



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CUIDADOS INTENSIVOS E PALIATIVOS

Juliana Loes Torres

**Prevalência de meningite na antigenemia criptocócica assintomática em pacientes com
HIV: revisão sistemática**

Florianópolis
2020

Juliana Loes Torres

**Prevalência de meningite na antigenemia criptocócica assintomática em pacientes com
HIV: revisão sistemática**

Tese submetida ao Programa de Pós Graduação em Cuidados Intensivos e Paliativos da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Cuidados Intensivos e Paliativos.
Orientador: Profa. Dra. Mariângela Pimentel Pincelli

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Torres, Juliana Loes

Prevalência de meningite na antigenemia criptocócica
assintomática em pacientes com HIV: revisão sistemática /
Juliana Loes Torres ; orientadora, Mariângela Pimentel
Pincelli, .

51 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde,
Programa de Pós-Graduação em Cuidados Intensivos e
Paliativos, Florianópolis, .

Inclui referências.

1. Cuidados Intensivos e Paliativos. 2. Meningite
criptocócica. 3. Infecções por HIV. 4. Epidemiologia. 5.
Programas de rastreamento. I. Pincelli, Mariângela Pimentel
. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de
Pós-Graduação em Cuidados Intensivos e Paliativos. III.
Título.

Juliana Loes Torres

Prevalência de meningite na antigenemia criptocócica assintomática em pacientes com HIV: revisão sistemática

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profa. Dra. Mariângela Pimentel Pincelli
MCIP - UFSC

Prof. Dr. Fernando Osni Machado
MCIP - UFSC

Profa. Dra. Regina Célia Santos Valim
Departamento Clínica Médica - CCS - UFSC

Prof. Dr. Leonardo Jönck Staub
Departamento Clínica Médica - CCS - UFSC

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Cuidados Intensivos e Paliativos.

Prof. Dr. Fernando Osni Machado
Coordenador(a) do Programa

Profa. Dra. Mariângela Pimentel Pincelli
Orientadora

Florianópolis, 2020.

AGRADECIMENTOS

Aos mestres da Residência Médica em Infectologia do Hospital Nereu Ramos, em especial à Dra Regina Célia Santos Valim, que apoiou meu ingresso neste mestrado.

Aos pacientes que inspiraram este trabalho.

Ao Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências/UFSC e às colegas que aceitaram participar e iniciar o processo de revisão, Magali Chaves Luiz e Patrícia Cavalcanti de Albuquerque Saldanha.

Em especial à Profa. Dra. Mariângela Pimentel Pincelli, por ter aceitado esta orientação, pelos ensinamentos, pela fé, paciência, carinho e todas as longas horas de dedicação para que este trabalho fosse possível.

RESUMO

Objetivo: Estimar a prevalência de meningite criptocócica assintomática em pacientes com vírus da imunodeficiência humana e antigenemia positiva para criptococo. **Métodos:** Foi realizada revisão sistemática nas bases PubMed, SciELO, LILACS, Web of Science, ProQuest Dissertation&Theses, Scopus, Cochrane (Trials), Open Gray e Google Scholar de estudos até outubro de 2019. Seleção, leitura e extração de dados feita independentemente por mais de um autor em todas as etapas. **Resultados:** Foram avaliados 2334 estudos e incluídos ao final 16 estudos, com moderado risco de viés. Entre 32026 pacientes, 1814 pacientes tinham antigenemia positiva [6,94% (IC95% 5,52-8,50); I²=93,32%]. Meningite sem suspeita clínica foi constatada em 148 deles [(9,85% (IC95% 5,5-15,3); I²=85,75%), sendo 36 completamente assintomáticos [4,36% (IC95% 1,05-9,78); I²=63,89%]. Entre os pacientes com antigenemia positiva sem suspeita de meningite criptocócica que foram de fato submetidos à punção lombar, 25,4% (IC95% 13,35-39,78; I²=83,81%) tinham meningite. **Conclusão:** Existe evidência da existência de meningite criptocócica em pacientes com vírus da imunodeficiência humana e antigenemia criptocócica detectável, mesmo na ausência de suspeita clínica, inclusive em pacientes completamente assintomáticos. Portanto, é importante a realização de punção lombar em todos os pacientes com antigenemia positiva, permitindo diagnóstico precoce e tratamento efetivo da meningite criptocócica. São necessários mais estudos para avaliar a correlação entre título da antigenemia criptocócica e positividade do líquido, as características clínicas e laboratoriais detalhadas e o prognóstico com maior qualidade nesta população.

Palavras-chave: meningite criptocócica, infecções por HIV, epidemiologia, programas de rastreamento, antígenos.

ABSTRACT

Objective: To estimate the prevalence of asymptomatic cryptococcal meningitis in patients with human immunodeficiency virus and positive cryptococcal antigenemia. **Methods:** A systematic review was done on bases PubMed, SciELO, LILACS, Web of Science, ProQuest Dissertation & Theses, Scopus, Cochrane (Trials), Open Gray and Google Scholar for studies until October 2019. Selection, reading and data extraction were made independently by more than one author at all stages. **Results:** 2334 studies were evaluated and 16 were included, with a moderate risk of bias. Among 32026 patients, 1814 had positive antigenemia [6.94% (95%CI 5.52-8.50); I²=93.32%]. Meningitis without clinical suspicion was found in 148 of them [9.85% (95%CI 5.5-15.3); I²=85.75%] and 36 were completely asymptomatic [4.36% (95%CI 1.05-9.78); I²=63.89%]. Among patients with positive antigenemia without suspected cryptococcal meningitis who were actually submitted to lumbar puncture, 25.4% (95%CI 13.35-39.78, I²=83.81%) had meningitis. **Conclusion:** There is evidence of the existence of cryptococcal meningitis in patients with human immunodeficiency virus and detectable cryptococcal antigenemia, even in the absence of clinical suspicion or in completely asymptomatic patients. Therefore, it is important to perform lumbar puncture in all patients with positive antigenemia, allowing early diagnosis and effective treatment of cryptococcal meningitis. Further studies are needed to assess correlation between cryptococcal antigenemia titer and cerebrospinal fluid positivity, detailed clinical and laboratory characteristics and prognosis with higher quality in this population.

Keywords: cryptococcal meningitis, HIV infections, epidemiology, screening programs, antigens.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção dos estudos.....	22
Figura 2 - Gráfico de floresta – prevalência de CRAG+ nos estudos avaliados.....	27
Figura 3 - Gráfico de floresta – Prevalência de meningite não suspeitada entre os CRAG+ nos estudos avaliados.....	27
Figura 4 - Gráfico de floresta – prevalência das meningites assintomáticas entre os CRAG+....	28
Figura 5 - Gráfico de floresta – prevalência de meningite insuspeitada entre os pacientes com antigenemia criptocócica positiva submetidos à punção lombar.....	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Risco de viés entre os estudos.....	25
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos.....	24
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CRAG – antigenemia criptocócica

CRAG+ - antigenemia criptocócica positiva

CRAG- - antigenemia criptocócica negativa

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde

FDA – *Food and Drug Administration*

GXM – Glucuronoxilomanana

GalXM - Galactoxilomanana

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

LA – Aglutinação com látex

LFA – *Lateral flow assay*, teste imunocromatográfico para antigenemia criptocócica

MC – Meningite criptocócica

MCNS – Meningite criptocócica não suspeitada

MeSH - Medical Subject Headings

NNS – *Number necessary to “screen-and-treat”*

NNT – *Number necessary to treat*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PL – Punção lombar

TARV – terapia antirretroviral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	OBJETIVOS	16
2	MÉTODOS.....	17
2.1	Protocolo e registro.....	17
2.2	Crterios de Elegibilidade	17
2.3	Fonte de Informao	17
2.4	Busca.....	18
2.5	Seleo dos estudos	18
2.6	Processo de coleta de dados.....	18
2.7	Dados coletados	18
2.8	Risco de vies nos estudos individuais.....	19
2.9	Medidas de efeito.....	20
2.10	Sntese dos resultados	20
2.11	Risco de vies entre os estudos	21
3	RESULTADOS	22
3.1	Seleo dos estudos	22
3.2	Caractersticas dos estudos	23
3.3	Risco de vies entre os estudos	23
3.4	Resultados dos estudos individuais	23
3.5	Sntese dos resultados	26
4	DISCUSSO	29
5	CONCLUSO.....	32
	REFERÊNCIAS.....	333
	APÊNDICE A – Estratgias de busca nas bases de dados.....	37
	APÊNDICE B – Caractersticas dos estudos individuais.....	411

APÊNDICE C – Cálculo amostral para avaliação do risco de viés quanto ao tamanho da amostra	455
APÊNDICE D – Gráficos de funil relativos às metanálises realizadas	466
APÊNDICE E – Declaração sobre financiamento.....	488
ANEXO A – Aprovação do protocolo no PROSPERO.....	49
ANEXO B – Comprovante de submissão à Revista Brasileira de Epidemiologia.....	50
ANEXO C – Instrumento de Avaliação de Viés.....	51

1 INTRODUÇÃO

A meningite criptocócica (MC) continua sendo importante causa de mortalidade entre os pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), a despeito dos avanços da terapia antirretroviral. Estima-se que seja responsável por 15% das mortes relacionadas à Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS) mundialmente, atrás apenas da tuberculose. A maioria das MC - 73% dos casos, ocorrem na África Subsaariana (RAJASINGHAM *et al.*, 2017). Um estudo multicêntrico prospectivo acompanhou 501 pacientes em tratamento para MC da África do Sul, Tailândia, Uganda e Malawi, e encontrou uma mortalidade de 17% em 2 semanas e 34% em 10 semanas. No subgrupo acompanhado por 12 meses (263 pacientes, África do Sul), a mortalidade chegou a 41% ao final do período de seguimento. Treze por cento evoluíram com Síndrome da Reconstituição Imune (JARVIS *et al.*, 2014). No estudo de Aye *et al.*, quarenta e cinco por cento dos pacientes com envolvimento do sistema nervoso central desenvolveram déficits neurológicos a longo prazo - diminuição da acuidade visual, surdez, incontinência, convulsões, déficit cognitivo e ataxia foram relatados. Observou-se associação significativa entre aqueles com e sem déficits neurológicos a longo prazo e no tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico (mediana de 45,5 dias versus 18,5 dias, respectivamente) e tempo desde a apresentação até o diagnóstico (mediana de 14,5 dias versus 7 dias, respectivamente) (AYE *et al.*, 2016). A estratégia de triagem e tratamento preemptivo através da detecção de antigenemia criptocócica (CRAG) vem sendo cada vez mais utilizada, especialmente após a introdução do *Lateral Flow Assay*, uma ferramenta utilizável facilmente mesmo em locais com pouca infra-estrutura laboratorial. Kapoor *et al.* conseguiu demonstrar que, em *follow-up* de 6 meses, a mortalidade dos pacientes CRAG+ tratados preemptivamente não foi maior que a mortalidade dos pacientes CRAG-.(KAPOOR *et al.*, 2015)

O criptococo é um fungo da classe *Blastomycetes*, família *Cryptococcaceae*. O gênero *Cryptococcus* possui duas espécies de maior relevância clínica, as quais são associadas a cinco sorotipos: *neoformans*, sorotipos A, D e AD e *gattii* sorotipos B e C. A espécie *neoformans* do fungo é a mais comum, inclusive no Brasil, e é associada à doença em imunossuprimidos. O sorotipo A é responsável por aproximadamente 95% das infecções (LIN E HEITMAN, 2006; MAZIARZ E PERFECT, 2016). O criptococo é o único fungo patogênico ao homem envolto por uma cápsula, cujos componentes mais importantes são dois polissacarídeos – GXM (glucuronoxilomanana) e GalXM (galactoxilomanana) – e manoproteínas. A GXM, que

representa 90 a 95% da massa capsular e, através da interação direta com macrófagos, pode induzir à apoptose das células fagocíticas e dos linfócitos T ativados, além de inibir citocinas inflamatórias e levar ao aumento na produção de citocinas anti-inflamatórias (VECCHIARELLI *et al.*, 2013). Outros fatores de virulência do criptococo são a produção de melanina, a habilidade de crescer a 37°C e a produção de enzimas de degradação como a urease e a fosfolipase B (KWON-CHUNG *et al.*, 2015).

A infecção humana é consequente à inalação de basidiósporos ou leveduras, aerossolizados a partir do solo, árvores ou excrementos de pombos, atingindo as vias respiratórias baixas (LIN E HEITMAN, 2006; FOCACCIA E VERONESI, 2015). É tipicamente assintomática e pode evoluir para latência. Alterações na imunidade do hospedeiro podem, então, levar a reativação e disseminação hematogênica para qualquer órgão – pele, olhos, miocárdio, ossos, articulações, pulmão, próstata, trato urinário – porém há tropismo pelo sistema nervoso central (LIN E HEITMAN, 2006).

A MC manifesta-se como uma meningoencefalite subaguda – o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de cerca de 2 semanas, nos pacientes infectados com HIV e 6 a 12 semanas em não-HIV (WILLIAMSON *et al.*, 2016). Ocorre preferencialmente em indivíduos com prejuízo da imunidade celular e, portanto, assume maior importância nos pacientes com CD4 inferior a 100 células/mm³ (MEINTJES, 2016). Conforme a severidade da hipertensão intracraniana associada à MC, o paciente pode apresentar cefaleia, vômitos, papiledema, paralisia de pares cranianos, diminuição da acuidade visual, cegueira, confusão mental e coma (LOFGREN *et al.*, 2017).

A detecção do antígeno criptocócico (CRAG) – a glucuronoxilomanana (GXM), o polissacarídeo capsular predominante – e a cultura são outros métodos diagnósticos disponíveis. A detecção do CRAG, através de aglutinação com látex, depende da disponibilidade de infraestrutura laboratorial. Em 2011, o FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou o primeiro teste imunocromatográfico para detecção do CRAG (LFA – *Lateral Flow Assay*), permitindo o diagnóstico rápido, em locais com poucos recursos e também a melhor detecção do *Cryptococcus gattii* (WILLIAMSON *et al.*, 2016).

Existe evidência de que a antigenemia criptocócica precede o aparecimento dos sintomas de MC em 22 dias, em média, e até 11% podem apresentar antigenemia positiva há mais de 100 dias (FRENCH *et al.*, 2002). Em um estudo retrospectivo na África do Sul, JARVIS *et al.* (2009) observaram que CRAG+ teve sensibilidade de 100% em predizer o

desenvolvimento de MC no primeiro ano de TARV, e, na análise multivariada, foi preditor independente de mortalidade. Noventa e dois por cento dos casos de MC ocorreram na população com CD4 menor que 100 células/mm³. Quando utilizado um nível de corte de 1:8, para definir antigenemia positiva pela aglutinação com látex, e o equivalente a 1:40 no LFA (BOULWARE *et al.*, 2014), em pacientes com CD4 inferior a 100 células/mm³, sem doença criptocócica prévia, CRAG+ teve 100% de sensibilidade e 96% de especificidade em predizer MC, com valor preditivo positivo de 35% e valor preditivo negativo de 100%. O número necessário de pacientes para rastrear, identificar e potencialmente prevenir um caso de MC foi de 52. Assim como JARVIS *et al.* (2009), KWAN *et al.* (2014) também encontraram, na população com CD4 menor que 100 células/mm³, que o rastreamento de CRAG foi 100% sensível em identificar as mulheres que posteriormente evoluíram com MC, com valor preditivo positivo de 22%.

As diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2018 recomendam que todos os pacientes adolescentes e adultos que vivem com HIV e que tenham contagem de células CD4 menor que 100 células/mm³ possam ser rastreados para o antígeno criptocócico anteriormente à iniciação ou reintrodução da terapia antirretroviral (ART), com recomendação robusta e com evidência de certeza moderada. Em relação aos adolescentes e adultos que vivem com HIV e que possuem contagem de CD4 menor que 200 células/mm³, o rastreamento de antígeno criptocócico pode ser considerado, como recomendação condicional e com certeza moderada de evidência. Todos os indivíduos com pesquisa de antigenemia positiva para *Cryptococcus* devem receber terapia antifúngica preemptiva (fluconazol 800 mg/dia para adultos; 12 mg/kg/dia para os adolescentes, por duas semanas), seguida por uma fase de tratamento de consolidação, com a manutenção da terapia com fluconazol, da mesma forma como é orientado nos pacientes que necessitam de tratamento para criptococose. Os pacientes com antigenemia positiva (sérica ou sanguínea), durante o rastreamento, devem ser cuidadosamente avaliados quanto a sinais e sintomas de meningite. Todos aqueles em que há sinais ou sintomas de meningite devem ser submetidos à punção líquórica e posterior pesquisa de antígeno criptocócico no LCR, ou coloração do LCR com tinta da China, se não houver disponibilidade do teste com antígeno criptocócico, para que se possa excluir meningite criptocócica em atividade (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, 2018). No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a estratégia de triagem e tratamento preemptivo da doença criptocócica, e orienta que pacientes sem manifestações clínicas de

doença criptocócica e teste demonstrando antigenemia criptocócica isolada devem ser submetidos a punção lombar (PL), visando descartar meningite criptocócica. Uma vez excluída doença criptocócica, deve ser instituído tratamento preemptivo com fluconazol 800mg/dia, durante duas semanas, e depois fluconazol 400mg/dia, durante oito semanas (**Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, 2018**):

Em pacientes com AIDS avançada, a suspeição clínica pode não ter boa acurácia na detecção de meningite criptocócica, uma vez que sinais e sintomas mais específicos de acometimento meníngeo podem estar ausentes em decorrência do prejuízo na resposta inflamatória. O desfecho das infecções oportunistas que acometem o Sistema Nervoso Central (SNC) nestes pacientes é frequentemente grave ou fatal. A detecção precoce da meningite criptocócica nesta população é de fundamental importância na redução da morbimortalidade associada. Neste contexto, especialmente em áreas de elevada exposição ao criptococo, a estratégia de rastreamento de CRAG+ e posterior avaliação líquórica pode permitir a identificação de casos de meningite assintomática, que devem ser adequadamente tratados. Justifica-se, portanto, a sumarização de estudos que permitam estimar a magnitude desta situação clínica.

1.1 OBJETIVOS

O objetivo desta revisão é avaliar a prevalência de meningite nos pacientes portadores de HIV com antigenemia criptocócica positiva, assintomáticos ou sem suspeita clínica de meningite.

2 MÉTODOS

Esta revisão sistemática seguiu as orientações da recomendação PRISMA (MOHER *et al.*, 2009).

2.1 PROTOCOLO E REGISTRO

O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número CRD42018103551.

2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos estudos cuja população contivesse pacientes adultos com infecção pelo HIV submetidos à pesquisa de antigenemia criptocócica (CRAG), assintomáticos e que foram depois submetidos à punção lombar para avaliar a presença ou não de meningite. Foi considerada CRAG assintomática aquela realizada sem suspeita de doença criptocócica.

Foram excluídos (1) estudos com populações não infectadas pelo HIV, (2) estudos com pacientes HIV sem testagem para CRAG, (3) estudos que avaliaram presença de CRAG na suspeita de doença criptocócica, (4) estudos que não forneceram dados sobre a prevalência de CRAG, (5) estudos que não informam a prevalência de meningite, ou seja, não realizaram punção lombar, (6) estudos em que todos os pacientes submetidos à punção lombar tinham suspeita de meningite criptocócica, (7) revisões, cartas, resumos de conferências, entre outras publicações que não estudos clínicos publicados na íntegra.

2.3 FONTE DE INFORMAÇÃO

A busca sistemática foi conduzida entre março de 2017 e outubro de 2019. Não foram aplicadas restrições de linguagem ou de data de publicação.

Foram incluídas as seguintes bases: PubMed, LILACS, ProQuest Dissertation&Theses (acesso institucional via Universidade Federal de Santa Catarina), Scopus, The Cochrane Library (Trials) e Web of Science. A literatura cinzenta foi consultada através do Google Scholar, base na qual foram utilizados os primeiros 50 resultados, e do OpenGray.

As palavras-chave foram selecionadas a partir de termos indexados no *Medical Subject Headings* (MeSH) e no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), além de termos não indexados, presentes na literatura sobre o tema.

2.4 BUSCA

Os mecanismos de busca utilizados em cada base de dados estão descritos no Apêndice A.

2.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos estudos foi feita em duas etapas. Na primeira fase, dois revisores, selecionaram, independentemente, a partir da leitura dos títulos e resumos dos artigos, aqueles potencialmente elegíveis para a leitura na íntegra. A seguir, foram selecionados, após a leitura integral, os trabalhos que preenchiam os critérios de inclusão e que dispunham de informações sobre a frequência de meningite não suspeitada entre pacientes com CRAG positivos. Em ambas as fases, os conflitos foram avaliados por um terceiro revisor.

2.6 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Os estudos incluídos na amostra final tiveram seus dados coletados por dois revisores independentemente e revisados posteriormente em sua tabulação.

2.7 DADOS COLETADOS

Foram coletados os seguintes dados: autor, ano de publicação, país, tipo de estudo, objetivo do estudo, população alvo do estudo, proporção de pacientes hospitalizados ou ambulatoriais, número de participantes incluídos no estudo, número de pacientes submetidos a pesquisa de CRAG, número de CRAG+, número de pacientes CRAG+ sem suspeita de MC, número de pacientes CRAG+ totalmente assintomáticos, número de CRAG+ submetidos à punção lombar, número de pacientes CRAG+ com suspeita de MC sem PL realizada, número de meningites sintomáticas dentre os CRAG+, número de meningites não suspeitadas dentre os

CRAG+, número de meningites assintomáticas dentre os CRAG+, contagem de CD4 dos pacientes testados para CRAG, contagem de CD4 dos pacientes CRAG+, proporção de pacientes não previamente experimentados para TARV, método utilizado para pesquisa de CRAG e desfechos relevantes.

Foi considerada meningite não suspeitada a presença de antígeno criptocócico, tinta da China, látex ou cultura positivos no líquido, em pacientes considerados sem suspeita de meningite criptocócica conforme os critérios de cada autor. As amostras com determinação de que havia e que foram claramente descritas como assintomáticas foram categorizadas como meningites assintomáticas.

2.8 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INDIVIDUAIS

O instrumento *JBIC Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data* (MUNN *et al.*, 2015) foi utilizado para avaliação do risco de viés dos estudos (Anexo C). O instrumento leva em consideração nove critérios que são avaliados para cada artigo selecionado: se a amostra foi apropriada para atender a população-alvo; se os participantes do estudo foram amostrados de maneira apropriada; se o tamanho da amostra foi adequado; se os sujeitos do estudo e o cenário foram descritos em detalhes; se a análise dos dados foi realizada com cobertura suficiente da amostra; se foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição; se a condição foi mensurada de maneira padrão e confiável para todos os participantes; se houve análise estatística apropriada e se a taxa de resposta foi adequada e, se não, a baixa taxa de resposta foi gerenciada adequadamente. Com base na avaliação de cada artigo, pode ser criado um quadro, que sumariza a proporção de artigos adequados segundo cada um dos critérios e que auxilia na avaliação da qualidade dos dados sumarizados.

Baseado em estudos preliminares que mostravam uma prevalência de aproximadamente 7% de CRAG+ na população de pacientes com HIV, calculou-se uma amostra de pelo menos 43 pacientes incluídos para representar o desfecho de MC na população de pacientes com AIDS, com um poder de 80%, e com erro alfa de 5%, e cujo valor foi utilizado para a avaliação do risco de viés em relação ao tamanho da amostra (DEAN *et al.*, 2014). Além disso, foi estipulado, após discussão entre os revisores, que se limitaria em 20% da amostra total de pacientes com CRAG+, como perdas permitidas por não terem sido submetidos a

punção lombar, por recusa ou inadequação clínica, de forma a avaliar a qualidade do estudo em relação a taxa de resposta.

Os riscos de viés dos estudos foram avaliados independentemente por dois revisores e após debatidos em conjunto.

2.9 MEDIDAS DE EFEITO

Medidas de frequência e caracterização dos pacientes avaliados. Os pacientes com AIDS e com antigenemia positiva para criptococo foram considerados como a população inicial na qual se pesquisou o acometimento meníngeo. Foram calculadas as frequências de MC, entre estes pacientes, e calculado o IC95% desta frequência.

Definiu-se como meningite não suspeitada os casos com alterações no LCR indicativas de MC e que não apresentavam sintomas típicos de irritação meníngea mas que podiam apresentar sintomas inespecíficos como cefaleia e febre. Como portadores de meningite assintomática foram classificados os pacientes nos quais havia alterações de LCR compatíveis com MC mas que não apresentavam quaisquer sintomas. Como portadores de meningite sintomática considerou-se os pacientes com alterações líquóricas compatíveis com MC (cultura, tinta da China, LA ou LFA positivos) e que apresentavam sintomas de irritação meníngea ou, quando não informado este sintoma, que foram considerados casos de suspeita de meningite no momento da punção lombar.

2.10 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Para a realização de metanálise foi utilizado o MedCalc Statistical Software versão 19.1.5 (MEDCALC SOFTWARE BV, 2020) versão gratuita de teste, utilizando-se a metanálise de prevalência com os modelos fixo e aleatório. A heterogeneidade foi calculada através do índice de inconsistência (I^2), sendo um valor maior que 50% considerado indicador de heterogeneidade substancial entre os estudos. O nível de significância estatística foi definido como 5%. As sumarizações das frequências de interesse foram mostradas através de gráficos de floresta e tabelas de frequências dos estudos individuais e de sua totalização.

2.11 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

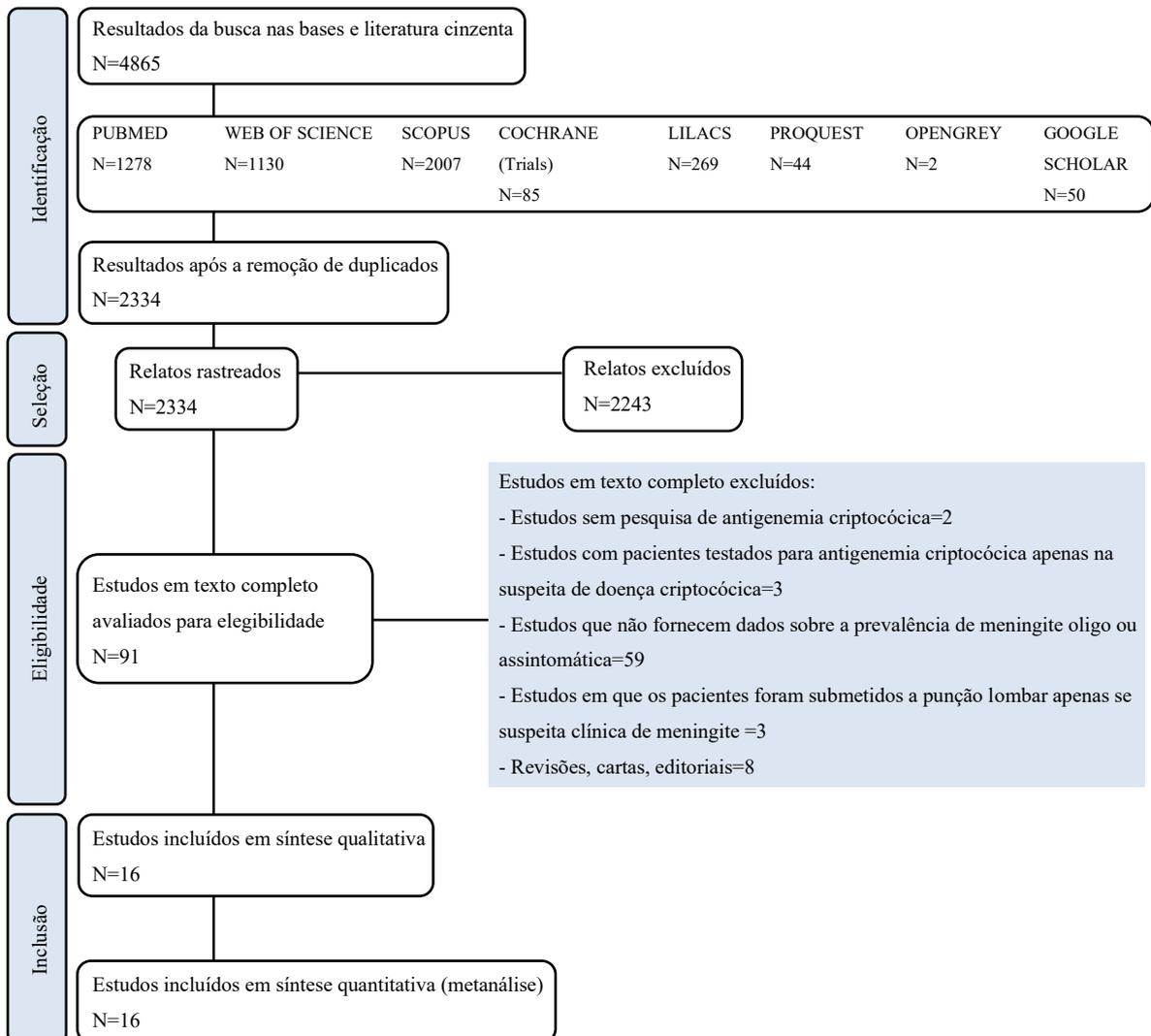
O viés de publicação foi avaliado através do instrumento de gráfico de funil.

3 RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca na literatura identificou 4865 estudos, incluindo as 50 primeiras referências encontradas no Google Scholar, classificadas por relevância, bem como 2 estudos no OpenGrey – ambos contemplando a literatura cinzenta. Após, foram removidos os duplicados, restando 2334 trabalhos para a primeira fase de seleção dos trabalhos. Um total de 91 trabalhos foram selecionados para leitura integral. Destes, 16 preencheram os critérios de inclusão. O fluxograma deste processo é apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de busca e seleção dos estudos.



3.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

As características dos estudos incluídos bem como as principais variáveis coletadas encontram-se mostradas na Tabela 1. Todos os estudos incluídos foram observacionais, e metade deles foi realizada no continente africano. Cinco entre 16 estudos tinham como critério de exclusão pacientes com suspeição clínica de meningite criptocócica. Em um deles não havia suspeita entre os elegíveis. A amostra final foi composta por 32026 indivíduos submetidos a testagem para CRAG e 1814 pacientes com CRAG+. Dentre estes, foram detectadas 148 meningites não suspeitadas e, destas, 36 indivíduos assintomáticos, com acometimento meníngeo por criptococo.

3.3 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

O sumário da avaliação de risco de viés de cada estudo é relatado no Quadro 1. De modo geral, foi encontrado um moderado risco de viés entre os estudos incluídos para os desfechos buscados, e alto risco de viés relacionado ao tamanho das amostras – considerando como corte 43 CRAG+, apenas 5 estudos satisfizeram o critério. Quatro estudos não realizaram punção lombar em mais de 20% da amostra de pacientes CRAG+.

3.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS

As características detalhadas e achados individuais principais dos estudos incluídos encontram-se descritos no Apêndice B.

O estudo de Faini *et al.* constatou que a mortalidade entre CRAG- e CRAG+, sem meningite, não foi significativamente diferente (FAINI *et al.*, 2019). Já Beyene *et al.* evidenciaram que a mortalidade dos pacientes com meningite tratados com Fluconazol 1200mg/dia foi significativamente maior que a mortalidade dos pacientes CRAG+ tratados preemptivamente, conforme a orientação da OMS (68% versus 24%, $p=0,003$). Neste estudo, os pacientes com meningite foram tratados apenas com fluconazol pela indisponibilidade de anfotericina ou flucitosina. Também houve diferença de mortalidade entre pacientes com títulos de CRAG no líquido $\geq 1:1280$ e pacientes com títulos $\leq 1:640$ [94% versus 38% respectivamente,

Tabela 1. Características dos estudos incluídos.

Autor, ano	Local	Tipo de estudo	CD4*	N	N CRAG+	PL (nos CRAG+)	MCNS	MCA	Método
BEYENE <i>et al.</i> (2017)	Etiópia	CP	<150	817	51	46	7	0	LFA
BORGES <i>et al.</i> (2019)	Brasil	CP	<200	214	17	17	0	0	LFA
CHIM <i>et al.</i> (2013)	Camboja	CR	≤100	357	30	28	6	2	LA
FAINI <i>et al.</i> (2019)	Tanzânia	CP	<150	560	34	32	1	-	LFA
FROLA <i>et al.</i> (2017)	Argentina	CP	<100	123	10	10	3	-	LFA
GOVENDER <i>et al.</i> (2015)	África do Sul	CR	-	1494	60	6	0	-	LA
KADAM <i>et al.</i> (2017)	Índia	CP	<100	208	16	16	3	-	LA
LONGLEY <i>et al.</i> (2016)	África do Sul	CP	≤100	645	28	10	4	-	LFA, LA
MICOL <i>et al.</i> (2007)	Camboja	T	<200	327	58	NR	4	-	LA
NEGRONI <i>et al.</i> (1995)	Argentina	CP	-	242	12	11	2	-	LA, ELISA
PAC <i>et al.</i> (2015)	Uganda	CP	<250	177	12	9	0	-	LA
PONGSAI <i>et al.</i> (2010)	Tailândia	CP	-	131	12	12	0	3	LA
TEMFACK <i>et al.</i> (2018)	Camarões	CP	<100	186	14	23	3	-	LFA, EIA
VIDAL <i>et al.</i> (2016)	Brasil	CP	<200	163	5	4	0	-	LFA
WAKE <i>et al.</i> (2018)	África do Sul	T	<100	19233	851	168	101	31	LFA
WAKE <i>et al.</i> (2019)	África do Sul	CC	-	7149	604	53	11	-	LFA

CP=coorte prospectiva, CR=coorte retrospectiva, T=transversal, CC=caso-controle. *CD4 em células/mm³ quando informado como critério de inclusão.

Quadro 1 - Risco de viés entre os estudos.

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	S%
BEYENE <i>et al.</i> (2017)	S	S	S	S	S	S	S	N	S	88,89%
BORGES <i>et al.</i> (2019)	S	S	N	S	S	S	S	S	S	88,89%
CHIM <i>et al.</i> (2013)	S	S	N	S	S	S	S	S	S	88,89%
FAINI <i>et al.</i> (2019)	S	S	N	S	S	S	S	S	S	88,89%
FROLA <i>et al.</i> (2017)	S	S	N	S	S	S	S	S	S	88,89%
GOVENDER <i>et al.</i> (2015a)	S	S	S	N	S	S	S	S	N	77,78%
KADAM <i>et al.</i> (2017)	S	S	N	S	S	S	S	S	S	88,89%
LONGLEY <i>et al.</i> (2016)	S	S	N	N	S	S	S	S	N	66,67%
MICOL <i>et al.</i> (2007)	S	S	S	N	S	S	S	S	S	88,89%
NEGRONI <i>et al.</i> (1995)	I	N	N	S	S	S	S	S	S	66,67%
PAC <i>et al.</i> (2015)	S	S	N	S	S	S	N	N	S	66,67%
PONGSAI <i>et al.</i> (2010)	S	S	N	S	S	S	S	S	S	88,89%
TEMFACK <i>et al.</i> (2018)	S	S	N	S	N	S	S	S	N	66,67%
VIDAL <i>et al.</i> (2016)	S	S	N	N	S	S	N	N	S	55,56%
WAKE <i>et al.</i> (2018)	S	S	S	S	S	S	N	S	N	77,78%
WAKE <i>et al.</i> (2019)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100%
S%	93,75%	93,75%	31,25%	75,0%	93,75%	100%	81,25%	81,25%	75,0%	

Legenda: S, sim; N, não; I, incerto. S%, atendimento aos critérios. Q1: O quadro de amostra foi apropriado para atender a população-alvo? Q2: Os participantes do estudo foram amostrados de maneira apropriada? Q3: o tamanho da amostra foi adequado? Q4: Os sujeitos do estudo e o cenário foram descritos em detalhes? Q5: A análise dos dados foi realizada com cobertura suficiente da amostra identificada? Q6: Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição? Q7: A condição foi mensurada de maneira padrão e confiável para todos os participantes? Q8: Houve análise estatística apropriada? Q9: A taxa de resposta foi adequada e, se não, a baixa taxa de resposta foi gerenciada adequadamente?

($p=0,001$)]. Títulos $\geq 1:1280$ no líquido mantiveram associação significativa com maior mortalidade na análise multivariada, quando ajustada para título no plasma, contagem de CD4, idade, sexo, uso de TARV e estágio clínico pelos critérios da OMS (*hazard ratio*, 9.6; IC95%, 2.1–43.7; $p=0,003$). Beyene *et al.* ainda sugeriram uma faixa de título de CAGR sérico entre 1:160 e 1:320 abaixo da qual os pacientes CRAG+ têm líquido negativo, e acima da qual a maioria passa a ter líquido positivo (BEYENE *et al.*, 2017). Pongsai *et al.* também concluíram que pacientes com meningite apresentavam títulos de antigenemia maiores quando comparados a aqueles sem meningite (PONGSAI *et al.*, 2010) No trabalho de Temfack *et al.*, utilizando um ensaio imunoenzimático, os títulos $>1:160$ tiveram forte correlação com a presença de título de antigenemia sérica >160 , sensibilidade de 88,2% e especificidade de 82,1% para detecção de meningite subclínica (assintomáticos e apenas cefaleia). Avaliando apenas o grupo de pacientes assintomáticos, um título superior a 160 levou a um *odds ratio* de 11.2 (2.3–54.6; $p=0,002$) para a presença de meningite (WAKE *et al.*, 2018). Wake *et al* em outro estudo também encontraram diferença significativa entre os títulos dos pacientes CRAG+ com meningite subclínica e os dos

com líquido negativo (mediana, 10240; IQR, 1280–81920 versus 15; IQR, 5–160; $p < 0,001$) (WAKE *et al.*, 2019).

Longley *et al.* mostraram que, em sua amostra, cefaleia e febre não auxiliaram na distinção entre paciente CRAG+, com ou sem acometimento meníngeo (LONGLEY *et al.*, 2016). Entretanto, Wake *et al.* descrevem que, em sua população, a presença de cefaleia comparada a nenhum sintoma foi um forte preditor da presença de meningite (OR, 16.7; 95% CI.7.1–39.0; $p < 0,001$) (WAKE *et al.*, 2018)

3.5 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Foi encontrada uma prevalência de 6,94% de pacientes CRAG + entre os pacientes com AIDS testados (IC95% 5,52-8,50; $p < 0,0001$), utilizando-se efeito aleatório devido a importante heterogeneidade estatística, entre os 16 estudos nos quais esta informação se encontrava disponível ($I^2=93,32\%$) (Figura 2).

A prevalência de meningite não suspeitada, entre os pacientes CRAG+, foi de 9,85% (IC95% 5,5-15,3; $p < 0,0001$), também considerando o modelo de efeito randômico, dada a heterogeneidade importante, também nesta análise, que envolveu os mesmos 16 estudos ($I^2=85,85\%$) (Figura 3).

Para a avaliação da prevalência de meningite assintomática entre os CRAG+, foram incluídos apenas os 5 trabalhos que relatavam em detalhes esta população específica, resultando em uma proporção de 4,36% (IC95% 1,05-9,78; $p=0,0257$) (modelo de efeito randômico, $I^2=63,89\%$) (Figura 4).

Entre os pacientes CRAG+ sem suspeita de MC que foram de fato submetidos à PL, 25,4% (IC95% 13,35-39,78, $I^2=83,81\%$) tinham acometimento de SNC (Figura 5).

Todas as análises tiveram heterogeneidade importante, portanto os valores apresentados resultam da utilização de modelo randômico. Os gráficos de funil relacionados aos estudos incluídos em cada metanálise se encontram no Apêndice D.

Figura 2 - Gráfico de floresta – prevalência de CRAG+ nos estudos avaliados.

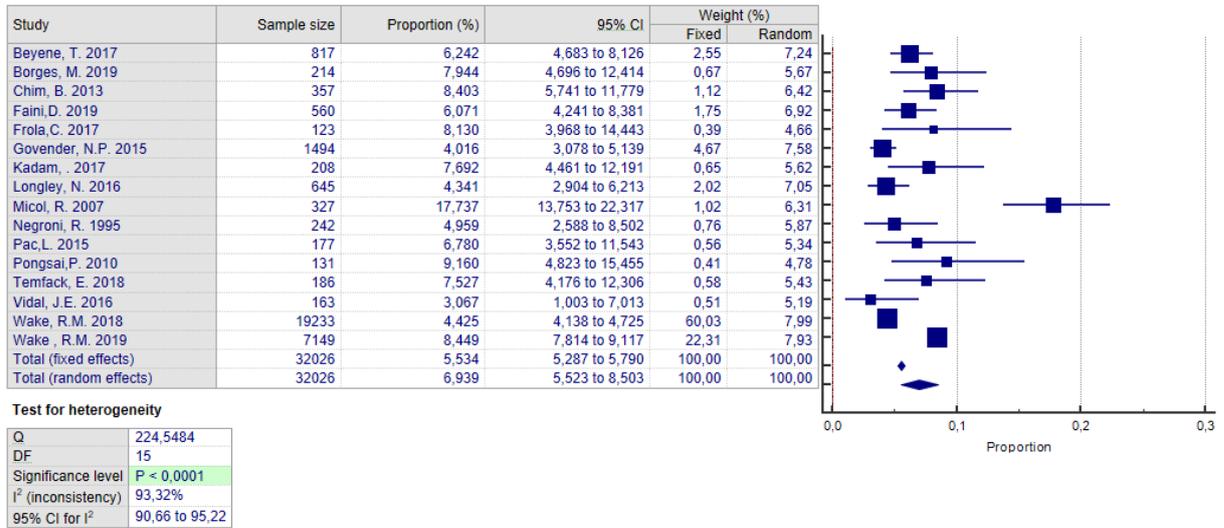


Figura 3 - Gráfico de floresta – Prevalência de meningite não suspeitada entre os CRAG+ nos estudos avaliados.

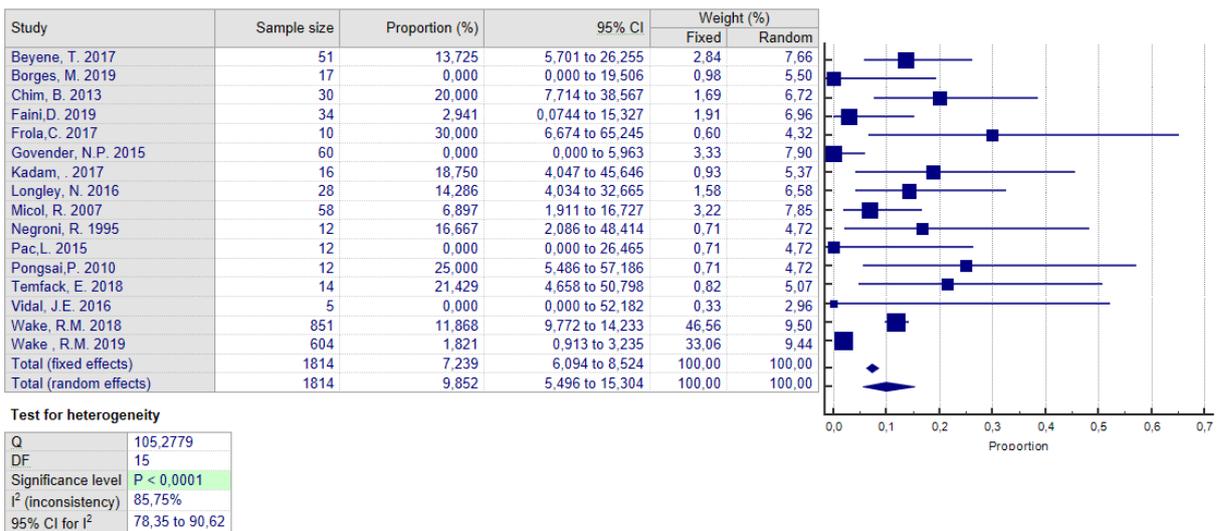


Figura 4. Gráfico de floresta – prevalência das meningites assintomáticas entre os CRAG+.

Study	Sample size	Proportion (%)	95% CI	Weight (%)	
				Fixed	Random
Beyene, T. 2017	51	0,000	0,000 to 6,978	5,38	22,77
Borges, M. 2019	17	0,000	0,000 to 19,506	1,86	13,50
Chim, B. 2013	30	6,667	0,818 to 22,074	3,21	18,27
Pongsai,P. 2010	12	25,000	5,486 to 57,186	1,35	10,89
Wake, R.M. 2018	851	3,643	2,488 to 5,131	88,20	34,57
Total (fixed effects)	961	3,684	2,587 to 5,073	100,00	100,00
Total (random effects)	961	4,364	1,055 to 9,776	100,00	100,00

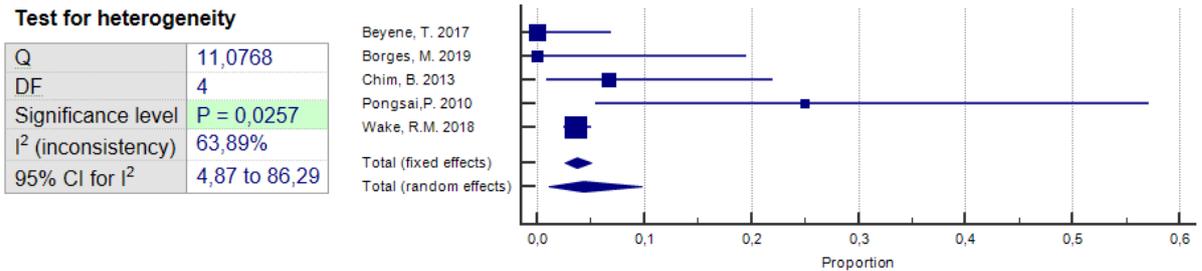
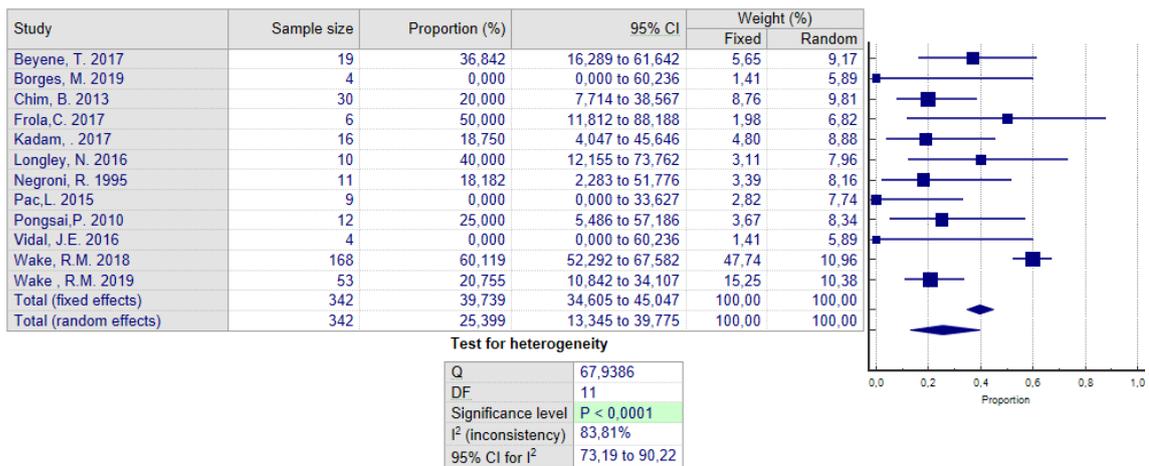


Figura 5 - Gráfico de floresta – prevalência de meningite insuspeitada entre os pacientes com antigenemia criptocócica positiva submetidos à punção lombar.



4 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática buscou caracterizar com que frequência são detectadas meningites em pacientes completamente assintomáticos ou com sintomas inespecíficos que não levaram à suspeição de meningite criptocócica, a partir do rastreamento para CRAG em pacientes com AIDS. A prevalência de CRAG+ encontrada foi de 6,94% (IC95% 5,52-8,50; $p < 0,0001$). Entre estes, 9,85% (IC95% 5,5-15,3; $p < 0,0001$) dos pacientes apresentavam meningite não suspeitada, no momento do rastreamento para CRAG. Meningite assintomática foi detectada em 4,36% (IC95% 1,05-9,78; $p = 0,0257$) dos pacientes com CRAG+. Entre os CRAG+ submetidos de fato à PL, a meningite criptocócica não suspeitada estava presente em 25,4% (IC95% 13,35-39,78, $I^2 = 83,81\%$, $p < 0,0001$). Este trabalho foi realizado com rigor metodológico e se baseou em uma busca abrangente e detalhada na literatura, e apesar da heterogeneidade estatística e metodológica dos estudos, traz informações relevantes para a prática clínica e o planejamento em saúde.

Beyene *et al.*, Pongsai *et al.*, Temfack *et al.* e Wake *et al.* demonstraram associação entre títulos maiores de CRAG e a detecção de meningite, inclusive assintomática. (PONGSAI *et al.*, 2010; BEYENE *et al.*, 2017; TEMFACK *et al.*, 2019; WAKE *et al.*, 2019) Estes achados contribuem para reafirmar a necessidade de realizar PL em todos os pacientes CRAG+, a despeito da suspeição clínica ou até mesmo na ausência completa de quaisquer sintomas. Em um estudo retrospectivo na África do Sul, Jarvis *et al.* (JARVIS *et al.*, 2009) observaram que CRAG+ teve sensibilidade de 100% em predizer o desenvolvimento de MC no primeiro ano de TARV e, na análise multivariada, foi preditor independente de mortalidade. Noventa e dois por cento dos casos de MC ocorreram na população com $CD4 < 100$ células/mm³. Quando utilizado um nível de corte de 1:8 para definir CRAG+ pela LA, e o equivalente a 1:40 no LFA (BOULWARE *et al.*, 2014), em pacientes com $CD4 < 100$ células/mm³ sem doença criptocócica prévia, CRAG+ teve 100% de sensibilidade e 96% de especificidade em predizer MC, com valor preditivo positivo de 35% e valor preditivo negativo de 100%. O número necessário de pacientes para rastrear, identificar e potencialmente prevenir um caso de MC foi de 52. Assim como Jarvis *et al.* (JARVIS *et al.*, 2009), Kwan *et al.* também encontraram, na população com $CD4 < 100$ células/mm³ que o rastreamento de CRAG foi 100% sensível em identificar as mulheres que posteriormente evoluíram com MC, com valor preditivo positivo de 22%. (KWAN *et al.*, 2014)

Temfack *et al.*, em sua revisão sistemática cujo objetivo era avaliar o impacto da estratégia de triagem e tratamento preemptivo na incidência de MC e mortalidade, encontrou

uma prevalência de CRAG+ de 6% (95%CI 5-7; I²=89.3%) em pacientes com CD4<100 células/mm³ achado semelhante ao nosso trabalho. Em relação a presença de MC, encontrou que 33% (95%CI:21-45; I²=76.1%) dos CRAG+ tinham meningite assintomática. Esta frequência é semelhante ao encontrado no presente estudo, embora haja algumas diferenças metodológicas importantes - Temfack *et al.* não separa pacientes assintomáticos de pacientes sintomáticos sem suspeita de meningite e relata ter avaliado risco de viés apenas nos estudos que continham o desfecho principal procurado em sua revisão – incidência de MC e mortalidade no tratamento preemptivo em CRAG+. Em relação ao seu desfecho principal avaliado, Temfack *et al.* concluiu que a terapia preemptiva com fluconazol 800mg/dia reduziu significativamente a incidência de MC a níveis similares aos CRAG- [0% (95%CI: 0-0.8) e 0.4% (95%CI: 0-1), p=0,12, respectivamente], embora a interpretação deste achado deva levar em conta a qualidade dos estudos incluídos – a maioria observacionais e nenhum ensaio clínico randomizado (TEMFACK *et al.*, 2019).

A alta mortalidade dos pacientes com meningite tratados com fluconazol 1200mg/dia no estudo de Beyene *et al.* (68%) (BEYENE *et al.*, 2017) chama a atenção para a necessidade de ampliar a disponibilidade de anfotericina e flucitosina para o tratamento da MC, especialmente nos lugares com maior ocorrência. O tratamento com fluconazol foi independentemente associado a mortalidade em 2 semanas no trabalho de Jarvis *et al.* (JARVIS *et al.*, 2013) Recentemente, o *ACTA Trial Study*, que avaliou três estratégias de tratamento (fluconazol/flucitosina, anfotericina B por 1 semana, anfotericina B por 2 semanas), concluiu que a combinação de anfotericina com flucitosina foi superior à combinação com fluconazol, quando avaliada a mortalidade em 10 semanas (HR 0,62; 95% CI, 0,45-0,84; p=0,002) (MOLLOY *et al.*, 2018). Estes dados reforçam a importância da PL na estratégia de triagem e tratamento preemptivo, uma vez que o tratamento com fluconazol parecer não ser suficiente quando o criptococo está presente no SNC.

Um estudo documentou interrupção do tratamento preemptivo por hepatotoxicidade em 4 de 30 pacientes, porém observou concomitância com outras drogas hepatotóxicas como a rifampicina (CHIM *et al.*, 2013). Outro estudo excluiu participantes com lesão hepática ou renal, com transaminases maiores que 5 vezes o limite superior do da normalidade ou com *clearance* de creatinina <25 mL/min, por grande risco de efeitos adversos relacionados às medicações utilizadas para a MC (PAC *et al.*, 2015). A toxicidade no tratamento preemptivo é pouco explorada nos estudos, apesar da relevância na prática clínica.

Para o cálculo das proporções de MC não suspeitada e MC assintomática, foi usado o denominador pacientes com CRAG+ e não o número de pacientes testados pois os métodos têm

sensibilidades diferentes (LFA e LA). Em um estudo de validação, o LFA teve a melhor performance (sensibilidade 99,3%, especificidade 99,1%). O desempenho da LA variou conforme o fabricante – sensibilidade 97,0 a 97,8% e especificidade 85,9 a 100% (BOULWARE *et al.*, 2014). No estudo de Govender *et al.*, 2 dos 15 pacientes que retornaram quando convocados após o resultado positivo da aglutinação pelo látex já apresentavam sinais de MC (GOVENDER *et al.*, 2015). Neste sentido, o LFA também representa um avanço importante uma vez que, além de ser mais sensível que a aglutinação com látex, permite o diagnóstico *point-of-care* e instituição precoce do tratamento. Além disso as populações estudadas em geral foram amostradas por conveniência e, dessa forma, podem não refletir necessariamente a população geral HIV+ de cada local.

O presente trabalho tem algumas limitações. O delineamento dos estudos é bastante diversificado. Além disso, até mesmo o conceito de caso suspeito de MC e a definição de antigenemia assintomática – por vezes definida como ausência de suspeita, outras vezes definida como caso em que já foi descartada meningite - divergem entre os autores. Por este motivo, foi optado por avaliar as duas categorias descritas – MC não suspeitada e MC assintomática. O próprio relato dos sintomas é pouco explorado. O risco de viés dos estudos para fins de obter dados de prevalência foi considerado moderado. Tal avaliação certamente seria pior caso o objetivo do presente trabalho fosse avaliar intervenção, uma vez que há número considerável de perdas de seguimento em todas as etapas da estratégia de triagem e tratamento preemptivo, muitas vezes pouco detalhadas (causa da perda, características da população com perda do seguimento).

Enquanto Pongsai *et al.* excluíram pacientes com febre, cefaleia, rigidez de nuca, alteração do estado mental e déficit neurológico, o estudo de Temfack *et al.* excluiu pacientes com alteração do estado mental ou convulsões febris, Wake, Britz *et al.* excluiu pacientes com confusão mental, e Wake, Govender *et al.* excluiu pacientes com cefaleia severa ou rebaixamento do nível de consciência.(PONGSAI *et al.*, 2010; TEMFACK *et al.*, 2018; WAKE *et al.*, 2018; WAKE *et al.*, 2019) Portanto, muitos estudos incluíram pacientes febris e com cefaleia no grupo de pacientes sem suspeita de MC, o que também limita nossa análise e reflete a necessidade de maior padronização nos critérios e cuidado ao documentar objetivamente os sinais e sintomas dessa população, permitindo inclusive no futuro avaliar a acurácia da suspeição clínica e o valor preditivo de cada sinal ou sintoma.

5 CONCLUSÃO

Existe evidência da existência de MC em pacientes com HIV e CRAG+, mesmo na ausência de suspeita clínica, inclusive em pacientes completamente assintomáticos. Assim, é importante a realização de PL em todos os pacientes com CRAG+, permitindo diagnóstico precoce e tratamento efetivo da MC. São necessários mais estudos para avaliar a correlação entre título da antigenemia criptocócica e positividade do líquido, as características clínicas e laboratoriais detalhadas e o prognóstico com maior qualidade nesta população.

REFERÊNCIAS

- AYE, C. et al. Cryptococcosis-the impact of delay to diagnosis. **Clin Microbiol Infect**, v. 22, n. 7, p. 632-5, Jul 2016. ISSN 1198-743x.
- BEYENE, T. et al. Comparison of cryptococcal antigenemia between antiretroviral naive and antiretroviral experienced HIV positive patients at two hospitals in Ethiopia. **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. e75585, 2013. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking).
- BEYENE, T. et al. Inadequacy of High-Dose Fluconazole Monotherapy Among Cerebrospinal Fluid Cryptococcal Antigen (CrAg)-Positive Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons in an Ethiopian CrAg Screening Program. **Clin Infect Dis**, v. 65, n. 12, p. 2126-2129, Nov 29 2017. ISSN 1537-6591 (Electronic) 1058-4838 (Linking).
- BORGES, M. et al. Prospective cohort of AIDS patients screened for cryptococcal antigenaemia, pre-emptively treated and followed in Brazil. **PLoS One**, v. 14, n. 7, p. e0219928, 2019. ISSN 1932-6203.
- BOULWARE, D. R. et al. Multisite Validation of Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay and Quantification by Laser Thermal Contrast. **Emerging Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 45-53, Jan 2014. ISSN 1080-6040.
- CHIM, B. et al. Integrated cryptococcal antigen screening and pre-emptive treatment prior to initiation of antiretroviral treatment in Cambodia. **Journal of AIDS and Clinical Research**, v. 4, n. 7, 2013-1-1 2013. ISSN 2155-6113.
- DEAN, A.; SULLIVAN, K.; SOE, M. **OpenEpi: open source epidemiologic statistics for public health, version 3.01**. 2014.
- FAINI, D. et al. Laboratory-Reflex Cryptococcal Antigen Screening Is Associated With a Survival Benefit in Tanzania. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 80, n. 2, p. 205-213, Feb 1 2019. ISSN 1525-4135.
- FOCACCIA, R.; VERONESI, R. Veronesi: tratado de infectologia. In: (Ed.). **Veronesi: tratado de infectologia**, 2015.
- FRENCH, N. et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. **AIDS**, v. 16, n. 7, p. 1031-1038, 2002. ISSN 0269-9370.
- FROLA, C. et al. Prevalence of cryptococcal infection among advanced HIV patients in Argentina using lateral flow immunoassay. **PLoS One**, v. 12, n. 6, p. e0178721, 2017-1-1 2017. ISSN 1932-6203.
- GOVENDER, N. P.; GLENCROSS, D. K. National coverage of reflex cryptococcal antigen screening: A milestone achievement in the care of persons with advanced HIV disease. **South African Medical Journal**, v. 108, n. 7, p. 534-535, 2018.

GOVENDER, N. P. et al. Evaluation of screening and treatment of cryptococcal antigenaemia among HIV-infected persons in Soweto, South Africa. **HIV Med**, v. 16, n. 8, p. 468-76, 2015a. ISSN 1464-2662.

JARVIS, J. N. et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated Cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. **Clinical infectious diseases**, v. 58, n. 5, p. 736-745, 2013. ISSN 1537-6591.

JARVIS, J. N. et al. Determinants of Mortality in a Combined Cohort of 501 Patients With HIV-Associated Cryptococcal Meningitis: Implications for Improving Outcomes. **Clinical Infectious Diseases**, v. 58, n. 5, p. 736-745, Mar 2014. ISSN 1058-4838.

JARVIS, J. N. et al. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. 7, p. 856-862, 2009. ISSN 10584838 (ISSN).

KADAM, D. et al. High prevalence of cryptococcal antigenaemia amongst asymptomatic advanced HIV patients in Pune, India. **Indian J Med Microbiol**, v. 35, n. 1, p. 105-108, 2017. ISSN 0255-0857 (Print) 0255-0857.

KAPOOR, S. W. et al. Six-month outcomes of HIV-infected patients given short-course fluconazole therapy for asymptomatic cryptococcal antigenemia. **AIDS**, v. 29, n. 18, p. 2473-8, Nov 28 2015. ISSN 1473-5571 (Electronic) 0269-9370 (Linking).

KWAN, C. K. et al. Utility of cryptococcal antigen screening and evolution of asymptomatic cryptococcal antigenemia among HIV-infected women starting antiretroviral therapy in Thailand. **Journal of the International Association of Providers of AIDS Care**, v. 13, n. 5, p. 434-437, 2014. ISSN 23259574 (ISSN).

KWON-CHUNG, K. J. et al. Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii, the etiologic agents of cryptococcosis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 4, n. 7, 2015.

LIN, X.; HEITMAN, J. The Biology of the Cryptococcus neoformans Species Complex. **Annual Review of Microbiology**, v. 60, n. 1, p. 69-105, 2006.

LOFGREN, S. et al. Recent advances in AIDS-related cryptococcal meningitis treatment with an emphasis on resource limited settings. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 15, n. 4, p. 331-340, 2017. ISSN 14787210 (ISSN).

LONGLEY, N. et al. Cryptococcal Antigen Screening in Patients Initiating ART in South Africa: A Prospective Cohort Study. **Clin Infect Dis**, v. 62, n. 5, p. 581-587, 2016. ISSN 1058-4838 (Print) 1058-4838.

MAZIARZ, E. K.; PERFECT, J. R. Cryptococcosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 179-206, 2016. ISSN 08915520 (ISSN).

MEDCALC SOFTWARE BV, O., BELGIUM. **MedCalc Statistical Software** 2020.

MEINTJES, G. Cryptococcal meningitis and beyond - Management of select opportunistic infections in Sub-Saharan Africa. **International journal of infectious diseases**, v. 45, p. 6-7, 2016.

MICOL, R. et al. Prevalence, determinants of positivity, and clinical utility of cryptococcal antigenemia in Cambodian HIV-infected patients. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 45, n. 5, p. 555-9, 2007. ISSN 1525-4135 (Print) 1525-4135.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med**, v. 6, n. 7, p. e1000097, Jul 21 2009. ISSN 1549-1277.

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, Mar 2018. ISSN 0028-4793.

MUNN, Z. et al. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. **Int J Evid Based Healthc**, v. 13, n. 3, p. 147-53, Sep 2015. ISSN 1744-1595.

NEGRONI, R. et al. Detection of cryptococcus neoformans capsular polysaccharide antigen in asymptomatic HIV-infected patients. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 37, n. 5, p. 385-9, 1995-10-1 1995. ISSN 0036-4665.

PAC, L. et al. Implementation and operational research: Integrated pre-antiretroviral therapy screening and treatment for tuberculosis and cryptococcal antigenemia. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 68, n. 5, p. e69-e76, 2015a. ISSN 15254135 (ISSN).

PONGSAI, P.; ATAMASIRIKUL, K.; SUNGKANUPARPH, S. The role of serum cryptococcal antigen screening for the early diagnosis of cryptococcosis in HIV-infected patients with different ranges of CD4 cell counts. **J Infect**, v. 60, n. 6, p. 474-7, Jun 2010. ISSN 1532-2742 (Electronic) 0163-4453 (Linking).

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA, P. E. C. D. I. S. T., DO HIV E DAS HEPATITES VIRAIS. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde do Brasil. 2018.

RAJASINGHAM, R. et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. **Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 8, p. 873-881, Aug 2017. ISSN 1473-3099.

TEMFACK, E. et al. Impact of Routine Cryptococcal Antigen Screening and Targeted Preemptive Fluconazole Therapy in Antiretroviral-naïve Human Immunodeficiency Virus-infected Adults With CD4 Cell Counts < 100/ μ L: A Systematic Review and Meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 68, n. 4, p. 688-698, Feb 2019. ISSN 1058-4838.

TEMFACK, E. et al. Cryptococcal Antigen Screening in Asymptomatic HIV-Infected Antiretroviral Naïve Patients in Cameroon and Evaluation of the New Semi-Quantitative Biosynex CryptoPS Test. **Front Microbiol**, v. 9, p. 409, 2018-1-1 2018. ISSN 1664-302x.

VECCHIARELLI, A. et al. Elucidating the immunological function of the *Cryptococcus neoformans* capsule. **Future Microbiol**, v. 8, n. 9, p. 1107-16, Sep 2013. ISSN 1746-0921 (Electronic) 1746-0913 (Linking).

VIDAL, J. E. et al. Asymptomatic cryptococcal antigen prevalence detected by lateral flow assay in hospitalised HIV-infected patients in Sao Paulo, Brazil. **Trop Med Int Health**, v. 21, n. 12, p. 1539-1544, 2016. ISSN 1360-2276.

WAKE, R. M. et al. High Cryptococcal Antigen Titers in Blood Are Predictive of Subclinical Cryptococcal Meningitis Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. **Clin Infect Dis**, v. 66, n. 5, p. 686-692, 2018. ISSN 1058-4838 (Print) 1058-4838.

WAKE, R. M. et al. Cryptococcal-related mortality despite fluconazole pre-emptive treatment in a cryptococcal antigen (CrAg) screen-and-treat programme. **Clin Infect Dis**, Jun 8 2019. ISSN 1058-4838.

WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. In: (Ed.). **Guidelines for The Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV-Infected Adults, Adolescents and Children: Supplement to the 2016 Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection**. Geneva: World Health Organization
(c) World Health Organization 2018., 2018.

WILLIAMSON, P. R. et al. Cryptococcal meningitis: Epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. **Nature Reviews Neurology**, v. 13, n. 1, p. 13-24, 2016. ISSN 17594758 (ISSN).

APÊNDICE A – Estratégias de busca nas bases de dados

PubMed/Medline

((("Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh] OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome"[All Fields] OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes"[All Fields] OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome"[All Fields] OR "Acquired Immune Deficiency Syndromes"[All Fields] OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome"[All Fields] OR "Acquired Immuno Deficiency Syndromes"[All Fields] OR "AIDS"[All Fields] OR "HIV"[Mesh] OR "HIV"[All Fields] OR "Human immunodeficiency virus"[All Fields] OR "HIV Infections"[Mesh:noexp]) AND ("Cryptococcosis"[Mesh] OR "Cryptococcosis"[All Fields] OR "Cryptococcus"[Mesh] OR "Cryptococcus"[All Fields] OR "Meningitis, Cryptococcal"[Mesh] OR "Cryptococcal"[All Fields] OR "Torula"[All Fields] OR "Toruloma"[All Fields] OR "Torulomas"[All Fields] OR "Fungal meningitis"[All Fields])) AND ("Antigens"[Mesh:noexp] OR "Antigens"[All Fields] OR "Antigen"[All Fields] OR "Fungal Polysaccharides"[Mesh] OR "cryptococcal polysaccharide"[Supplementary Concept] OR "polysaccharide"[All Fields] OR "polysaccharides"[All Fields] OR "antigenaemia"[All Fields] OR "antigen-positive"[All Fields] OR "Mass Screening"[Mesh:noexp] OR "screening"[All Fields] OR "screen"[All Fields] OR "pre-emptive"[All Fields] OR "preemptive"[All Fields] OR "prevention and control"[Subheading] OR "prevention"[All Fields] OR "prevented"[All Fields] OR "prevent"[All Fields] OR "preventive"[All Fields] OR "Asymptomatic Diseases"[Mesh] OR "Asymptomatic"[All Fields] OR "Asymptomatics"[All Fields] OR "Presymptomatic"[All Fields] OR "Presymptomatics"[All Fields] OR "PreSymptomatic"[All Fields] OR "subclinical"[All Fields]))

Scopus

TITLE-ABS-KEY("Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immune Deficiency Syndromes" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndromes" OR "AIDS" OR "HIV" OR "Human immunodeficiency virus") AND TITLE-ABS-KEY("Cryptococcosis" OR "Cryptococcus" OR "Cryptococcal" OR "Torula" OR "Toruloma" OR "Torulomas" OR "Fungal meningitis") AND TITLE-ABS-KEY("Antigens" OR "Antigen" OR "polysaccharide" OR "polysaccharides" OR "antigenaemia" OR "antigen-positive" OR

"screening" OR "screen" OR "pre-emptive" OR "preemptive" OR "prevention" OR "prevented" OR "prevent" OR "preventive" OR "Asymptomatic" OR "Asymptomatics" OR "Presymptomatic" OR "Presymptomatics" OR "Pre-Symptomatic" OR "subclinical")

Web of Science

("Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immune Deficiency Syndromes" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndromes" OR "AIDS" OR "HIV" OR "Human immunodeficiency virus") AND ("Cryptococcosis" OR "Cryptococcus" OR "Cryptococcal" OR "Torula" OR "Toruloma" OR "Torulomas" OR "Fungal meningitis") AND ("Antigens" OR "Antigen" OR "polysaccharide" OR "polysaccharides" OR "antigenaemia" OR "antigen-positive" OR "screening" OR "screen" OR "pre-emptive" OR "preemptive" OR "prevention" OR "prevented" OR "prevent" OR "preventive" OR "Asymptomatic" OR "Asymptomatics" OR "Presymptomatic" OR "Presymptomatics" OR "Pre-Symptomatic" OR "subclinical")

Cochrane Library (“Trials”)

("Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immune Deficiency Syndromes" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndromes" OR "AIDS" OR "HIV" OR "Human immunodeficiency virus") AND ("Cryptococcosis" OR "Cryptococcus" OR "Cryptococcal" OR "Torula" OR "Toruloma" OR "Torulomas" OR "Fungal meningitis") AND ("Antigens" OR "Antigen" OR "polysaccharide" OR "polysaccharides" OR "antigenaemia" OR "antigen-positive" OR "screening" OR "screen" OR "pre-emptive" OR "preemptive" OR "prevention" OR "prevented" OR "prevent" OR "preventive" OR "Asymptomatic" OR "Asymptomatics" OR "Presymptomatic" OR "Presymptomatics" OR "Pre-Symptomatic" OR "subclinical")

Lilacs

(tw:("Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immune

Deficiency Syndromes" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndromes" OR "AIDS" OR "HIV" OR "Human immunodeficiency virus" OR "Vírus da imunodeficiência humana" OR "síndrome da imunodeficiência adquirida" OR "síndrome de imunodeficiência adquirida" OR "Síndrome de Deficiência Imunológica Adquirida" OR "Síndrome da Deficiência Imunológica Adquirida" OR "Vírus de Imunodeficiência Humana" OR "Vírus da Imunodeficiência adquirida" OR "Vírus de Imunodeficiência adquirida" OR vih OR "Virus de la Inmunodeficiencia Humana" OR "Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida" OR "Síndrome de Deficiencia Inmunológica Adquirida" OR "Síndrome de la Inmunodeficiencia")) AND (tw:("Cryptococcosis" OR "Cryptococcus" OR "Cryptococcal" OR "Torula" OR "Toruloma" OR "Torulomas" OR "Fungal meningitis" OR criptocócic* OR "Criptococose" OR "Torulose" OR "Infecção Oportunista" OR "Criptococosis")) AND (tw:(antigen* OR polysaccharide* OR "antigenemia" OR "antigen-positive" OR "screening" OR "screen" OR "pre-emptive" OR "preemptive" OR "prevention" OR "prevented" OR "prevent" OR "preventive" OR "Asymptomatic" OR "Asymptomatics" OR "Presymptomatic" OR "Presymptomatics" OR "PreSymptomatic" OR "subclinical" OR polissacarid* OR polisacarid* OR "prevenção" OR prevencion OR preventiv* OR rastreamento* OR "triagem" OR "Detección Selectiva" OR assintomatic* OR asintomatic* OR "pre sintomatico" OR "pre sintomatica" OR "pre sintomaticos" OR "pre sintomaticas" OR subclinic*)) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS") AND type:("article"))

Proquest Dissertation and Theses

noft(("Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immune Deficiency Syndromes" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndromes" OR "AIDS" OR "hiv" OR "Human immunodeficiency virus")) AND ("Cryptococcosis" OR "Cryptococcus" OR "Cryptococcal" OR "Torula" OR "torulose" OR "toruloma" OR "Fungal meningitis") AND ("Antigens" OR "Antigen" OR "polysaccharide" OR "polysaccharides" OR "antigenic" OR "antigen-positive" OR "screening" OR "screen" OR "pre-emptive" OR "preemptive" OR "prevention" OR "prevented" OR "prevent" OR "preventive" OR "Asymptomatic" OR "asymptomatic" OR "asymptomatic" OR "asymptomatics" OR "Pre-Symptomatic" OR "subclinical"))

Open Grey

("Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Acquired Immunodeficiency Syndromes" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immune Deficiency Syndromes" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immuno Deficiency Syndromes" OR "AIDS" OR "HIV" OR "Human immunodeficiency virus") AND ("Cryptococcosis" OR "Cryptococcus" OR "Cryptococcal" OR "Torula" OR "Toruloma" OR "Torulomas" OR "Fungal meningitis") AND ("Antigens" OR "Antigen" OR "polysaccharide" OR "polysaccharides" OR "antigenaemia" OR "antigen-positive" OR "screening" OR "screen" OR "pre-emptive" OR "preemptive" OR "prevention" OR "prevented" OR "prevent" OR "preventive" OR "Asymptomatic" OR "Asymptomatics" OR "Presymptomatic" OR "Presymptomatics" OR "Pre-Symptomatic" OR "subclinical")

Google Scholar

("Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "AIDS" OR "HIV" OR "Human immunodeficiency virus") AND ("Cryptococcosis" OR "Cryptococcus" OR "Cryptococcal") AND ("Antigens" OR "Antigen" OR "antigenemia")

APÊNDICE B – Características dos estudos individuais

Autor, ano	Local	Tipo de estudo	Tempo de follow up	Objetivo do estudo	População	Internados x Ambulatoriais	Excluiu MCS?	Amostra	CRAg+	CRAg+ sem suspeita de MC	CRAg+ assintomático	PL (nos CRAg+)	MCNS	MC assintomática	CD4 dos rastreados	CD4 dos CRAg+ (IQR)	Proporção de virgens de TARV	Método utilizado para CRAg	Desfechos
BEYENE et al., 2017	Etiópia	Coorte prospectiva	3m	Avaliar se algum título de CRAg poderia identificar pacientes com líquor+.	Pacientes HIV, >14a, CD4<150,	NR	Não	nI=817	51/817 (6,2%)	19	0	46	7	0	≤150	41 (18-72)	39/51 (76%)	LFA	Títulos de CRAg≥1:1280 associados a mortalidade [HR: 9,6; 95,0% CI, 2,1-43,7; P=0,003].
BORGES et al., 2019	Brasil	Coorte prospectiva	até 42m	Prevalência e preditores de CRAg+.	HIV+, CD4<200, >17a.	78,5% ambulatoriais	Não.	214	17/214 [(7,9% (4,8-12,2)]	4	0	17	0	0	47 (20-102)	56 (27-128)	24/214 testados para CRAg 1/17 dos CRAg+	LFA	Prevalência CRAg+=7,9% (4,9-12,2). Não houve MC nos CRAg+ no seguimento mesmo entre os com baixa adesão ao tratamento preemptivo. Adesão=68,7%.
CHIM et al., 2013	Camboja	Coorte retrospectiva	6m	Prevalência do CRAg+, proporção de MC, desfecho em 6 meses.	HIV+, CD4≤100, virgens de tratamento.	Ambos	Não	n=575; nI=357; nE=157; LTFU=61	30/357 (8%)	30		28	6	2	28 (14-53)	15 (7-23)	1	LA	Prevalência CRAg=8,7%, 1 MC no seguimento, entre os 22 pacientes CRAg+ não tratados para MC. Fluconazol foi interrompido por toxicidade hepática em 13,3% (4/30).
FAINI et al., 2019	Tanzânia	Coorte prospectiva	6m	Prevalência de CRAg+, mortalidade em 6m.	HIV+, CD4<150, >18a, virgens de tratamento.	74% ambulatoriais, 26% internados	Não	n=2023, nI=560	34/560 (31 em 416 com CD4<100)	15		32	1		61(26-103), 74% CD4<100.	52 (28-105)	1	LFA	CRAg+ tratados com fluconazol tiveram sobrevivência em 6 meses semelhantes a CRAg-. Prevalência de CRAg+ 2,3x maior em hospitalizados se comparado aos ambulatoriais (12% vs 5,3%, P=0,02).
FROLA et al., 2017	Argentina	Coorte prospectiva	9m (IQR 6±12m)	Avaliar efetividade do rastreamento de CRAg+ e benefícios da terapia preemptiva.	HIV+, CD4<100, >18 anos.	NR	Não	n=236, nI=123	10/123 (8,1%), 120 assintomáticos neurológicos 6/10 hemocultura negativa, 4/10 hemocultura positiva.	7		10	3		46 (18-85)	38 (14-105)	90,0% (9/10)	LFA	8,1% CRAg+, 3 em 10 CRAg+ tinham MC, 3 em 10 CRAg+ não tinham sintomas neurológicos. 2 óbitos. 4 CRAg sem meningite: receberam tratamento preemptivo – nenhuma MC no seguimento.
GOVENDER et al., 2015	África do Sul	Coorte retrospectiva	8m	Prevalência de CRAg+, manejo e desfecho em 8m.	HIV+, virgens de tratamento	Ambulatoriais	Não	n=1494; nI=1460; nE=34; LTFU=11	CRAg+ em 60/1494 (4,0%). Entre os pacientes com CD4<100: 45/734 (6,1%). CD4<100 e sem MC prévia: 20/708 (2,8%)	13		6	0		34 (10-86); max 267	14% (4/29)	LA	18 (62%) dos 29 CRAg+ morreram ou perderam seguimento.	

Autor, ano	Local	Tipo de estudo	Tempo de follow up	Objetivo do estudo	População	Internados x Ambulatoriais	Excluiu MCS?	Amostra	CRAG+	CRAG+ sem suspeita de MC	CRAG+ assintomático	PL (nos CRAG+)	MCNS	MC assintomática	CD4 dos rastreados	CD4 dos CRAG+ (IQR)	Proporção de virgens de TARV	Método utilizado para CRAG	Desfechos
KADAM et al., 2017	India	Coorte prospectiva	6m	Prevalência de CRAG+ assintomática, incidência de MC e mortalidade no seguimento.	HIV+, >18a, CD4<100 cell/ μ L, experimentados para TARV ou não	13% internados	Sim, porém não houve suspeita de MC entre os elegíveis.	n=208;	16/208 [8% (95%CI, 4.0-12.0%)]	16		16	3		64.5 (37-82) CD4+ <50/ μ L: 40.0% (81/208)	48 (28-84)	18.0% (38/208) em uso de TARV Nos CAGR+: 9.0% (15/170) virgens de tratamento	LA	CRAG+ associado a risco 3,5x maior de morte por todas as causas (porém sem significância estatística).
LONGLEY et al., 2016	África do Sul	Coorte prospectiva	12m	Incidência de MC no seguimento, tempo de início da TARV, proporção de SIRI, mortalidade. Prevalência de CRAG+, concordância entre soro, plasma, sangue total e urina e relação com achados do líquor.	HIV+, CD4 \leq 100, >18a, virgens de tratamento, sem MC prévia	Ambulatoriais	Não	n=670; nI=645; nE=25;	LFA: 4.3% (28/645); LA: 1.1% (7/645).	28		10.	4		55.5 (28-78)	49 (14-90)	1	LFA e LA	CRAG+ no líquor associado a maiores títulos de CRAG no soro/plasma. Não houve líquor positivo com CRAG <1:160. Entre 28 CRAG+: 1 óbito por MC (abandono do seguimento), mortalidade de 25% em 12m x 11,5% nos CRAG-.
MICOL et al., 2007	Camboja	Transversal		Prevalência de CRAG+, fatores associados e utilidade clínica.	HIV+, CD4<200, virgens de tratamento.	49,9% internados	Não	n=441; nI=327; nE=114	17.7% (58/327); 295 sem suspeita de MC	32/295 (10,8%)		NR	4		31.5 (9-125)	CD4>50 (sem suspeita de MC): 3.3% (3/92) CD4 \leq 50(sem suspeita de MC): 14.3% (29/203)	1	LA	Sem rastreamento para CRAG, não teriam sido diagnosticados 4 casos de MC não suspeitada e 3 MC com tinta da China e cultura negativas.
NEGRONI et al., 1995	Argentina	Coorte prospectiva	12m	Determinar a frequência de detecção de CRAG+ em ptes HIV+ com CD4<300 usando LA e Elisa.	Dois grupos: CD4>300 e CD4<300; nenhum paciente com suspeita de MC.	NR	Não, porém nenhum com suspeita clínica de MC.	nI=242. CD4>300: 20.2% (49/242), CD4<300: 79.8% (193/242)	LA: 5.0% (12/242); ELISA: 5.6% (9/160) CD4>300: nenhum CRAG+. CD4<300: 6.7% (13/193) por LA; 4.7% (9/193) por ELISA	13		11	2					LA e ELISA	CRAG+ em 6.7% dos pacientes com CD4<300. Criptococose foi confirmada em 3 dos 13 pacientes CRAG+ (2 MCNS, 1 hemocultura+). Três CRAG- apresentaram doença criptocócica no seguimento.
PAC et al., 2015	Uganda	Coorte prospectiva	6m	Rastrear CRAG e tuberculose em pacientes com CD4<100 antes do tratamento, mortalidade em 6m.	HIV+, CD4<250, >18a, virgens de tratamento.	NR	Não	n=540	12/177 (6,8% de 97,9% do total de CD4<100)	11	11	9.	0		CD4<100	CD4<100	1	LA	CRAG+ em 6,8% (12/177) com contagem de CD4 \leq 100). Após o início da TARV, um paciente desenvolveu meningite criptocócica. A taxa de risco de CRAG+ positivo para mortalidade por todas as causas foi de 4,50 (p = 0,028).

Autor, ano	Local	Tipo de estudo	Tempo de follow up	Objetivo do estudo	População	Internados x Ambulatoriais	Excluiu MCS?	Amostra	CRAG+	CRAG+ sem suspeita de MC	CRAG+ assintomático	PL (nos CRAG+)	MCNS	MC assintomática	CD4 dos rastreados	CD4 dos CRAG+ (IQR)	Proporção de virgens de TARV	Método utilizado para CRAG	Desfechos
PONGSAI et al., 2010	Tailândia	Coorte prospectiva	12m	Incidência de MC no seguimento.	HIV+, virgens de tratamento, sem sintomas neurológicos.	Ambulatoriais	Sim. Excluiu pacientes com febre, cefaleia, rigidez de nuca, alteração do estado mental, déficit neurológico.	n=131	12/131 (9,2%)	12		12	0	3	62,0 (3-590)	22 (5-137), 1 com CD4<100.	1	LA	CRAG+ em 12,9% dos pacientes com CD4<100. CD4<100 foi o único fator significativamente associado a CRAG+ [OR=6,69; 95% CI 1,03-23,56, P=0,047]. Pacientes com meningite tiveram títulos maiores de CRAG que os sem meningite. 4/12 CRAG+ tiveram criptococose no seguimento, contra um entre os 119 CRAG-.
TEMFAK et al., 2018	Camarões	Coorte prospectiva	12m	Prevalência de CRAG+.	HIV+, CD4<100, >18a, virgens de tratamento, sem história prévia ou suspeita de MC	Ambulatoriais	Não. Excluídos pacientes com alteração do estado mental ou convulsões febris.	n=334; nl=186	LFA sCrAg(+): 7,5% (14/186) IC95% (4,5 - 12,4), 5,9 % com Biosynex Crypto PS e 4,3% EIA.	1		23	3		44 (27-75)	44 (26-76)	1	LFA IMMY (referência), Biosynex CryptoPS e EIA	Considerando a positividade sérica de CrAg como um marcador substituto para diagnóstico confirmatório de CM, o IMMY LFA previu 45,5% (5/11) de meningites - Biosynex CryptoPS: banda T1 55,5% (5/9), banda T2 100% (5/5). Durante o período de acompanhamento de 1 ano, não houve nenhum caso incidente de CM entre os pacientes selecionados.
VIDAL et al., 2016	Brasil	Coorte prospectiva	NR	Prevalência de CRAG+.	HIV+, CD4<200, >18a, sem sintomas de meningite, sem criptococose prévia.	Internados	Sim. 56 pacientes de 219 excluídos por meningite sintomática.	n=219, nl=163, nE=56	5/163	5		4	0		25 (1-192). 128 (79%) com CD4<100.	18 (6-192)	0,26	LFA	CRAG+ sem suspeita de MC: 3,1% Entre todos os hospitalizados, 11,4% eram CRAG-positivo. Dos 5 CRAG positivos 3 receberam fluconazol preemptivo, 2 sobreviveram e 1 reincidência e óbito.

Autor, ano	Local	Tipo de estudo	Tempo de follow up	Objetivo do estudo	População	Internados x Ambulatoriais	Excluiu MCS?	Amostra	CRAG+	CRAG+ sem suspeita de MC	CRAG+ assintomático	PL (nos CRAG+)	MCNS	MC assintomática	CD4 dos rastreados	CD4 dos CRAG+ (IQR)	Proporção de virgens de TARV	Método utilizado para CRAG	Desfechos
WAKE et al., 2018	África do Sul	Transversal		Prevalência de MC assintomática e minimamente sintomática, determinar valor preditivo de títulos de CRAG para detecção de MCNS, óbito em 6 meses.	HIV+, CD4<100, >16a.	Ambos	Sim. Excluiu sintomáticos (confusão mental em 78/505).	n=19.233; nI=505; nE=346; calculada amostra de 88 participantes assintomáticos e 62 com apenas cefaléia.	851/19233 (4,4%; 95% CI, 4,1%-4,7%)	254 assintomáticos e 173 com apenas cefaléia.	254	90/254 assintomáticos e 78/173 com apenas cefaléia	31/90 assintomáticos [34% (IC95=25-45%)] e 70/78 com apenas cefaléia [90% (IC95 81-96%)]	31/90 assintomáticos [34% (IC95=25-45%)]	<100	CRAG+ com MCNS: 90 (5-35) CAGR+: 24 (8 - 48) CRAG+ assintomáticos: 24 (9 - 50)	NR	LFA	Cutoff de 1/160 teve sensibilidade de 88,25 e especificidade de 82,15 para predizer doença em SNC. Dos 101 pacientes com meningite, 22% morreram e 6% perderam seguimento nos 6m. Ter recebido qualquer antifúngico (anfotericina, fluconazol, combinação) foi fator de proteção (HR: 0,20; 95% CI, .08-.49; P < .001). Com ajuste para este fator, o HR de morte foi 2,00 (95% CI, .83-4,78; P=.12) nos assintomáticos e 1,82 (.88-3,79; P = .11) na coorte combinada. Ter valor alto ou baixo de título não teve associação significativa com mortalidade (HR, 1,58; 95% CI, .57-4,36; P = .38).
WAKE et al., 2019	África do Sul	Caso-controle	6m	Comparar mortalidade em 6 meses de pacientes CRAG + com CRag -	HIV+, 1CrAg +:2 CrAg -.	Ambos	Sim. Excluídos os pacientes com cefaleia severa ou rebaixamento do nível de consciência.	n=7149, nI=201 (CRAG+=67, CRAG-=134).	604 (8,4%) CrAg +. Incluídos no estudo 67/604 (11%) dos CRAG+.	67		53	11 [19% (IC95% 10-32%)]		<100	27 (7-40)	53/67 dos CRAG+ e 128 (96%) dos CRAG- iniciaram TARV durante o estudo.	LFA	Criptococose foi causa imediata ou contribuinte de morte em 11/17 (65%) dos CRAG+. Os participantes TARV durante o estudo. Os participantes com CRAG+ tiveram um aumento de 3,3 vezes no risco de morte (IC 95%, 1,6-7,0, P<0,001).

Valores de CD4 expressos em células/mm3, quando disponível. MCS: meningite criptocócica sintomática, n: total, nI: incluídos, nE: excluídos, LTFU: lost follow-up, CRAG: antigenemia criptocócica. CRAG+: antigenemia criptocócica positiva. PL: punção lombar. MC: meningite criptocócica. MCNS: meningite criptocócica não suspeitada. TARV: terapia antiretroviral. S%: porcentagem de adequação aos itens de avaliação do risco de viés do instrumento utilizado, HIV+: portadores do Virus da Imunodeficiência Humana, LA: Latex Aglutination; LFA: Lateral Flow Assay, NR: não relatado, a: anos, m: meses, SIRI: Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune.

APÊNDICE C – Cálculo amostral para avaliação do risco de viés quanto ao tamanho da amostra

← → ↻ 🏠 ▲ Não seguro | openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm

[Expandir menu](#) | [Reduzir menu](#)

- 📁 Início
- 📁 Informação e ajuda
 - 🌐 Idioma/Opções/Configurações
 - 📄 Calculadora
- 📁 Cálculos
 - 📄 Taxa de Mort.Pad.
 - 📄 Proporção
 - 📄 Tabela 2 x 2
 - 📄 Dose-Resposta
 - 📄 Tabela L x C
 - 📄 Casos-Controle pareados
 - 📄 Triagem
- 📁 Pessoas-Tempo
 - 📄 1 taxa
 - 📄 Comparar 2 taxas
- 📁 Variáveis contínuas
 - 📄 Média IC
 - 📄 Mediana/%il IC
 - 📄 Teste t
 - 📄 ANOVA
- 📁 Tamanho da amostra
- 📁 Poder
 - 📄 Números aleatórios
- 📁 Buscas
 - 📄 Google--Internet
 - 📄 PubMed--MEDLARS
- 📄 Links na Internet
- 📄 Baixar OpenEpi
- 📁 Desenvolvimento

Início	Entrar dados	Resultados	Exemplos	Ajuda
--------	--------------	------------	----------	-------

Tamanho da amostra para a frequência em uma população

Tamanho da população (para o fator de correção da população finita ou fcp)(N): 1000000
 frequência % hipotética do fator do resultado na população (p): 7% +/- 5
 Limites de confiança como % de 100(absoluto +/- %)(d): 5%
 Efeito de desenho (para inquéritos em grupo-EDFF): 1

Tamanho da Amostra(n) para vários Níveis de Confiança

Intervalo Confiança (%)	Tamanho da amostra
95%	101
80%	43
90%	71
97%	123
99%	173
99.9%	282
99.99%	395

Equação

Tamanho da amostra $n = [EDFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p * (1-p))]$

Resultados do OpenEpi, Versão 3, calculadora de código aberto--SSPropor
 Imprima a partir do navegador com ctrl-P
 ou selecione o texto para copiar e colar em outros programas.

APÊNDICE D – Gráficos de funil relativos às metanálises realizadas

Gráfico de funil – estudos avaliados quanto a prevalência de CRAG+.

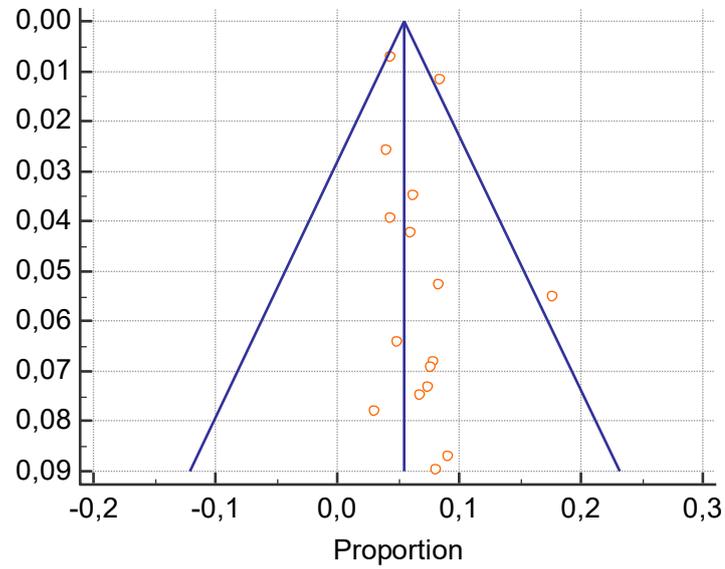


Gráfico de funil – estudos avaliados quanto a prevalência de meningite não suspeitada entre os CRAG+.

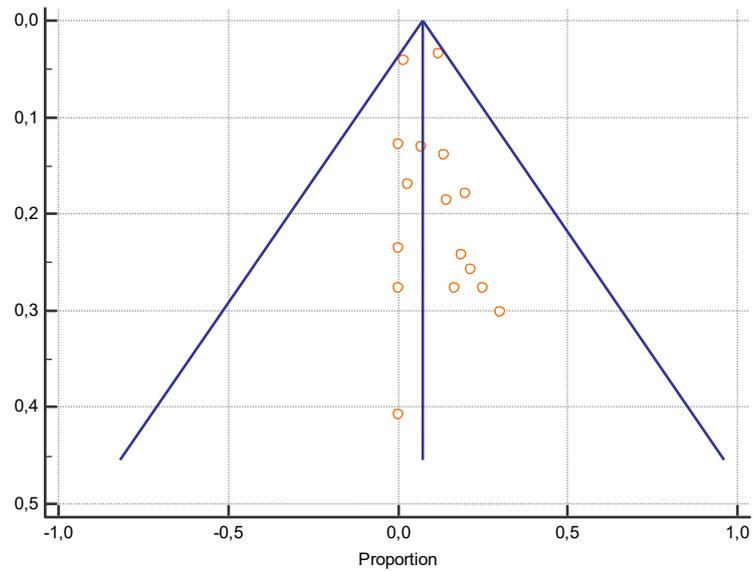


Gráfico de funil – estudos incluídos na metanálise de prevalência das meningites assintomáticas entre os CRAG+.

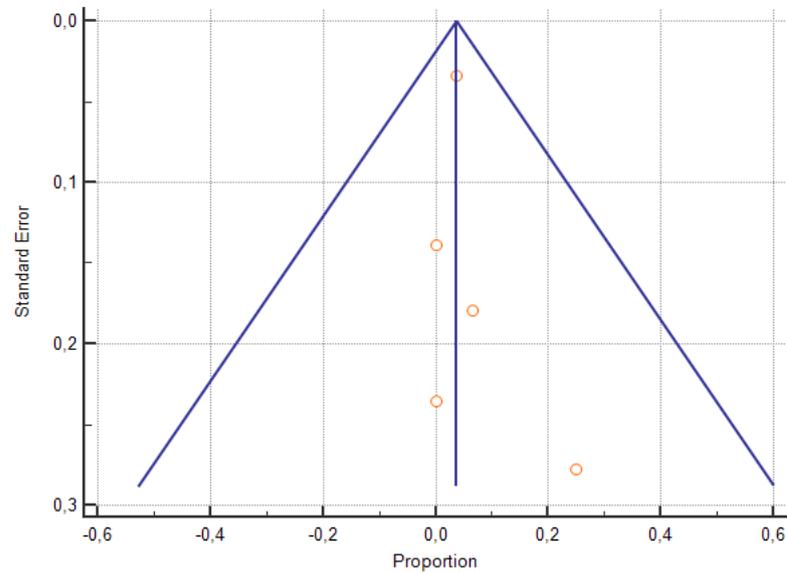
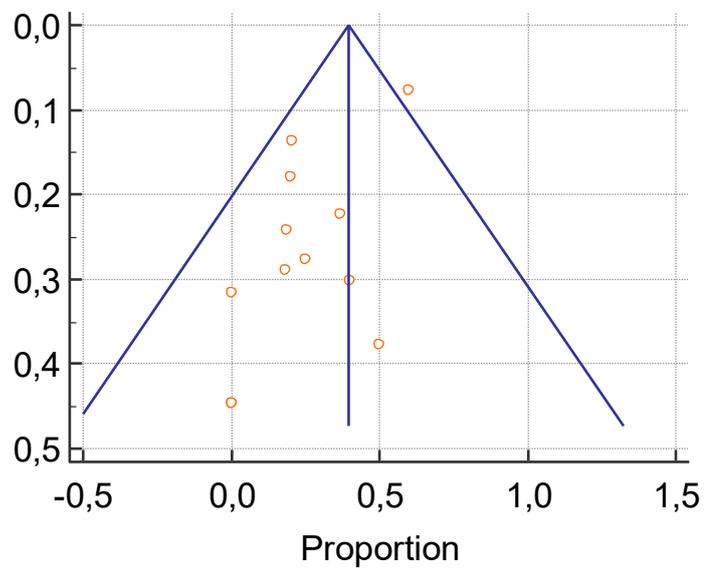


Gráfico de funil – estudos incluídos na metanálise de prevalência das meningites insuspeitadas entre os CRAG+ submetidos à punção lombar.



APÊNDICE E – Declaração sobre financiamento

Este trabalho não recebeu financiamentos externos.

ANEXO A – Aprovação do protocolo no PROSPERO

Dear Ms Torres,

Thank you for submitting details of your systematic review "The prevalence of meningitis in asymptomatic cryptococcal antigenemia in HIV patients: a systematic review" to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record will be published on our website within the next hour.

Your registration number is: CRD42018103551

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility. You can log in to PROSPERO and access your records at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at: crd-register@york.ac.uk

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely,

PROSPERO Administrator
Centre for Reviews and Dissemination
University of York
York YO10 5DD
t: +44 (0) 1904 321049
e: CRD-register@york.ac.uk
www.york.ac.uk/inst/crd

PROSPERO is funded by the National Institute for Health Research and produced by CRD, which is an academic department of the University of York.

Email disclaimer: <https://www.york.ac.uk/docs/disclaimer/email.htm>

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

ANEXO B – Comprovante de submissão à Revista Brasileira de Epidemiologia**Prevalência de meningite na antigenemia criptocócica assintomática em pacientes com vírus da imunodeficiência humana adquirida: revisão sistemática e metanálise**

Journal:	<i>Revista Brasileira de Epidemiologia</i>
Manuscript ID	RBEPID-2020-0030
Manuscript Type:	Review
Keyword:	meningite criptocócica, infecções por HIV, epidemiologia, programas de rastreamento, antígenos

SCHOLARONE™
Manuscripts

ANEXO C – Instrumento de Avaliação de Viés



JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Was the sample frame appropriate to address the target population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were study participants sampled in an appropriate way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the sample size adequate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were valid methods used for the identification of the condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was there appropriate statistical analysis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)
