplo, teste antigénico no local de prestação de cuidados, ferramentas moleculares) não estão geralmente disponíveis nas práticas médicas de rotina. No entanto, a presença de múltiplas doenças neurológicas continua a

ser um problema atual em cerca de 15% dos doentes com doença avançada (87), provavelmente como um marcador de um subconjunto de doentes com um tempo de imunossupressão mais grave e prolongado. Esta proporção é semelhante na nossa experiência local, tal como demonstrado em dois estudos de coorte prospectivos em que mais de uma doença neurológica foi notificada em 14% e 15% das PVVS em 2007 e 2017, respetivamente (84, 25). O nosso estudo confirmou esta tendência e mostrou a maior prevalência de coinfeções no nosso contexto.

No presente estudo, as taxas de mortalidade intrahospitalar da população total incluída, dos pacientes com CrAg LFA positivo por punção digital e da criptococose do SNC foram de 20,3%, 26% e 31%, respetivamente. Um padrão semelhante de proporções mais elevadas de mortalidade foi previamente descrito num estudo de rastreio de LFA CrAg, o qual utilizou estratégia diagnóstica dentro do laboratório (*reflex*) (88) e confirmou os desfechos graves de doentes com antigenemia criptocócica e criptococose do SNC (89). Além disso, estas elevadas taxas de mortalidade intrahospitalar confirmam as oportunidades perdidas para a implementação do rastreio e da terapêutica preventiva da antigenemia criptocócica, bem como para o diagnóstico precoce da criptococose do SNC (5, 90, 91), no nosso meio.

A elevada mortalidade intra-hospitalar dos doentes incluídos neste estudo pode ser explicada, pelo menos em parte, por vários factores, incluindo a imunossupressão grave (mediana da contagem de linfócitos T CD4 < 50 células/mL), o provável longo período de imunossupressão (~ metade com doença oportunista prévia), a elevada proporção de infecções neurológicas confirmadas (~ três quartos dos casos), o tempo prolongado de sintomas neurológicos até à admissão hospitalar (mediana > 2 semanas) e a elevada proporção de infecções neurológicas concomitantes (~ um terço dos casos). Todos os doentes com doença avançada incluídos neste estudo tinham um diagnóstico prévio de infeção pelo HIV e 70% referiam uso prévio de TARV. A alta frequência de mais de uma infeção neurológica e sua associação com uma maior mortalidade, também pode ter contribuído para a elevada mortalidade do estudo.

Este perfil de doentes, habitualmente sem seguimento regular e hospitalizados por queixas neurológicas, constitui um grupo de alto risco para criptococose do SNC e o LFA CrAg de sangue, num serviço de urgência, pode otimizar o diagnóstico e antecipar o tratamento dessa doença oportunista.

Os serviços de urgência, especializados ou não, podem ser a primeira linha de cuidados - e por vezes a única opção - para as PVHA de países de baixa e média renda. O atraso no diagnóstico e no tratamento das infecções oportunistas neurológicas, incluindo a criptococose do SNC, é um fator-chave que contribui para o aumento da mortalidade [14, 15]. Vários fatores podem contribuir para o atraso no diagnóstico: o baixo índice de suspeição devido à falta de conhecimentos adequados por parte de um profissional sem experiência em doenças infecciosas, o desconhecimento da possibilidade de infecção por HIV por parte dos próprios pacientes, a apresentação clínica por vezes inespecífica e o exame físico sem sinais neurológicos “clássicos” de meningite (como a ausência de sinais de irritação meníngea), além da indisponibilidade de instrumentos laboratoriais e de neuroimagem adequados. Uma revisão sistemática do rastreio rotineiro da infecção pelo HIV em todos os indivíduos que adentram os serviços de urgência demonstrou ser um instrumento eficaz em termos de custos para combater a epidemia de HIV/AIDS, mas a sua implementação ainda não é parcial e/ou temporária [16]. Os resultados do presente estudo justificam uma análise semelhante no caso do LFA CrAg no sangue periférico como teste de rastreio de doenças neurológicas em PVHA.

Tendo em vista a escassa disponibilidade de algoritmos na literatura direcionados para o manejo de PVHA e sintomas neurológicos, e considerando que a maioria deles está direcionado para o manejo de uma síndrome clínica única, como meningites subagudas ou encefalites focais, urge a necessidade da criação de propostas de algoritmos diagnósticos locais. Diversas propostas têm sido publicadas ao longo das últimas décadas. Por exemplo, em 1998, a Academia Americana de Neurologia (94) propôs um algoritmo de abordagem de lesões intracranianas, partindo de sintomatologia neurológica que incluía sintomas de meningite e encefalite, sem distinção entre elas. Esse algoritmo sugeriu a realização de coleta de LCR na ausência de lesões com efeito de massa, focando no manejo da lesão expansiva. Para isso, o algoritmo propôs a realização precoce de SPECT ou PET, exames neuroradiológicos funcionais de difícil acesso, e colocou a biópsia cerebral como elemento importante do manejo. Essa proposta teve como fundamento uma característica epidemiológica do local e época no qual foi desenvolvida: a presença de LPSNC como principal diagnóstico diferencial da toxoplasmose cerebral. Por tanto, a aplicabilidade em outros cenários foi limitada. Em 2012, Tan *et al* (95), propuseram um algoritmo baseado em sintomas neurológicos gerais, sem delimitação de síndromes clínicas, partindo novamente da neuroimagem (TC ou RM) e seu padrão

radiológico de lesão única ou múltipla, e usando o resultado da sorologia para toxoplasmose como pré-requisitos para o tratamento empírico para toxoplasmose cerebral. Em caso de não existir efeito de massa, estaria indicada a coleta de LCR para a realização da bioquímica básica, culturas (de forma geral), PCR para *T. gondii*, vírus JC, família herpes, tinta da china e baciloscopia, além de terapia antimicrobiana empírica. Esta proposta traz a necessidade de discutir o uso racional dos testes diagnósticos. Nesse sentido, Durski *et al.* (96), propuseram planos de abordagem diagnóstica de pacientes com meningite, baseado em três modelos: de utilização de todos os testes disponíveis simultaneamente; de testagem por etapas (*stepwise*) utilizando inicialmente apenas testes com alta sensibilidade para as doenças mais prevalentes; e a estratégia minimalista, que restringia um pouco mais o número de testes por etapa, utilizando apenas testes com alta sensibilidade e especificidade. A conclusão desta avaliação foi que a estratégia de selecionar a aplicação de testes específicos, por etapas, direcionados inicialmente para as doenças mais prevalentes e fazendo uso dos testes mais sensíveis e específicos, mostrou-se uma estratégia com melhor custo-efetividade. Nessa abordagem, entretanto, apenas um de quatro diagnósticos finais seria firmado – meningite bacteriana aguda, meningite criptocócica, meningite tuberculosa ou “outra infecção” – de forma que não seria considerada a possibilidade de um paciente apresentar mais de uma infecção neurológica simultaneamente. Estudos similares, mas aplicados à nossa realidade são necessários. Em 2016, Bahr *et al.*, (97) criaram um algoritmo de manejo das meningites subagudas em PVHIV, introduzindo o LFA CrAg na ponta do dedo como o primeiro exame discriminatório. Esta proposta, certamente, obedeceu à realidade do contexto onde foi desenhado, no qual, as neuroimagens não estão disponíveis. Caso o LFA CrAg fosse negativo, o diagnóstico de meningite criptocócica estaria descartado e se deveria seguir a investigação direcionada para a meningite tuberculosa. Este diagnóstico é o principal diferencial da criptococose, desde o ponto de vista sindrômico. Por isso, a recomendação de otimizar as melhores condições pré-analíticas possíveis para a realização do Xpert TBM/RIF, teste com sensibilidade semelhante à cultura, porém de simples processamento e rápido resultado. Todavia, esse algoritmo, além de restrito a uma única síndrome clínica (meningite) e duas etiologias (criptococose e tuberculose), coloca como altamente improvável a possibilidade de coinfeção neurológica. Também em 2016, tendo em vista a maior sobrevivência das PVHIV e emergências de um grande leque de doenças crônicas nessa população, Leah *et al.*, (98) retirou o foco das doenças neurológicas oportunistas e

criou um algoritmo direcionado para a investigação das alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND) nas PVHIV, em uso ou não de TARV, com quaisquer sintomas neurológicos. Esse algoritmo demonstra os desafios atuais do estudo das doenças neurológicas em PVHIV, incluindo as causadas primariamente pelo HIV. Nesse contexto, o uso de RM e carga viral do HIV no LCR, passam a ser essenciais no manejo da HAND, ferramentas de acesso muito limitado em países de baixa e meia renda, incluindo o Brasil. Em 2017, *McGill et al.* (99), propuseram um algoritmo para abordagem das meningites agudas em PVHIV, focado na investigação das etiologias virais, valorizando o uso dos PCRs, especialmente para a família herpes (HSV 1 e 2, CMV, EBV, HV 6 e 7), de forma sequencial, salientando a importância do uso racional dos recursos diagnósticos na prática clínica diária. Em 2019, *Vidal et al.* (13) propuseram um algoritmo de manejo sindrômico das lesões expansivas do SNC, reforçando a valorização da neuroepidemiologia local e posicionando o tratamento empírico da toxoplasmose cerebral como ferramenta diagnóstica. Por outro lado, escala o uso racional do diagnóstico molecular da toxoplasmose, das neuroimagens morfológicas e neurofuncionais, assim como as indicações de biópsia cerebral. Contudo, tampouco aborda a possibilidade de coinfeções neurológicas ou a presença de outras síndromes neurológicas. Em 2020, *Poplin et al.*, (100) destacaram a necessidade e crescente disponibilidade de testes com alta sensibilidade e especificidade, com resultado rápido, e que exigem pouca estrutura laboratorial. Esses testes, idealmente, deviam ser empregados antes das intervenções terapêuticas, na investigação inicial de PVHA com sintomas de meningite subaguda, incluindo o LFA CrAg e o GeneXpert MTB/RIF Ultra. Também contempla o uso de painéis moleculares como o FilmArray. Contudo, seu uso ainda é limitado no contexto das PVHIV, já que não inclui etiologias importantes como *M. tuberculosis* ou *T. gondii*, apresenta baixa sensibilidade para alguns microorganismos como *Cryptococcus* spp., e *Listeria* spp., e tem custo elevado. Finalmente, em 2020, *Barbier et al.* (101), revisaram uma proposta de manejo para PVHA internados em Unidades de Terapia Intensiva, focando o momento oportuno de introdução da TARV naqueles pacientes que apresentam doenças oportunistas, incluindo as neurológicas, para evitar complicações graves relacionadas à SIRS em SNC. Este estudo reforça a necessidade de elaborar protocolos específicos para os diferentes cenários dentro dos serviços de saúde.

O algoritmo proposto, como parte desta dissertação, além de usar o LFA CrAg (em sangue total) como primeiro teste discriminatório, a sua positividade já orienta ao médico assistente que a primeira punção lombar deverá ocorrer de forma a aliviar a pressão de abertura, ou seja, de forma diagnóstica e terapêutica. Adicionalmente, o presente estudo forneceu alguns substratos para a elaboração do algoritmo proposto: (i) o LFA CrAg, quando aplicado em sangue periférico, a partir de punção digital, à beira-leito, foi positivo em 100% dos pacientes com criptococose do SNC; (ii) a prevalência de antigenemia criptocócica em PVHA com sintomas neurológicos foi mais elevada do que o observado em estudos prévios de PVHA sem sintomas neurológicos; (iii) a toxoplasmose do SNC foi a neuroinfecção mais frequente em PVHA com sintomas neurológicos, e a síndrome clínica mais frequente atribuída a essa etiologia foi a encefalite focal; (iv) a criptococose do SNC foi a segunda neuroinfecção mais prevalente em PVHA com sintomas neurológicos, e a síndrome clínica mais frequente atribuída a essa etiologia foi a meningoencefalite; (v) tuberculose foi a principal causa de meningite; (vi) a mediana de tempo de sintomas foi de 15 dias, classificando todas essas síndromes clínicas em prioritariamente subagudas; (vii) dois terços dos pacientes apresentaram pelo menos uma coinfeção neurológica; e (viii) a presença de coinfeção neurológica mostrou-se impactar diretamente na mortalidade intra-hospitalar. O algoritmo proposto tentou organizar a abordagem de PVHA com imunossupressão grave e manifestações neurológicas, estruturando a investigação sequencialmente, visando otimizar os recursos em função das características e epidemiologia locais. Este algoritmo pode ser implementado, inclusive em cenários sem especialistas em doenças infecciosas e parasitárias, podendo ser extrapolado, com as devidas adequações, a diversos cenários dentro e fora do Brasil.

Recentemente, o Ministério da Saúde do Brasil lançou, no ano de 2022, o “Circuito rápido da aids avançada” (102), com o objetivo de qualificar a assistência às PVHIV com aids avançadas, priorizando a redução do tempo entre o diagnóstico, o início de profilaxias e o tratamento do HIV/aids e de algumas doenças oportunistas. Essa proposta inclui tanto o rastreamento como o diagnóstico da criptococose do SNC. Para isso, se orienta o emprego do LFA CrAg por punção digital como teste inicial, antes do início da TARV, para todos os indivíduos com contagem de linfócito T CD4 inferior a 200 células/ml e/ou estágio clínico 3 ou 4 da OMS. Nesse mesmo documento, se recomenda que o uso do LFA CrAg por punção digital seja realizado em dois níveis de atenção diferentes:

Serviços de Atenção Especializada (SAE) e Hospitais (Unidades de Urgência / Emergência). Dentro desse contexto, o presente estudo constitui uma estratégia de implementação do uso do LFA CrAg, especialmente no diagnóstico da criptococose do SNC.

Este estudo teve algumas limitações. Em primeiro lugar, apenas 74 pacientes foram incluídos devido à inesperada pandemia de covid-19 que chegou ao Brasil alguns meses após o início do estudo, e nossa unidade tornou-se uma referência para o manejo de pacientes com essa doença. No entanto, o desenho prospectivo e a inclusão consecutiva apoiam a confiança dos nossos resultados. Em segundo lugar, este estudo foi realizado no pronto socorro de um único centro de saúde terciário do Brasil e incluiu pacientes com algumas características distintivas (por exemplo, elevada proporção de doenças neurológicas concomitantes). Consequentemente, embora o manejo dos participantes tenha seguido a prática clínica de rotina da instituição, os resultados deste estudo devem ser cuidadosamente avaliados antes de serem extrapolados para outros contextos. Em terceiro lugar, alguns pacientes incluídos neste estudo foram transferidos para outras instituições devido à pandemia de covid-19 e alguns dos seus dados não estavam disponíveis (ou seja, duração do internamento hospitalar). No entanto, os dados mais importantes, incluindo os resultados, foram recuperados.

6. CONCLUSÕES

- i. A prevalência de antigenemia criptocócica, utilizando LFA CrAg em sangue periférico, entre PVHA com imunossupressão avançada e manifestações neurológicas, atendidos em pronto socorro de hospital de referência em doenças infecciosas de São Paulo foi de 25,7% (19/74); 95% IC; 15,5 a 40,1%.
- ii. A prevalência de criptococose do SNC entre PVHA com imunossupressão avançada e manifestações neurológicas, utilizando LFA CrAg em LCR foi de 17,6% (13/74); 95% CI; 9,4 a 30,0%.
- iii. Dentre os pacientes com criptococose do SNC, utilizando LFA CrAg em líquido cefalorraquidiano, 84,6% (11/13) apresentaram critérios de meningoencefalite, 7,7% (1/13) de meningite e 7,7% (1/13) de encefalite focal.
- iv. As principais características das PVHA com imunossupressão avançada e presença de LFA CrAg positivo em sangue periférico foram: 63,2% dos pacientes eram do sexo masculino, a mediana de idade foi de 34 anos (30-42), a mediana do tempo do diagnóstico do HIV foi de 1 ano (0-6), a mediana da contagem de linfócitos T CD4 foi de 51 (28-74), 47% dos pacientes apresentaram doenças oportunistas prévias, 37% apresentaram doenças neurológicas prévias e 32% apresentaram criptococose prévia.
- v. A partir das rotinas institucionais e resultados deste estudo, propomos um algoritmo diagnóstico utilizando-se o LFA CrAg em sangue periférico como teste laboratorial inicial, no pronto socorro, visando organizar e otimizar o manejo de PVHA com imunossupressão avançada e sintomas neurológicos.

ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Título do estudo: Prevalência de antigenemia criptocócica, utilizando Lateral Flow Assay (LFA) em sangue periférico de pacientes vivendo com HIV/AIDS com imunodepressão avançada e sintomas neurológicos, atendidos em pronto socorro de hospital terciário em São Paulo, Brasil.

Investigador Principal: Fernanda Gurgel de Oliveira

Nome da instituição: Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER).

Prezado(a) senhor(a):

Você está sendo convidado a participar do estudo **Prevalência de antigenemia criptocócica, utilizando Lateral Flow Assay (LFA) em sangue periférico de pacientes vivendo com HIV/AIDS com imunodepressão avançada e sintomas neurológicos, atendidos em pronto socorro de hospital terciário em São Paulo, Brasil.**

Você, como pessoa infectada pelo HIV e que apresenta suas defesas baixas, encontra-se no Pronto Socorro, investigando o motivo das suas queixas neurológicas. Em pessoas como você, a causa mais frequente de meningite é um fungo chamado *Cryptococcus*. Neste estudo, vamos avaliar um teste rápido, chamado “lateral flow assay” que permite fazer o diagnóstico dessa meningite, utilizando uma amostra de sangue, obtida por punção na ponta do dedo da sua mão.

Adicionalmente, durante sua participação neste estudo, precisaremos coletar dados do seu prontuário. Seu nome e dados que possam lhe identificar não serão divulgados, mantendo-se o sigilo em todas as fases do estudo.

Antes de concordar em participar deste estudo e autorizar o uso de seu prontuário, é muito importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento. O(s) autor(es) deverá(ão) responder todas as suas dúvidas antes de você se decidir a participar. Você tem o direito de desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem nenhuma penalidade ou prejuízo em seu tratamento neste hospital. Da mesma forma, o(a) senhor(a) pode se recusar a participar sem nenhum prejuízo para o seu tratamento nesta instituição. Se você concordar em participar deste estudo, pediremos que você assine este termo de consentimento. Uma via deste consentimento informado será arquivada com o(a) pesquisador(a) principal e outra via será fornecida a você.

Objetivo principal do estudo: Avaliar a frequência de testes positivos de “lateral flow assay” em amostras de sangue obtidas mediante punção no dedo, de pessoas infectadas pelo HIV que apresentam as defesas baixas e queixas neurológicas, admitidos no Pronto Socorro do IIER.

Procedimentos: sua participação nesta pesquisa consistirá apenas na autorização para realização de teste rápido na ponta do dedo e da coleta de dados em seu prontuário, respeitado o anonimato (não informar o seu nome) e confidencialidade (segredo) das informações. Caso seja realizada punção lombar para coleta do líquido das costas, por indicação dos médicos assistentes do Pronto Socorro, dentro da rotina do hospital para identificar a causa da meningite, usaremos também uma gota desse líquido para a realização do teste rápido “lateral flow assay”.

Benefícios: Com este estudo você será beneficiado diretamente por realizar um exame

recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil para diagnóstico da doença causada pelo fungo *Cryptococcus*, mas que ainda não está disponível no hospital. Em adição, trará maior conhecimento sobre o tema estudado, beneficiando muitas pessoas no futuro.

Riscos: A quebra da confidencialidade desses dados é possível se pessoas não envolvidas nesta pesquisa tiverem acesso aos prontuários. Os pesquisadores tomarão todas as medidas necessárias para manter a privacidade das informações sobre a sua saúde e prevenir o mau uso dessas informações. Os participantes do estudo não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados deste estudo forem divulgados em qualquer forma. A realização do teste pode provocar leve dor por necessitar de pequena punção na ponta do dedo, mas sem apresentar outros riscos.

O que fazer caso tenha perguntas ou problemas?

Se o(a) senhor(a) tiver alguma pergunta sobre este estudo ou em caso de danos relacionados com a pesquisa, o senhor(a) deverá entrar em contato com o(a) Investigador(a) Principal Fernanda Gurgel de Oliveira, telefone: (11) 982094005.

Caso tenha alguma dúvida ou questão sobre seus direitos como participante deste estudo, o(a) senhor(a) poderá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Infectologia Emílio Ribas no número (11) 3896-1406 ou através do seguinte endereço: Av. Dr. Arnaldo, 165, São Paulo - SP. Horário de Atendimento: de segunda a sexta-feira de 08-13hs (e-mail: comitedeetica@emilioribas.sp.gov.br). Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um grupo de membros independentes do patrocinador/centro de pesquisa responsável por revisar os estudos de pesquisa com o objetivo de proteger os direitos e o bem-estar dos participantes.

O estudo foi explicado com palavras que eu consegui entender, discutir, fazer perguntas e estou satisfeito com as respostas. Ao assinar este TCLE em duas vias, ficando com uma delas, demonstro que aceitei o convite para participar do estudo (**Prevalência de antigenemia criptocócica, utilizando Lateral Flow Assay (LFA) em sangue periférico de pacientes vivendo com HIV/AIDS com imunodepressão avançada e sintomas neurológicos, atendidos em pronto socorro de hospital terciário em São Paulo, Brasil.**)

_____ Data ____/____/____
Nome legível do participante da pesquisa ou responsável legal pelo participante da pesquisa

_____ Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal pelo participante da pesquisa

_____ Data ____/____/____
Nome legível do Pesquisador que obteve o consentimento

_____ Assinatura do Pesquisador que obteve o consentimento

ANEXO 2 – Ficha de acompanhamento dos pacientes

LATERAL FLOW ASSAY EM PACIENTE HIV+ Estudo observacional no Instituto de Infectologia Emílio Ribas PROTOCOLO 38/2019

FICHA

Número do Voluntário: _____

1. IDENTIFICAÇÃO

Natural (Cidade/Estado): _____ Procedente

(Cidade/Estado): _____

Atividade: _____ Gênero: () Masculino () Feminino () Outro

Telefone(s): _____

2. HISTÓRIA DO HIV/AIDS

Data do Diagnóstico: ____/____/____

Último CD4: _____ cél/mm³ Linfócitos totais _____ (absoluto e %) Data ____/____/____ () Nunca
ColetouÚltima carga viral: _____ cóp/mL Log CV _____ cóp/mL Data ____/____/____ () Nunca
ColetouNadir de CD4: _____ cél/mm³ Linfócitos totais _____ (absoluto e %) Data ____/____/____ () Nunca
ColetouCarga viral prévia: _____ cóp/mL Log CV _____ cóp/mL Data ____/____/____ () Nunca
Coletou

Já usou TARV alguma vez? () Sim () Não () Ignorado

TARV na admissão? () Sim () Não () Ignorado Qual?

Doença oportunistas prévias: () Sim () Não () Ignorado

Doença oportunista neurológica prévia: () Sim () Não () Ignorado. Quais:
_____Criptococose prévia?: () Sim () Não () Ignorado. Se sim, qual apresentação
clínica?: _____

Se sim, quando foi diagnosticada? ____/____/____

3. INTERNAÇÃO ATUAL

Tempo de sintomas neurológicos (dias): _____			Data da internação:	
_____ / _____ / _____				
Queixa neurológica principal:				

Outras Queixas Neurológicas:				
Cefaléia	Febre	Náuseas / vômitos	Alteração visual	Convulsões
() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
Déficit motor focal	Alteração de memória	Sonolência	Rebaixamento do nível de consciência	Alteração auditiva
() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não	() Sim () Não
OUTROS:				

4. EXAME NEUROLOGICO NA ADMISSÃO				
Achados alterados:				

5. LATERAL FLOW ASSAY				
- Ponta do dedo (data: ___ / ___ / ___ Hora: ___:___): ()+ ()- ()inválido → se negativo, pular para o item 10				
- LCR (data: ___ / ___ / ___): ()+ ()- ()inválido				
- Observações:				

6. EXAMES				
6.1 EXAMES LABORATORIAIS:				
Admissão: Hb/Ht: _____ Glicemia: _____ Uréia / Creatinina: _____ Na+ : _____ K: _____				
Albumina: _____ TGO: _____ TGP: _____ Bilirubinas T/F: _____				
Hemocultura:				
- Fungo (/ /):				

- Outros (/ / /):				

Outros exames (alterados):				

6.2 EXAMES DE IMAGEM:

-TC de crânio inicial com alterações compatíveis com criptococose (Data: ___/___/___): () Sim () Não () Ignorado

Descrição:

-RM de crânio inicial com alterações compatíveis com criptococose (Data: ___/___/___): () Sim () Não () Ignorado

Ignorado

Descrição:

- RX de tórax (Data: ___/___/___):

- TC de tórax (Data: ___/___/___):

-Observações:

6.3 HISTÓRICO DE LCR (PARA PACIENTES QUE TIVERAM LFA POSITIVO NO SORO)

Resultados de punção lombar	LCR 1 (primeiro)	LCR 2	LCR 3	LCR 4	LCR 5	LCR 7 (último)
DATA						
PA / PF (cmH ₂ O)						
Celularidade PMN / MN Eos/Baso/Plasmo						
Glicose						
Glicose LCR / soro						
Proteínas						
Gram						
Látex bactérias						
Cultura bactérias						
LFA (teste CrAg)						
Cultura fungos						

Tinta da China						
VDRL / HÁ, ELISA ou FTA-Abs						
ADA						
BAAR						
Cultura micobact.						
PCR TB (gene expert)						
PCR Toxo						
Outros						

7. DIAGNÓSTICOS NEUROLÓGICOS

7.1. DIAGNÓSTICOS SINDRÔMICOS DA CRIPTOCOCOSE

Meningite Sim Não Não Meningoencefalite Sim Não

Encefalite focal com efeito expansivo Sim Não Encefalite focal sem efeito expansivo Sim Não

Encefalite difusa Sim Não Alteração neurocognitiva Sim Não

Alteração neuropsiquiátrica Sim Não Mielopatia Sim Não

Poliradiculopatia Sim Não Neuropatia periférica Sim Não

Outros:

7.2 CRIPTOCOCOSE EXTRA-NEUROLÓGICA:

Sim Não Ignorado

Quais locais?: Sangue Medula Pulmão Outro(s):

-Observações (detalhes da manifestação extra-neurológica):

7.3. DIAGNÓSTICOS NEUROLÓGICOS CONCOMITANTES DURANTE A INTERNAÇÃO

Sim Não Desconhecido

Se sim, qual(is) diagnósticos e como foram realizados:

7.4. DIAGNÓSTICOS NÃO NEUROLÓGICOS CONCOMITANTES DURANTE A INTERNAÇÃO:

Sim Não Desconhecido

Se sim, qual(is) diagnósticos e como foram realizados:

7.5 CRIPTO-IRIS?

() Sim () Não () Desconhecido

Se sim:

() Paradoxal () Mascarada () Não identificável

Tempo de TARV (dias): _____ λ CD4 (cél/mm³): _____ λ carga viral (cóp/mL e log): _____ e _____

8. TRATAMENTO DA MENINGITE CRIPTOCOCICA

- Punções de alívio para tratamento da HIC: () Sim () Não () Ignorado

- Quantas punções líquóricas foram realizadas durante a internação?: _____

- Precisou de derivação?: () Sim () Não () Ignorado

- Se derivação, qual?: () DVE () DVP () DLP () DLE ()

Outra: _____

- Esquema inicial. Data: ____ / ____ / ____

() Anfotericina B + fluconazol 1.200 mg/dia

() Anfoterina B + fluconazol 800 mg/ dia

() Anfotericina B + 5 flucitosina

() 5 flucitosina + fluconazol

() Outro: _____

- Número de dias do esquema inicial de indução: _____

- Trocou esquema inicial de indução? () Sim () Não

- Motivo da troca do esquema inicial de indução: _____

- Esquema após troca:

() Anfotericina monoterapia

() Anfotericina B + fluconazol 1.200 mg/dia

() Anfotericina B + fluconazol 800 mg/ dia

() Anfotericina B + 5 flucitosina

() 5 flucitosina + fluconazol 1200 mg/dia

Outro:

- Duração de dias da fase de indução (total): _____

- Duração de dias da internação: _____

- Tratou outras doenças neurológicas: () Sim () Não Lista de medicações e tempo de uso:

9. PACIENTES SEM DOENÇA CRIPTOCOCICA

- LFA positivo no sangue isoladamente? () Sim () Não () Sem informação

- Fez tratamento preemptivo (Fluconazol monoterapia) ? Sim Não Sem informação

- Diagnóstico da(s) doença(s) neurológica(s) final(is):

- Diagnóstico da(s) doença(s) sistêmica(s) final(is):

10. EVOLUÇÃO DO PACIENTE

10.1. Evolução: Alta Óbito Desconhecido. Data: ____ / ____ / ____

10.2. Se alta:

- Evolução 3 meses após: Sobrevida Óbito Desconhecida

- Evolução 6 meses após: Sobrevida Óbito Desconhecida

- Evolução 12 meses após: Sobrevida Óbito Desconhecida

9.3 Se óbito, causa direta do óbito:

Criptococose; Causa específica: _____

Outra causa : _____

Desconhecido

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. I N DANGER: UNAIDS Global AIDS Update 2022. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/ AIDS; 2022. Licence: [Internet]. CC BY-NC-SA 3.0 IGO.[cited 2021 May 12]; Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/in-danger-global-aids-update>
2. Ford N, Shubber Z, Meintjes G, et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* [Internet]. 2015.[cited 2021 May 12];;2(10):438-44. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00137-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00137-X).
3. Bremer M, Kadernani YE, Wasserman S, Wilkinson RJ, Davis AG. Strategies for the diagnosis and management of meningitis in HIV-infected adults in resource limited settings. *Expert Opin Pharmacother*. [Internet]. 2021. [cited 2021 May 12];;22(15):2053-2070. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1940954>
4. Marks M, Jarvis JN, Howlett W, et al. Neurosyphilis in Africa: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*.[Internet]. 2017 [cited 2021 May 12];11(8):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005880>
5. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. [Internet]. 2017 [cited 2021 May 12];17(8):873–881. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00499-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00499-6)
6. Vigil KJ, Salazar L, Hasbun R. Community-acquired meningitis in HIV-infected patients in the United States. *AIDS Patient Care STDS*. [Internet]. 2018. [cited 2021 May 12];32(2):47. Available from: <https://doi.org/10.1089/apc.2017.0286>
7. Herrera-Martínez AD, Herrera-Martínez Y, Pineda AM. Neurological opportunistic diseases in HIV infected patients in a western hospital of Venezuela, 2007 -2009. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2010 [cited 2021 May 12];Nov;14(6):643–4. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1413-86702010000600019>
8. Puccioni-Sohler M, Corrêa RB, Perez MA, Schechter M, Ramos Filho C, Novis SAP. Complicações neurológicas da síndrome de imunodeficiência adquirida experiência do HUCFF - UFRJ: experience at HUCFF-UFRJ.. *Arq Neuro-Psiquiatr* [Internet]. 1991[cited 2021 May 12];Jun;49(2):159–63. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1991000200008>
9. Coelho L, Cardoso SW, Amancio RT, et al. Trends in AIDS-defining opportunistic illnesses incidence over 25 years in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*[Internet].. 2014 [cited 2021 May 12];9(6). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098666>
10. Telles JP, Fernandes R, Barros TD, et al. Neurological manifestations in people living with HIV/AIDS in the late cART era: a prospective observational study at a tertiary healthcare center in São Paulo, Brazil. *HIV Res Clin Pract*. [Internet]. 2021[cited 2021 May 12];22(4):87-95. Available from: <https://doi.org/10.1080/25787489.2021.1975609>
11. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis - diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. [Internet]. 2018 [cited 2021 May 12]; Mar;18(2):155-159. Available from: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-155>

12. Vidal JE, Hernandez AV, de Oliveira AC, Dauar RF, Barbosa SP Jr, Focaccia R. Cerebral toxoplasmosis in HIV-positive patients in Brazil: clinical features and predictors of treatment response in the CART era. *AIDS Patient Care STDS*. [Internet]. 2005 [cited 2021 May 12];19(10):626–634 Available from: <https://doi.org/10.1089/apc.2005.19.626>
13. Vidal JE. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. [Internet]. 2019 [cited 2021 May 12]; 18, 2325958219867315. Available from: <https://doi.org/10.1177/2325958219867315>
14. Wang ZD, Wang SC, Liu HH, et al. Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. [Internet]. 2017 [cited 2021 May 12];4(4):e177–e188. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30005-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30005-X)
15. Britz E, Perovic O, von Mollendorf C, et al. The Epidemiology of Meningitis among Adults in a South African Province with a High HIV Prevalence. [Internet]. 2009 [cited 2021 May 12]; 11(9), 2009-2012. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163036>
16. Ferreira MF, Brito-Santos F, Trilles L, et al. Cryptococcal antigenemia prevalence and clinical data in HIV infected patients from the reference centre at INI-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Southeast of Brazil. [Internet]. 2018 [cited 2021 May 12];63(2), 145–150. Available from: <https://doi.org/10.1111/myc.13032>
17. Lucas Júnior RM, Bogoni G, Reis Schneider GA, Castanheira de Souza NF, Carvalho MK, Vidal JE. AIDS-related cytomegalovirus encephalitis in the late ART era: A retrospective cohort study at a referral center in Brazil. *International Journal of STD & AIDS*. [Internet]. 2022 [cited 2021 May 12];34(4), 229–235. Available from: <https://doi.org/10.1177/09564624221124697>
18. Grønborg HL, Jespersen S, Hønge BL, Jensen-Fangel S, Wejse C. Review of cytomegalovirus coinfection in HIV-infected individuals in Africa. *Rev Med Virol*. [Internet]. 2017 [cited 2021 May 12];27(1). Available from: <https://doi.org/10.1002/rmv.1907>
19. Franca RA, Travaglino A, Varricchio S, et al. HIV prevalence in primary central nervous system lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. [Internet]. 2020 [cited 2021 May 12];216(11):153192. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153192>
20. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde, [Internet]. 2018 [cited 2021 May 12]; 412 p. ISBN 978-85-334-2640-5 Available from: <http://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
21. Augusto L, Neves N, Reis C, Abreu C, Sarmento A. Clinical and Radiological Characterization of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV-Infected Patients: A Retrospective Analysis and Review of the Literature. *Acta Med Port*. [Internet]. 2015 [cited 2021 May 12];28(3):286-96. Available from: <https://doi.org/10.20344/amp.5950>
22. Fournier A, Martin-Blondel G, Lechapt-Zalcman E, et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Unmasking or Worsening AIDS-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Literature Review. *Front Immunol*. [Internet]. 2017 [cited 2021 May 12];8:577. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00577>

23. Advances and Technical Standards in neurosurgery. Vol 21, 172p, 1994 Springer-VerlagfWien, New-Delhi, India.
24. Vidal JE, de Albuquerque Moraes C, de Siqueira REB, et al. HIV-Associated Cryptococcal Meningitis Patients Treated with Amphotericin B Deoxycholate Plus Flucytosine under Routine Care Conditions in a Referral Center in São Paulo, Brazil. *Mycopathologia*. [Internet]. 2021 [cited 2021 May 12];186(1):93-102. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00512-2>
25. Telles JPM, Vidal JE. Neurological co-infections in people living with AIDS/HIV with cerebral toxoplasmosis: a prospective cohort study on the late cART era in São Paulo, Brazil. [Internet]. 2022 [cited 2021 May 12]; 81(1), 33–39. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1759758>
26. Thapa S, Shrestha U. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. 2022 May 10. In: StatPearls [Internet].. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2021 May 12]; Jan-. PMID: 33620872. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567803/>
27. Cevaal PM, Bekker LG, Hermans S. TB-IRIS pathogenesis and new strategies for intervention: Insights from related inflammatory disorders. *Tuberculosis* [Internet]. 2019 [cited 2021 May 12];118, 101863. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.101863>
28. Vinhaes CL, Araujo-Pereira M, Tibúrcio R, et al. Systemic Inflammation Associated with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Persons Living with HIV. *Life* (Basel). [Internet]. 2021 [cited 2021 May 12];18;11(1):65. Available from: <https://doi.org/10.3390/life11010065>
29. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther*. [Internet]. 2007 [cited 2021 May 12]; 08;4:9. Available from: <https://doi.org/10.1186/1742-6405-4-9>
30. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. *AIDS*. [Internet]. 2008 [cited 2021 May 12]; 12;22(5):601-10. Available from: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f4a607>
31. Price P, Morahan G, Huang D, et al. Polymorphisms in cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experienced immune restoration diseases. *AIDS*. [Internet]. 2002 [cited 2021 May 12];18;16(15):2043-7. Available from: <https://doi.org/10.1097/00002030-200210180-00009>
32. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2018 [cited 2021 May 12];7(7). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009012.pub3>
33. Bowen L, Nath A, Smith B. CNS immune reconstitution inflammatory syndrome. *Handb Clin Neurol*. [Internet]. 2018 [cited 2021 May 12];152:167-176. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63849-6.00013-X>
34. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*. [Internet]. 2008 [cited 2021 May 12];8:516–523. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70184-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70184-1)
35. Ssebambulidde K, Bangdiwala AS, Kwizera R, et al. Symptomatic Cryptococcal Antigenemia Presenting as Early Cryptococcal Meningitis With Negative

- Cerebral Spinal Fluid Analysis. *Clin Infect Dis*. [Internet]. 2019 [cited 2021 May 12];68(12):2094-2098. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy817>
36. Chen Y, Shi ZW, Strickland AB, Shi M. Cryptococcus neoformans Infection in the Central Nervous System: The Battle between Host and Pathogen. *Journal of Fungi* [Internet]. 2022 [cited 2021 May 12];8(10):1069. Available from: <https://doi.org/10.3390/jof8101069>
 37. Gushiken AC, Saharia KK, Baddley JW. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. [Internet]. 2021 [cited 2021 May 12];35(2):493-514. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.012>
 38. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* [Internet]. 2007 [cited 2021 May 12]; 21(16):2119–29. Available from: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282a4a64d>
 39. Perfect JR. Cryptococcosis (*Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*). In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th edition. Philadelphia: Elsevier Inc; [Internet]. 2020 [cited 2021 May 12]. p. 3154–61. Available from:
 40. Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2000 [cited 2021 May 12];30(1):47–54. Available from: <https://doi.org/10.1086/313603>
 41. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 12];20:45–53. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid2001.130906>
 42. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing. *J Clin Microbiol*. [Internet]. 2019 [cited 2021 May 12];57(1). Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.01238-18>
 43. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis*. [Internet]. 2014 [cited 2021 May 12];20(1):45-53. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid2001.130906>
 44. Jarvis JN, Percival A, Bauman S, Pelfrey J, Meintjes G, Williams GN, Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. [Internet]. 2011 [cited 2021 May 12];53:1019–23. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cir613>
 45. Gates-Hollingsworth MA, Kozel TR. Serotype sensitivity of a lateral flow immunoassay for cryptococcal antigen. *Clin Vaccine Immunol*. [Internet]. 2013 [cited 2021 May 12];20:634–5 Available from: <https://doi.org/10.1128/CVI.00732-12>
 46. Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, et al. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. [Internet]. 2022 [cited 2021 May 12];386(12):1109-1120. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111904>
 47. Williams DA, Kiiza T, Kwizera R, et al. Evaluation of Fingerstick Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay in HIV-Infected Persons: A Diagnostic Accuracy Study. *Clin Infect Dis*. [Internet]. 2015 [cited 2021 May 12];61(3):464-467. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/civ263>

48. Wake RM, Jarvis JN, Harrison TS, Govender NP. Brief Report: Point of Care Cryptococcal Antigen Screening: Pipetting Finger-Prick Blood Improves Performance of Immunomycologics Lateral Flow Assay. *J Acquir Immune Defic Syndr*. [Internet]. 2018 [cited 2021 May 12]; 15;78(5):574-578. Available from: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001721>
49. WHO. World Health Organization. Guidelines for the Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV-infected Adults, Adolescents and Children. Geneva: [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 6]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550277>
50. Schub T, Forster J, Suerbaum S, Wagener J, Dichtl K. Comparison of a Lateral Flow Assay and a Latex Agglutination Test for the Diagnosis of *Cryptococcus Neoformans* Infection. *Curr Microbiol*. [Internet]. 2021 [cited 2021 May 12];78(11):3989-3995. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00284-021-02664-w>
51. Assy JGPL, Said RDC, Pinheiro OC, Brandão ADS, Boulware DR, França FOS, Vidal JE. High prevalence of Cryptococcal antigenemia using a finger-prick lateral flow assay in individuals with advanced HIV disease in Santarém Municipality, Brazilian Amazon Basin. *Med Mycol*. [Internet]. 2021 [cited 2021 May 12];59(9):909-915. Available from: <https://doi.org/10.1093/mmy/myab021>
52. VIDAL, JE. Protocolo de manejo de meningite criptocócica em PVHIV, Instituto de Infectologia Emilio Ribas - versão 2022 [cited 2021 May 12]. São Paulo – Brasil.
53. Colombo, AC; Rodrigues, LM. Fungal colonization of the brain: anatomopathological aspects of neurological cryptococcosis. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* [Internet]. 2015 [cited 2021 May 12]; 87(2 Suppl.): 1293-1309. Available from: <https://doi.org/10.1590/0001-3765201520140704>
54. Chang CC, Perfect JR. Repeated therapeutic lumbar punctures in cryptococcal meningitis-necessity and/or opportunity? *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2016 [cited 2021 May 12];29(6):539–45. Available from: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000315>
55. Denning DW, Armstrong RW, Lewis BH, et al. Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* [Internet]. 1991 [cited 2021 May 12];91(3):267–72. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90126-i](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90126-i)
56. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [Internet]. [cited 2022 Nov 12]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf>
57. Varghese GK, Crane LR. Evaluation and treatment of HIV-related illnesses in the emergency department. *Ann Emerg Med*. [Internet]. 1994 [cited 2021 May 12];24(3):503-11;(3). Available from: [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(94\)70188-1](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(94)70188-1)
58. Torres M, Moayedi S. Management of Human Immunodeficiency Virus in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*. [Internet]. 2018 [cited 2021

- May12];36(4):777-794. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.06.008>
59. Talan DA, Kennedy CA. The management of HIV-related illness in the emergency department. *Ann Emerg Med*. [Internet]. 1991 [cited 2021 May 12];20(12):1355-65. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)81080-7](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)81080-7)
 60. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2006 [cited 2021 May 12];55(RR-14):1–17 [quiz: CE1–4] Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5514a1.htm>
 61. Mwachofi A, Fadul NA, Dortche C, Collins C. Cost-effectiveness of HIV screening in emergency departments: a systematic review. *AIDS Care*. [Internet]. 2021 [cited 2021 May 12];33(10):1243-1254. Available from: <https://doi.org/10.1080/09540121.2020.1817299>
 62. Fisher KM, Monrief T, Ramzy M, Koyfman A, Long B. Cryptococcal meningitis: a review for emergency clinicians. *Intern Emerg Med*. [Internet]. 2021 [cited 2021 May 12];16(4):1031-1042. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02619-2>
 63. Marco CA, Rothman RE. HIV infection and complications in emergency medicine. *Emerg Med Clin North Am*. [Internet]. 2008 [cited 2021 May 12] 26(2):367-87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2008.01.001>
 64. Laher AE, Paruk F, Venter W, Ayeni OA, Richards GA. Predictors of in-hospital mortality among HIV-positive patients presenting with an acute illness to the emergency department. *HIV Med*. [Internet]. 2021 [cited 2021 May 12]; 22(7):557-566. Available from: <https://doi.org/10.1111/hiv.13097>
 65. Ellis J, Bangdiwala AS, Cresswell FV, Rhein J, Nuwagira E, Ssebambulidde K, Tugume L, Rajasingham R, Bridge SC, Muzoora C, Meya DB, Boulware DR. The Changing Epidemiology of HIV-Associated Adult Meningitis, Uganda 2015-2017. *Open Forum Infect Dis*. [Internet]. 2019 [cited 2021 May 12]; 62(9):1133-5. Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz419>
 66. Bahr NC, Marais S, Caws M, van Crevel R, Wilkinson RJ, Tyagi JS, Thwaites GE, Boulware DR; Tuberculous Meningitis International Research Consortium. GeneXpert MTB/Rif to Diagnose Tuberculous Meningitis: Perhaps the First Test but not the Last. *Clin Infect Dis*. [Internet]. 2016 [cited 2021 May 12]; 1;62(9). Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw083>
 67. Poplin V, Boulware DR, Bahr NC. Methods for rapid diagnosis of meningitis etiology in adults. *Biomark Med*. [Internet]. 2020 [cited 2021 May 12]; 14(6):459-479. Available from: <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0333>
 68. Durski KN, Kuntz KM, Yasukawa K, Virnig BA, Meya DB, Boulware DR. Cost-effective diagnostic checklists for meningitis in resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr*. [Internet]. 2013 [cited 2021 May 12]; 63(3):e101-8. Available from: <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31828e1e56>
 69. Borges MASB, de Araújo Filho JA, Oliveira BJS, et al. Prospective cohort of AIDS patients screened for cryptococcal antigenemia, pre-emptively treated and followed in Brazil. *PLoS One*. [Internet]. 2019 [cited 2021 May 12];14(7). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219928>
 70. Vidal JE, Toniolo C, Paulino A, et al. Asymptomatic cryptococcal antigen prevalence detected by lateral flow assay in hospitalised HIV-infected patients in

- São Paulo, Brazil. *Trop Med Int Health*. [Internet]. 2016 [cited 2021 May 12];21(12):1539-1544. Available from: <https://doi.org/10.1111/tmi.12790>
71. Mimicos EV, Fossaluzza V, Picone CM, et al. Prevalence and Associated Factors of Cryptococcal Antigenemia in HIV-Infected Patients with CD4 < 200 Cells/ μ L in São Paulo, Brazil: A Bayesian Analysis. *J Fungi (Basel)*. [Internet]. 2022 [cited 2021 May 12] 8(12):1284. Available from: <https://doi.org/10.3390/jof8121284>
 72. Ferreira MF, Brito-Santos F, Trilles L, et al. Cryptococcal antigenemia prevalence and clinical data in HIV-infected patients from the reference centre at INI-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Southeast of Brazil. *Mycoses*. [Internet]. 2020 [cited 2021 May 12];63(2):145-150. Available from: <https://doi.org/10.1111/myc.13032>
 73. CrAg® LFA. Cryptococcal Antigen. Immy Diagnostics. [Internet]. Accessed January 15, 2023. Available from: <https://www.immy.com/crag>.
 74. Williams DA, Kiiza T, Kwizera R, et al. Evaluation of fingerstick cryptococcal antigen lateral flow assay in HIV-infected persons: a diagnostic accuracy study. *Clin Infect Dis*. [Internet]. 2015 [cited 2021 May 12];61:464-467. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/civ263>
 75. Boyd K, Kouamou V, Hlupeni A, et al. CryptoART Study Team. Diagnostic Accuracy of Point of Care Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay in Fingerprick Whole Blood and Urine Samples for the Detection of Asymptomatic Cryptococcal Disease in Patients with Advanced HIV Disease. *Microbiol Spectr*. [Internet]. 2022 [cited 2021 May 12];10(4). Available from: <https://doi.org/10.1128/spectrum.01075-22>
 76. Ssebambulidde K, Bangdiwala AS, Kwizera R, et al. Adjunctive Sertraline for Treatment of HIV-associated Cryptococcal Meningitis Team. Symptomatic Cryptococcal Antigenemia Presenting as Early Cryptococcal Meningitis With Negative Cerebral Spinal Fluid Analysis. *Clin Infect Dis*. [Internet]. 2019 [cited 2021 May 12];68(12):2094-2098. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30127-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30127-6)
 77. Wake RM, Molloy SF, Jarvis JN, Harrison TS, Govender NP. Cryptococcal Antigenemia in Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease: Pathophysiology, Epidemiology, and Clinical Implications. *Clin Infect Dis*. [Internet]. 2023 [cited 2021 May 12];76(4):764-770. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac675>
 78. Ssebambulidde K, Bangdiwala AS, Kwizera R, et al.; Adjunctive Sertraline for Treatment of HIV-associated Cryptococcal Meningitis Team. Symptomatic Cryptococcal Antigenemia Presenting as Early Cryptococcal Meningitis With Negative Cerebral Spinal Fluid Analysis. *Clin Infect Dis*. [Internet]. 2019 [cited 2021 May 12];68(12):2094-2098. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy817>
 79. Cunha BA. Central nervous system infections in the compromised host: a diagnostic approach. *Infect Dis Clin North Am*. [Internet]. 2001 [cited 2021 May 12];15(2):567-590. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(05\)70160-4](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70160-4)
 80. Loyse A, Moodley A, Rich P, et al. Neurological, visual, and MRI brain scan findings in 87 South African patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis. *J Infect*. [Internet]. 2015 [cited 2021 May 12];70(6):668-675. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.10.007>

81. Klock C, Cerski M, Goldani LZ. Histopathological aspects of neurocryptococcosis in HIV-infected patients: autopsy report of 45 patients. *Int J Surg Pathol*. [Internet]. 2009 [cited 2021 May 12];17(6):444-448. Available from: <https://doi.org/10.1177/1066896908320550>
82. Silva GD, Guedes BF, Junqueira IR, Gomes HR, Vidal JE. Diagnostic and therapeutic approach to chronic meningitis in Brazil: a narrative review. *Arq Neuropsiquiatr*. [Internet]. 2022 [cited 2021 May 12];80(11):1167-1177. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1758645>
83. Cohadon F, Liguoro D, Youmans JR. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Vol. 21. Springer Science & Business Media; 1994
84. Vidal JE, Oliveira ACP, Pellegrino D, et al. Complicações Neurológicas em Pacientes Infectados pelo HIV e Fatores Associados a Óbito na Era cART: Estudo Observacional Prospectivo no Instituto de Infectologia Emílio Ribas. *Braz J Infect Dis*. [Internet]. 2011 [cited 2021 May 12];15(Suppl 1):23. Available from: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5134/tde-12042023-161625/>
85. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML. Opportunistic Central Nervous System Pathology in Patients with AIDS. *Ann Neurol*. [Internet]. 1988 [cited 2021 May 12];23(Suppl):7-12. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.410230706>
86. Jellinger K, Setinek U, Drlicek M, et al. Neuropathology and general autopsy findings in AIDS during the last 15 years. *Acta Neuropathol*. [Internet]. 2000[cited 2021 May 12]; 100:213-220. Available from: <https://doi.org/10.1007/s004010000245>
87. Tan IL, Smith BR, von Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol*. [Internet]. 2012 [cited 2021 May 12];11(7):605-617. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70098-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70098-4)
88. Faini D, Kalinjuma AV, Katende A, et al. Laboratory-Reflex Cryptococcal Antigen Screening Is Associated With a Survival Benefit in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr*. [Internet]. 2019 [cited 2021 May 12];80(2):205-213. Available from: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001899>
89. Wake RM, Molloy SF, Jarvis JN, Harrison TS, Govender NP. Cryptococcal Antigenemia in Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease: Pathophysiology, Epidemiology, and Clinical Implications. *Clin Infect Dis*. [Internet]. 2023 [cited 2021 May 12];76(4):764-770. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac675>
90. Drain PK, Galagan SR, Govere S, et al. Laboratory Reflex and Clinic-Based Point-of-Care Cryptococcal Antigen Screening for Preventing Meningitis and Mortality Among People Living With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. [Internet]. 2021[cited 2021 May 12];87(5):1205-1213. Available from: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002717>
91. Levin AE, Bangdiwala AS, Nalintya E, et al. Outpatient Cryptococcal Antigen Screening Is Associated With Favorable Baseline Characteristics and Improved Survival in Persons With Cryptococcal Meningitis in Uganda. *Clin Infect Dis*. [Internet]. 2023[cited 2021 May 12];76(3):759-765. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac599>
92. Katchanov J, von Kleist M, Arastéh K, Stocker H. 'Time-to-amphotericin B' in cryptococcal meningitis in a European low-prevalence setting: analysis of diagnostic delays. *QJM*. [Internet]. 2014 [cited 2021 May 12];107(10):799-803. Available from: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu077>

93. Aye C, Henderson A, Yu H, Norton R. Cryptococcosis-the impact of delay to diagnosis. *Clin Microbiol Infect.* [Internet]. 2016 [cited 2021 May 12];22(7):632-635. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.04.022>
94. Evaluation and management of intracranial mass lesions in AIDS. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* [Internet]. 1998 [cited 2021 May 12];50(1):21-6. Available from: <https://doi.org/10.1212/wnl.50.1.21>
95. Tan IL, Smith BR, von Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol.* [Internet]. 2012 [cited 2021 May 12];11(7):605-17. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70098-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70098-4)
96. Durski KN, Kuntz KM, Yasukawa K, Virnig BA, Meya DB, Boulware DR. Cost-effective diagnostic checklists for meningitis in resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr.* [Internet]. 2013 [cited 2021 May 12];63(3):e101-8. Available from: <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31828e1e56>
97. Bahr NC, Marais S, Caws M, et al. Tuberculous Meningitis International Research Consortium. GeneXpert MTB/Rif to Diagnose Tuberculous Meningitis: Perhaps the First Test but not the Last. *Clin Infect Dis.* [Internet]. 2016 [cited 2021 May 12];62(9):1133-5. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw083>
98. Le LT, Spudich SS. HIV-Associated Neurologic Disorders and Central Nervous System Opportunistic Infections in HIV. *Semin Neurol.* [Internet]. 2016. [cited 2021 May 12];36(4):373-81. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585454>
99. McGill F, Griffiths MJ, Solomon T. Viral meningitis: current issues in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* [Internet]. 2017 [cited 2021 May 12];30(2):248-256. Available from: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000355>
100. Poplin V, Boulware DR, Bahr NC. Methods for rapid diagnosis of meningitis etiology in adults. *Biomark Med.* [Internet]. 2020. [cited 2021 May 12];14(6):459-479. Available from: <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0333>
101. Barbier F, Mer M, Szychowiak P, Miller RF, Mariotte É, Galicier L, Bouadma L, Tattevin P, Azoulay É. Management of HIV-infected patients in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* [Internet]. 2020.[cited 2021 May 12];46(2):329-342. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05945-3>
102. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Circuito Rápido da aids avançada – fluxogramas [Internet]./ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. [cited 2021 May 12]; 48 p. : il. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2022/circuito-rapido-da-aids-avancada-fluxogramas.pdf/view>