

## **Análise clínico-epidemiológica de criptococose em indivíduos com hiv: uma revisão sistemática**

### **Clinical-epidemiological analysis of cryptococosis and hiv coinfection: a systematic review**

DOI:10.34115/basrv5n2-014

Recebimento dos originais: 03/02/2021

Aceitação para publicação: 24/03/2021

#### **Amanda Vieira Carrijo**

Acadêmica de Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)  
Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)  
Av. Universitária n. 1440, área 4, bloco K, setor universitário. Goiânia/GO  
E-mail: amandavcarrijo@gmail.com

#### **Beatriz Vieira Carrijo**

Acadêmica de Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)  
Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)  
Av. Universitária n. 1440, área 4, bloco K, setor universitário. Goiânia/GO  
E-mail: beatrizvcarrijo@gmail.com

#### **Lara Nascimento Machado**

Médica pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Rua Mario Bitar, número 134, Setor Marista, Goiânia/GO  
E-mail: laranmachado97@gmail.com

#### **Rogério José de Almeida**

Doutor em Sociologia  
Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)  
Av. Universitária n. 1440, área 4, bloco K, setor universitário. Goiânia/GO  
E-mail: rogeriopucgo@gmail.com

#### **Pedro Paulo Clark de Oliveira**

Acadêmico de Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)  
Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)  
Av. Universitária n. 1440, área 4, bloco K, setor universitário. Goiânia/GO  
E-mail: pedro.paulo.clark@hotmail.com

### **RESUMO**

A criptococose assume caráter oportunista em pacientes vivendo com HIV-AIDS e imunossupressão avançada. A principal forma clínica é a meningoencefalite, responsável por 625.000 mortes anuais. Atualmente, a meningite criptocócica (MC) é a principal causa de meningite oportunista relacionada ao HIV no Brasil e na maioria dos países de baixa e média renda. Tem como objetivo estabelecer o perfil clínico-epidemiológico e os fatores determinantes da coinfeção entre a criptococose e pessoas vivendo com HIV. Trata-se de uma revisão sistemática de estudos publicados em periódicos científicos sobre: criptococose, HIV e AIDS. Buscou-se artigos publicados entre 2010 e 2020 em diferentes bases de dados. Foram selecionados 20 artigos que compuseram a amostra

final. Observou-se como fatores clínicos e epidemiológicos associados à criptococose em pacientes com HIV: predominância de homens jovens, com contagem de células TCD4 <100 células/ $\mu$ L, não uso da terapia antirretroviral ou seu início tardio. É comprovada a importância do rastreamento precoce da criptococose e da MC em pacientes com HIV, por meio de dosagens rotineiras de CrAg ainda em pacientes sem sintomas neurológicos. Assim, deve-se buscar esforços no sentido de priorizar a prevenção da criptococose e da MC em pacientes com HIV, por meio do amplo acesso a terapia antirretroviral, bem como da incorporação da dosagem do CrAg à rotina ambulatorial e hospitalar no atendimento aos pacientes infectados pelo HIV, fomentando a melhora dos dados epidemiológicos atuais.

**Palavras-chave:** Criptococose, Meningite criptocócica, HIV-AIDS, Terapia antirretroviral.

## ABSTRACT

Cryptococcosis assumes an opportunistic character in patients living with HIV-AIDS and advanced immunosuppression. The main clinical form is meningoencephalitis, responsible for 625,000 annual deaths. Currently, cryptococcal meningitis (CM) is the main cause of HIV-related opportunistic meningitis in Brazil and in most low- and middle-income countries. It aims to establish the clinical-epidemiological profile and the determinants of co-infection between cryptococcosis and people living with HIV. It is a systematic review of studies published in scientific journals on: cryptococcosis, HIV and AIDS. We searched for articles published between 2010 and 2020 in different databases. Twenty articles were selected that made up the final sample. It was observed as clinical and epidemiological factors associated with cryptococcosis in patients with HIV: predominance of young men, with TCD4 cell count <100 cells /  $\mu$ L, no use of antiretroviral therapy or its late onset. The importance of early screening for cryptococcosis and CM in patients with HIV is proven, through routine measurements of CrAg even in patients without neurological symptoms. Thus, efforts should be made to prioritize the prevention of cryptococcosis and CM in patients with HIV, through broad access to antiretroviral therapy, as well as the incorporation of CrAg dosage into the outpatient and hospital routine in the care of patients infected with HIV, promoting the improvement of current epidemiological data.

**Keywords:** Cryptococcosis, Cryptococcal meningitis, HIV-AIDS, Antiretroviral therapy.

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo HIV foi descrita com a identificação da epidemia de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) no início dos anos 80 entre homens que fizeram sexo com homens (HSH) nas principais cidades da América do Norte. Mais de 30 anos depois, e em muitos contextos, esse patógeno fúngico continua a impor uma carga substancial de doença em indivíduos infectados pelo HIV. Simultaneamente, outras micoses relacionadas, incluindo criptococose, histoplasmose, coccidiodomicose e talaromicose também permanecem como infecções oportunistas naqueles com imunossupressão

avançada para o HIV (contagem de células CD4  $<100$  células / mm<sup>3</sup>) (ALMEIDA-SILVA et al., 2016; CHASTAIN; HENAO-MARTÍNEZ; FRANCO-PAREDES, 2017).

Apesar dos avanços na área do tratamento da infecção pelo HIV com a terapia antiretroviral (TARV), que é altamente eficaz e segura, muitos pacientes ainda continuam a progredir para imunossupressão avançada associada ao quadro de HIV-AIDS (ALMEIDA-SILVA et al., 2016). Micoses invasivas associadas a infecção pelo HIV apresentam dois grandes desafios: a história natural insidiosa da doença reduz nossa capacidade de definir com precisão a epidemiologia das micoses relacionadas à AIDS e a limitada capacidade de diagnóstico nas áreas mais atingidas pela doença (CHASTAIN; HENAO-MARTÍNEZ; FRANCO-PAREDES, 2017).

Diante deste contexto, observa-se que a criptococose assume caráter oportunista em pacientes vivendo com HIV-AIDS e imunossupressão avançada. A principal forma clínica é a meningoencefalite, responsável por 625.000 mortes anuais (FERREIRA, 2016; MEYA et al., 2019).

Pacientes com Meningite Criptocócica (MC) apresentam cefaleia e febre, com duração média de duas semanas entre o início dos sintomas e a primeira apresentação. Muitos pacientes desenvolvem náuseas, vômitos, diplopia devido ao VI nervo craniano, paralisias e redução da acuidade visual relacionada à pressão elevada no líquido cefalorraquidiano. Se não for tratada, os sintomas podem progredir para alteração do estado mental, redução do nível de consciência, convulsões e até coma (ALMEIDA-SILVA et al., 2016; LIMPER et al., 2016).

A transição da infecção assintomática para criptococose sintomática ocorre ao longo de semanas a meses. Durante esse período, o antígeno criptocócico (CrAg) pode ser detectável no sangue dos indivíduo infectado e é um preditor independente de meningite ou morte (MEYA et al., 2019).

*Cryptococcus neoformans* e o *Cryptococcus gattii* são as duas espécies capazes de causar doença em pacientes infectados pelo HIV com doença avançada (contagem de células CD4  $<100$  células/mm<sup>3</sup>). O *Cryptococcus neoformans*, que é encontrado em todo o mundo, é responsável pela maioria dos casos. Já o *Cryptococcus gattii* encontra-se em expansão recente nos Estados Unidos (CHASTAIN; HENAO-MARTÍNEZ; FRANCO-PAREDES, 2017).

A África Subsaariana tem a maior carga de meningite por *Cryptococcus neoformans* em pacientes com HIV, mas a América Latina tem o terceiro maior número de casos globalmente. Atualmente, a meningite criptocócica é a principal causa de

meningite oportunista relacionada ao HIV no Brasil e na maioria dos países de baixa e média renda. A mortalidade continua a ser inaceitavelmente alta, entre 26% e 63%. Desta maneira, destaca-se a criptococose como uma causa importante de mortalidade na América Latina, sendo, no entanto, potencialmente prevenível (VIDAL et al., 2016).

Diante do exposto, torna-se relevante entender a associação entre criptococose e pacientes com HIV, avaliando critérios clínicos e epidemiológicos na literatura científica mundial. Esta revisão sistemática procura, pois, estabelecer a incidência e prevalência de criptococose em indivíduos com HIV no Brasil e no mundo, a fim de identificar possíveis causas para o aumento das taxas de morbimortalidade por criptococose na população com HIV, apesar dos avanços tecnológicos na área.

Este estudo se justifica também por permitir encontrar evidências científicas de dados clínicos e epidemiológicos de inúmeros países, o que poderá ser norteador políticas de saúde que tenham como anelo a prevenção da criptococose em indivíduos com HIV e, por conseguinte, a redução das taxas de morbimortalidade pela criptococose em indivíduos soropositivos para o HIV.

Assim sendo, a presente pesquisa, mediante uma revisão sistemática mundial, busca responder a seguinte questão de impacto universal na atualidade: Quais fatores clínicos e epidemiológicos estão associados à criptococose em indivíduos vivendo com HIV? Tem por objetivo investigar na literatura científica os fatores associados à correlação entre a criptococose e pessoas vivendo com HIV.

## 2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura científica. Este estudo é desenvolvido por meio de uma pesquisa de estudos primários que, com seus objetivos, métodos e materiais, possibilitam a reprodução por outros autores com vistas a reunir pesquisas científicas e demonstrar as evidências mais recentes sobre o fenômeno investigado (GREENHALGH, 1997).

O estudo seguiu as seguintes etapas: identificação do material (busca nas bases de dados científicas), seleção e elegibilidade (exclusão de registros duplicados e aplicação dos critérios de exclusão) e definição das publicações que foram analisadas como amostra final (MOHER 2009; PANIC, 2013).

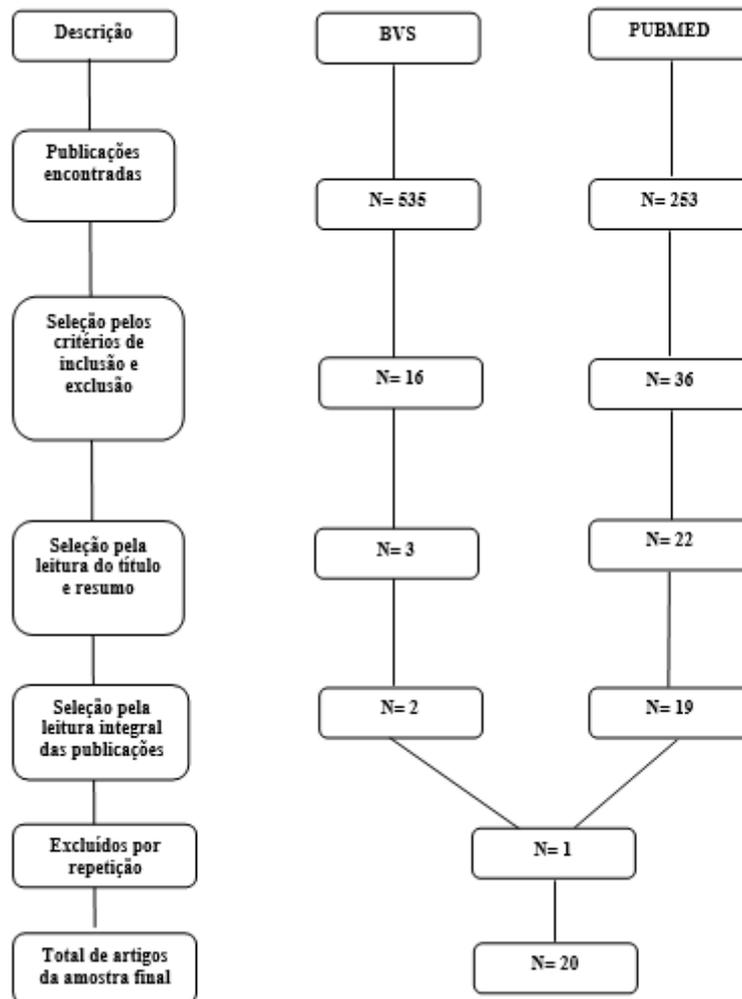
Estudos relevantes em seres humanos foram identificados no banco de dados da Biblioteca Virtual de Saude (BVS) e do PubMed do NCBI (*National Center for*

*Biotechnology Information, USA*) entre os anos de 2010 a 2020. Os descritores nos idiomas português e inglês utilizados foram: criptococose, HIV, AIDS.

A seleção dos artigos para a formação da amostra de 20 artigos seguiu os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados no período de 2010 a 2020, estudos do tipo caso-controle, estudos de prevalência e incidência. Foram coletados os seguintes dados: local onde o estudo foi realizado, tipo de estudo realizado, o nome do periódico, os autores, onde o estudo foi realizado, ano da publicação, período de coleta das amostras, número total e discriminados por sexo para os pacientes e os controles, médias das idades.

Artigos duplicados ou fora dos critérios de inclusão foram excluídos desta revisão sistemática. A pesquisa dos artigos nas bases de dados seguiu o protocolo PRISMA, conforme o fluxograma da Figura 1.

Figura 1. Fluxograma baseado no modelo PRISMA com os resultados da seleção dos artigos.



Foram encontrados 20 artigos, publicados entre 2010 e 2020, em periódicos de: medicina (14), ciências da saúde (5) e biomedicina (1); conforme demonstra o Quadro 1, quadro demonstrativo dos 20 artigos que formaram a amostra final.

Quadro 1. Apresentação da síntese dos dados extraídos dos artigos.

<b>Autores</b>	<b>Título</b>	<b>Periódico</b>	<b>Tipo de estudo</b>
(VIDAL et al., 2018)	Desempenho do ensaio de fluxo lateral do antígeno criptocócico no soro, líquido cefalorraquiano, sangue total e urina em pacientes infectados pelo HIV com meningite criptocócica comprovada por cultura admitidos em um centro de referência brasileiro	Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo	Trata-se de um estudo caso controle prospectivo, com 20 pacientes infectados pelo HIV com primeiro episódio de meningite criptocócica e 33 pacientes infectados pelo HIV no grupo controle. Realizado no Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SP
(MEYER et al., 2013)	The impact of routine cryptococcal antigen screening on survival among HIV-infected individuals with advanced immunosuppression in Kenya	Tropical Medicine & International Health	Estudo caso controle retrospectivo, realizado no Quênia com 12211 pacientes infectados pelo HIV em tratamento no Serviço de Assistência Familiar e Educação sobre AIDS (FANCES)
(DERBIE et al., 2018)	Magnitude of Cryptococcal Antigenemia among HIV Infected Patients at a Referral Hospital, Northwest Ethiopia	Ethiopian journal of health sciences	Trata-se de uma pesquisa retrospectiva com análise dos prontuários de 137 pacientes infectados pelo HIV atendidos na clínica FHRH ART, na Etiópia.
(NDAYISHIMIYE; ROSS, 2018)	An Audit of the Screen-And-Treat Intervention to Reduce Cryptococcal Meningitis in HIV-positive Patients With Low CD4 Count	African journal of primary health care & family medicine	Estudo transversal, descritivo e comparativo, realizado em um hospital regional de uma província na África do Sul.
(RABERAHONA et al., 2018)	Hospitalization of HIV positive patients in a referral tertiary care hospital in Antananarivo Madagascar, 2010-2016: Trends, causes and outcome	PloS one	Estudo retrospectivo com análise de prontuários de pacientes infectados pelo HIV admitidos na Unidade de Doenças Infecciosas de um hospital terciário em Madagascar.
(MOLLOY et al., 2018)	Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa	New England Journal of Medicine	Trata-se de um estudo randomizado fase 3 que compara 3 estratégias de tratamento para meningite criptocócica associada ao HIV
(SÁNCHEZ et al., 2017)	Caracterización molecular de los aislamientos de <i>Cryptococcus</i>	Biomédica	Estudo transversal, descritivo, prospectivo

	<i>neoformans</i> de pacientes con HIV, Guayaquil, Ecuador		
(RAMÍREZ et al., 2017)	Outcomes of HIV-positive patients with cryptococcal meningitis in the Americas	International Journal of Infectious Diseases	Trata-se de um estudo retrospectivo com adultos infectados pelo HIV com meningite criptocócica em atendimento em centros participantes da pesquisa na América Latina.
(TENFORDE et al., 2017)	Advanced human immunodeficiency virus disease in Botswana following successful antiretroviral therapy rollout: incidence of and temporal trends in cryptococcal meningitis	Clinical Infectious Diseases	Trata-se de uma revisão retrospectiva.
(SHARMA et al., 2017)	Neurological manifestations of HIV-AIDS at a tertiary care institute in North Eastern India	Neurology India	Estudo retrospectivo observacional realizado em um centro terciário na Índia.
(VIDAL et al., 2016)	Asymptomatic cryptococcal antigen prevalence detected by lateral flow assay in hospitalised HIV-infected patients in São Paulo, Brazil	Tropical Medicine & International Health	Trata-se de um estudo prospectivo, com amostras colhidas entre 2014 e 2015 de pacientes recrutados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, em São Paulo, Brasil.
(LUO et al., 2015)	Clinical study of 23 pediatric patients with cryptococcosis	European Review for Medical and Pharmacological Sciences	Trata-se de um estudo retrospectivo realizado no West China Second University Hospital.
(KAPOOR et al., 2015)	Six-month outcomes of HIV-infected patients given short-course fluconazole therapy for asymptomatic cryptococcal antigenemia.	AIDS (London, England)	Trata-se de um estudo retrospectivo de pesquisa operacional na Tanzânia (África Oriental)
(MORA et al., 2015)	Cytokine profiles at admission can be related to outcome in AIDS patients with cryptococcal meningitis	PloS one	Trata-se de um estudo caso-controle prospectivo que avalia os perfis basais de citocinas em pacientes com AIDS e meningite criptocócica.
(BALDASSARRE et al., 2014)	Mortality after clinical management of AIDS-associated cryptococcal meningitis in Kenya	East African medical journal	Estudo retrospectivo realizado no Hospital Nacional Kenyatta e Hospital Distrital Mbagathi no Quênia.
(SMITH et al., 2013)	Prevalence of cryptococcal antigenemia and cost-effectiveness of a cryptococcal antigen screening program—Vietnam	PloS one	Estudo de prevalência, realizado com amostras de soro coletadas e armazenadas durante 2009-2012 em Hanoi e Ho Chi Minh, Vietnã.

(DZOYEM et al., 2012)	Prevalence of cryptococcosis among HIV-infected patients in Yaounde, Cameroon	African health sciences	Trata-se de um estudo de prevalência do <i>Cryptococcus neoformans</i> em 3 tipos de amostras de pacientes infectados pelo HIV no Hospital Central de Yaoundé, Camarões.
(OSAZUWA; DIRISU; OKUONGHAE, 2012)	Cryptococcal antigenemia in anti-retroviral naive AIDS patients: prevalence and its association with CD4 cell count	Acta Medica Iranica	Estudo de incidência realizado no Hospital Universitário de Benin, na Nigéria.
(OYELLA et al., 2012)	Prevalence and factors associated with cryptococcal antigenemia among severely immunosuppressed HIV-infected adults in Uganda: a cross-sectional study	Journal of the International AIDS Society	Trata-se de um estudo transversal, envolvendo pacientes do Hospital de Ensino e Referência Nacional Mulago, em Kampala, Uganda.
(YOO et al., 2010)	The prevalence and clinical course of HIV-associated pulmonary cryptococcosis in Uganda	Journal of acquired immune deficiency syndromes	Estudo de prevalência, realizado com pacientes adultos infectados pelo HIV no Hospital Mulago, em Kampala, Uganda.

Encontraram-se 3 estudos brasileiros e 17 estrangeiros: África do Sul (1), Uganda (2), Nigéria (1), Camarões (1), Botsuana (1), Quênia (2), Etiópia (1), Madagascar (1), Tanzânia (1), Vietnã (1), China (1), Índia (1), Equador (1), Estados Unidos (1), México (1). Dos 20 artigos selecionados, mais de 50% avaliaram a população africana, marcando o continente africano como um dos epicentros da associação HIV-criptococose.

Observou-se nos estudos uma predominância do sexo masculino nas amostras como um todo, e a média das idades variando entre 32-39 anos. Ademais, as amostras recrutadas variaram de 20 a 1224 pacientes avaliados. Nota-se que a presente revisão apresentou amostragem geral composta predominantemente por homens jovens africanos.

### 3 DISCUSSÃO

Ao longo dos últimos anos, procurou-se democratizar o acesso à terapia antirretroviral (TARV), o que levou a uma significativa redução mundial da mortalidade em pacientes HIV positivos (RABERAHONA et al., 2018). Assim, com o advento da TARV a amplificação de seu acesso, a infecção pelo HIV e a AIDS têm se tornado

condições crônicas administráveis, ao invés de serem consideradas incuráveis, como já foram enquadradas no passado (SHARMA et al., 2017).

Apesar do acesso à TARV estar diretamente relacionado ao melhor o prognóstico de pacientes infectados pelo HIV, a cobertura do tratamento permanece relativamente baixa e o diagnóstico da infecção pelo HIV ainda é tardio. Como resultado, muitos pacientes evoluem a óbito em decorrência de infecções oportunistas (IOs) relacionadas ao HIV nas semanas anteriores e meses após o início da TARV (RAMÍREZ et al., 2017). O *Cryptococcus neoformans*, um agente causador da criptococose, é considerado um importante fator etiopatogênico de morbimortalidade infecciosa, especialmente entre pacientes HIV positivos que vivem na África Subsaariana (DERBIE et al., 2018).

Constata-se uma ampla prevalência de *C. neoformans* sorotipo A, MAT $\alpha$  e genótipo VNI entre os isolados por estudos moleculares (SÁNCHEZ et al., 2017), sorotipo mais associado aos pacientes coinfectados pelo HIV e criptococo.

Na África Subsaariana, a Meningite Criptocócica (MC) é responsável por cerca de 720.000 mortes anualmente. A mortalidade da MC em grande parte da África é de 40-66%. Isso se deve em grande parte a fatores que incluem a indisponibilidade ou dificuldade em administrar o tratamento antifúngico intravenoso, em monitorar a toxicidade dos medicamentos e a escassez de médicos capazes de realizar punções lombares em série. Por esses motivos, a prevenção da doença pode reduzir a mortalidade de maneira mais eficaz. Ademais, a triagem de pacientes sintomáticos para antigenemia criptocócica fornece uma janela para essa intervenção preventiva (KAPOOR et al., 2015).

O antígeno criptocócico (CrAg) torna-se detectável no soro e na urina, em média, 22 dias antes do início dos sintomas em pacientes que finalmente desenvolvem a MC. Nesse sentido, o estudo de Kapoor et al. (2015) sugeriu que quatro semanas de altas doses de fluconazol previnem a morte em pacientes com CrAg positivo, oferecendo perspectiva para a prevenção da MC na prática, mesmo em locais onde as instalações laboratoriais são escassas – já que foi utilizado um teste de diagnóstico no local de atendimento – o que incita a dosagem de CrAg de rotina como método de triagem.

A antigenemia criptocócica, ou infecção criptocócica assintomática é, portanto, uma condição prevalente e altamente mórbida entre indivíduos infectados pelo HIV na África e no Sudeste Asiático. Nesse sentido, o *Family AIDS Care and Education Services* (FACES), um programa descentralizado de atendimento e tratamento de HIV no Quênia, iniciou uma intervenção para rastrear indivíduos infectados pelo HIV com imunossupressão avançada para infecção criptocócica precoce e tratar aqueles com

infecção criptocócica (com TARV e fluconazol em altas doses), a fim de determinar se essa intervenção melhoraria a sobrevida entre todos os adultos com contagens de  $CD4 \leq 100$  células/ $\mu L$  em comparação com um controle (MEYER et al, 2013). Vidal et al. (2018) demonstraram em seu estudo certo benefício (menor risco de morte) nos pacientes com HIV e infecção criptocócica assintomática que iniciaram o tratamento com TARV e fluconazol quando comparados com estudos em que os pacientes não foram tratados, corroborando para o contexto da necessidade de prevenção da MC.

A fim de melhor compreender o risco de MC em pacientes HIV positivos, Baldassarre et al. (2014) concluíram que sexo masculino, uso atual ou anterior da TARV e contagem de linfócitos T  $CD4 +$  menor que 50 foram preditores significativos de mortalidade. Por outro lado, no mínimo duas semanas de tratamento com anfotericina B, início da TARV e monitoramento dos níveis de creatinina e eletrólitos foram significativamente associados à maior sobrevida (BALDASSARRE et al, 2014). Outro estudo, por sua vez, revelou baixo índice de massa corporal, dor no pescoço, sinais de irritação meníngea e diagnóstico recente de infecção pelo HIV como também preditores independentes de antigenemia criptocócica sérica positiva (OYELLA et al., 2012).

No estudo de Vidal et al. (2016) 3,1% dos pacientes infectados pelo HIV com  $CD4 < 200$  sem sintomas para MC apresentaram antigenemia criptocócica em São Paulo, sugerindo que o rastreamento de MC com dosagem rotineira de CrAg pode ser benéfica na América do Sul.

O estudo de Ndayishimiye e Ross (2018) mostrou que 5,1% de um total de 3702 pacientes com baixa contagem de células  $CD4$  possuíam o antígeno identificador de criptococose (CrAg). A meningite criptocócica continua com uma mortalidade significativa, apesar da introdução de altas doses de fluconazol nos guidelines de tratamento da África do Sul, por exemplo. Neste estudo de NDAYISHIMIYE; ROSS (2018) a mortalidade foi de 30%. Visando atuar na redução desses índices, estudos propondo novos esquemas terapêuticos *off-label* para MC na África-Subsaariana, como uma semana de anfotericina B associado a flucitosina e 2 semanas de fluconazol mais flucitosina mostraram resultados satisfatórios (MOLLOY et al., 2018).

Quando sintomática, um alto índice de suspeita clínica quanto ao envolvimento neurológico em pacientes com HIV é a chave para o diagnóstico precoce da Criptococose e instituição terapêutica específica, o que, por sua vez, diminui consideravelmente a morbimortalidade desses pacientes (SHARMA et al, 2017). No estudo indiano de Sharma et al. (2017) a mortalidade de pacientes com HIV e MC foi de 40%, sendo preditores de

pior prognóstico: hipoglicorraquia, elevada pressão de saída do líquido, hemocultura positiva e altos títulos de antígeno criptocócico.

Tratando-se da infecção fúngica já instalada, a MC tem sido predominantemente observada na maioria dos casos de infecção avançada pelo HIV. A MC normalmente afeta indivíduos com contagens de células T CD4 <100 células /  $\mu$ L, é frequentemente descrita após o início tardio da TARV, bem como em indivíduos que não receberam TARV (RAMÍREZ et al., 2017; TENFORDE et al., 2017). O estudo de Mora et al. (2015) constatou que a gravidade da MC e a imunodeficiência avançada na admissão foram relacionadas a piores desfechos clínicos nos pacientes avaliados. Por outro lado, o perfil predominante de citocinas Th1 entre os sobreviventes confirma seu papel central no controle da infecção e seria um marcador prognóstico na MC.

O tratamento de pacientes com MC associada ao HIV é extremamente caro e está associado a maus resultados em ambientes com recursos limitados, como o Vietnã. Mesmo em circunstâncias ideais, a mortalidade pode chegar a 15%. Para reduzir as mortes por MC, a OMS recomendou a consideração da triagem de pacientes infectados pelo HIV e que não fizeram uso da TARV com CD4 <100 células /  $\text{mm}^3$  para doença criptocócica em áreas com alta prevalência de infecção por *Cryptococcus*. Na análise de Smith et al. (2013), o CrAg sérico esteve presente em 2–6% dos pacientes infectados pelo HIV com CD4 <100 células /  $\text{mm}^3$  no Vietnã. Nessas prevalências, um programa de triagem de criptococos no Vietnã custaria menos de 190 dólares por ano de vida, o que reitera o benefício também econômico do rastreamento para Criptococose em pacientes infectados pelo HIV.

Vale ressaltar que a criptococose pode ocorrer também, em crianças não infectadas pelo HIV e imunocompetentes, apesar de bem mais rara. Deve-se considerar um diagnóstico de criptococose disseminada para crianças que apresentam febre inexplicável a longo prazo, tosse leve, imagem torácica inconsistente com sintomas clínicos, linfadenectasias, hepatoesplenomegalia e eosinofilia. E mesmo nesses pacientes a mortalidade persiste alta (LUO et al., 2015).

Para minimizar o número de mortes, sua verificação de rotina deve ser integrada ao tratamento de pacientes com AIDS, principalmente porque os sintomas não são patognomônicos. Estudos recomendam que o diagnóstico laboratorial de infecções criptocócicas seja realizado em pacientes com HIV e a acessibilidade à TARV seja intensificada, pois o risco de doenças criptocócicas é reduzido entre as pessoas que

recebem esses tratamentos (DZOYEM et al., 2012; OSAZUWA; DIRISU; OKUONGHAE, 2012).

Desta maneira, analisando os aspectos clínicos e epidemiológicos da associação entre HIV e Criptococose, observou-se nesta revisão sistemática a maior prevalência dessa correlação no continente africano, seja pelo diagnóstico tardio do HIV, início tardio da TARV, alto custo do tratamento para MC ou, mesmo, inexistência de rastreamento para MC nesses indivíduos, dificuldades encontradas no próprio sistema socioeconômico dos países subdesenvolvidos, apesar de todos os avanços tecnológicos no controle da AIDS atualmente no mundo. (RABERAHONA et al., 2018; RAMÍREZ et al., 2017; SHARMA et al., 2017; SMITH et al., 2013).

O tratamento e controle da infecção do HIV mostrou-se ainda mais importante no sentido da prevenção de infecções oportunistas que levam esses pacientes frequentemente ao óbito. Já que essas infecções oportunistas são, em geral, contraídas mais facilmente quando a AIDS já está instalada ou a infecção pelo HIV já avançada. Por isso, os estudos selecionados e analisados na presente revisão pontuam tantos fatores preditores de morbimortalidade (acima descritos), sendo a contagem de CD4 e a instituição da TARV os que mais aparecem (BALDASSARRE et al., 2014; DZOYEM et al., 2012; KAPOOR et al., 2015; OSAZUWA; DIRISU; OKUONGHAE, 2012; OYELLA et al., 2012; SHARMA et al., 2017).

Nesse sentido, o início precoce da TARV, inclusive naqueles com infecção pulmonar isolada, pode melhorar o prognóstico desses pacientes, mesmo sem terapia antifúngica. Constatações como essa sugerem que alguns pacientes infectados pelo HIV com *C. neoformans* isolado em amostras respiratórias podem ter colonização ou infecção localizada (YOO et al., 2010), por isso o rastreamento de MC torna-se tão imprescindível nessa população específica. Essa triagem oferece, portanto, uma oportunidade para intervenção precoce e para redução dos níveis de morbimortalidade em todo o mundo.

#### 4 CONCLUSÃO

Observou-se como fatores clínicos e epidemiológicos associados à criptococose em indivíduos vivendo com HIV a predominância de contagem de T CD4 <100 células /  $\mu$ L, início tardio da TARV ou não uso da TARV. Ademais, apesar dos persistentes altos índices de mortalidade por MC em pacientes com HIV em todo o mundo - chegando a 40% no continente africano – a dosagem sérica de CrAg têm se mostrado relevante na

mensuração do risco para o desenvolvimento de MC ainda em pacientes assintomáticos, isto é, com ausência de sintomas neurológicos.

Dessa forma, é comprovada a importância do rastreamento precoce da criptococose e da MC em pacientes com HIV, por meio de dosagens rotineiras de CrAg ainda em pacientes sem sintomas neurológicos, a fim de introduzir precocemente a terapia antifúngica e reduzir a morbimortalidade desses pacientes. Essa revisão deverá servir de alerta à comunidade científica em relação aos preditores de mortalidade, no sentido de priorizar a prevenção da criptococose e da MC em pacientes com HIV, por meio do amplo acesso a TARV, bem como servir de base para incitar a incorporação da dosagem do CrAg à rotina ambulatorial e hospitalar no atendimento aos pacientes infectados pelo HIV, fomentando a melhora dos dados epidemiológicos atuais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA-SILVA, F. et al. Multiple opportunistic fungal infections in an individual with severe HIV disease: a case report. **Revista iberoamericana de micologia**, v. 33, n. 2, p. 118-121, 2016.

BALDASSARRE, R. et al. Mortality after clinical management of AIDS-associated cryptococcal meningitis in Kenya. **East African medical journal**, v. 91, n. 5, p. 145-151, 2014.

CHASTAIN, D. B.; HENAO-MARTÍNEZ, A. F.; FRANCO-PAREDES, C. Opportunistic invasive mycoses in AIDS: cryptococcosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, and talaromycosis. **Current infectious disease reports**, v. 19, n. 10, p. 36, 2017.

DERBIE, A. et al. Magnitude of Cryptococcal Antigenemia among HIV Infected Patients at a Referral Hospital, Northwest Ethiopia. **Ethiopian Journal of Health Sciences**, v. 28, n. 4, 2018.

DZOYEM, J. F. et al. Prevalence of cryptococcosis among HIV-infected patients in Yaounde, Cameroon. **African health sciences**, v. 12, n. 2, p. 129-133, 2012.

FERREIRA, M. F. Prevalência de antigenemia criptocócica em pacientes HIV positivos com imunossupressão avançada no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas. 2016. 84 f. **Dissertação. Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas**. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

GREENHALGH, T. Papers that summarise other papers (systematic reviews and metaanalyses). **BMJ**, v. 315, 7109, p. 672-675, 1997.

KAPOOR, S. W. et al. Six-month outcomes of HIV-infected patients given short-course fluconazole therapy for asymptomatic cryptococcal antigenemia. **AIDS (London, England)**, v. 29, n. 18, p. 2473, 2015.

LIMPER, A. H. et al. Fungal infections in HIV/AIDS. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. e334-e343, 2017.

LUO, F. L. et al. Clinical study of 23 pediatric patients with cryptococcosis. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 19, n. 20, p. 3801-3810, 2015.

MEYA, D. B. et al. Reflexive Laboratory-Based Cryptococcal Antigen Screening and Preemptive Fluconazole Therapy for Cryptococcal Antigenemia in HIV-Infected Individuals With CD4 < 100 Cells/ $\mu$ L: A Stepped-Wedge, Clúster-Randomized Trial. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 80, n. 2, p. 182-189, 2019.

MEYER, A. C. L. et al. The impact of routine cryptococcal antigen screening on survival among HIV-infected individuals with advanced immunosuppression in Kenya. **Tropical Medicine & International Health**, v. 18, n. 4, p. 495-503, 2013.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Ann Intern Med**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

MOLLOY, S. F. et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 11, p. 1004-1017, 2018.

MORA, D. J. et al. Cytokine profiles at admission can be related to outcome in AIDS patients with cryptococcal meningitis. **PloS one**, v. 10, n. 3, p. e0120297, 2015.

NDAYISHIMIYE, E.; ROSS, A. J. An audit of the screen-and-treat intervention to reduce cryptococcal meningitis in HIV-positive patients with low CD4 count. **African journal of primary health care & family medicine**, v. 10, n. 1, p. 1-7, 2018.

OSAZUWA, O. F.; DIRISU, O.; OKUONGHAE, E. Cryptococcal antigenemia in anti-retroviral naive AIDS patients: prevalence and its association with CD4 cell count. **Acta Medica Iranica**, p. 344-347, 2012.

OYELLA, J. et al. Prevalence and factors associated with cryptococcal antigenemia among severely immunosuppressed HIV-infected adults in Uganda: a cross-sectional study. **Journal of the International AIDS Society**, v. 15, n. 1, p. 15, 2012.

RABERAHONA, M. et al. Hospitalization of HIV positive patients in a referral tertiary care hospital in Antananarivo Madagascar, 2010-2016: Trends, causes and outcome. **PloS one**, v. 13, n. 8, p. e0203437, 2018.

RAMÍREZ, B. C. et al. Outcomes of HIV-positive patients with cryptococcal meningitis in the Americas. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 63, p. 57-63, 2017.

SÁNCHEZ, S. et al. Molecular characterization of *Cryptococcus neoformans* isolates from HIV patients, Guayaquil, Ecuador. **Biomédica**, v. 37, n. 3, p. 425-430, 2017.

SHARMA, S. R. et al. Neurological manifestations of HIV-AIDS at a tertiary care institute in North Eastern India. **Neurology India**, v. 65, n. 1, p. 64, 2017.

SMITH, R. M. et al. Prevalence of cryptococcal antigenemia and cost-effectiveness of a cryptococcal antigen screening program–Vietnam. **PloS one**, v. 8, n. 4, p. e62213, 2013.

TENFORDE, M. W. et al. Advanced human immunodeficiency virus disease in Botswana following successful antiretroviral therapy rollout: incidence of and temporal trends in cryptococcal meningitis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 5, p. 779-786, 2017.

VIDAL, J. E. et al. Asymptomatic cryptococcal antigen prevalence detected by lateral flow assay in hospitalised HIV-infected patients in São Paulo, Brazil. **Tropical Medicine & International Health**, v. 21, n. 12, p. 1539-1544, 2016.

VIDAL, J. E. et al. Performance of cryptococcal antigen lateral flow assay in serum, cerebrospinal fluid, whole blood, and urine in HIV-infected patients with culture-proven cryptococcal meningitis admitted at a Brazilian referral center. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 60, 2018.

YOO, S. D. et al. The prevalence and clinical course of HIV-associated pulmonary cryptococcosis in Uganda. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 54, n. 3, p. 269, 2010.