

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Microbiologia

Márcia Paulliny Soares Bahia

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA E LABORATORIAL E DE
COINFECÇÕES EM PACIENTES
COM DIAGNÓSTICO DE NEUROCRIPCOCOSE ADMITIDOS NO
HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES EM BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS**

BELO HORIZONTE
2025

Márcia Paulliny Soares Bahia

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA E LABORATORIAL E DE
COINFECÇÕES EM PACIENTES
COM DIAGNÓSTICO DE NEUROCRÍPTOCOCOSE ADMITIDOS NO
HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES EM BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Microbiologia Aplicada do Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito necessário para obtenção do título de Mestre em Microbiologia.

Orientador: Prof. Dr. Daniel de Assis Santos.

Belo Horizonte

2025

043

Bahia, Márcia Paulliny Soares.

Caracterização clínica, epidemiológica e laboratorial e de coinfeções em pacientes com diagnóstico de neurocriptococose admitidos no Hospital Eduardo de Menezes em Belo Horizonte, Minas Gerais [manuscrito] / Márcia Paulliny Soares Bahia. – 2025.

118 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Daniel de Assis Santos.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Aplicada.

1. Microbiologia. 2. Meningite Criptocócica. 3. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. 4. Mortalidade. 5. Coinfeção. I. Santos, Daniel de Assis. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 579



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA
APLICADA
MESTRADO PROFISSIONAL

UFMG
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
MESTRADO PROFISSIONAL

FOLHA DE APROVAÇÃO

"CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA E LABORATORIAL E DE COINFEÇÕES EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE NEUROCRIPTOCOSE ADMITIDOS NO HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES EM BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS"

MÁRCIA PAULLINY SOARES BAIHA

Nº matrícula: 3022709114

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Curso de Pós-Graduação em MICROBIOLOGIA APLICADA-MESTRADO PROFISSIONAL, área de concentração Microbiologia Aplicada, linha de pesquisa Diagnóstico Microbiológico e Epidemiologia, como requisito para a obtenção do grau de MESTRE EM MICROBIOLOGIA.

Aprovada em 21 de agosto de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Dr. Alexandre Sampaio Moura
(Faculdade Santa Casa BH)

Profa. Nalu Teixeira de Aguiar Peres
Instituto de Ciências Biológicas/ Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Daniel de Assis Santos - Orientador
Instituto de Ciências Biológicas/ Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, 21 de agosto de 2023

Profa. Erna Gressien Kroon
Coordenadora



UFMG
Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas
Curso de Pós-Graduação em Microbiologia Aplicada
Mestrado Profissional

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL DE
MARCIA PAULLINY SOARES BAHIA, matrícula 2022509114

As 14 horas do dia 21 de agosto de 2025, reuniu-se, no Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Microbiologia da UFMG, a Comissão Examinadora aprovada pelo Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Microbiologia Aplicada, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado "Caracterização clínica, epidemiológica e laboratorial e de coinfeções em pacientes com diagnóstico de neurocriptococose admitidos no Hospital Eduardo de Menezes em Belo Horizonte, Minas Gerais", como requisito final para obtenção do GRAU MESTRE em MICROBIOLOGIA, área de concentração Microbiologia Aplicada. Abriu-se a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Erna Geessien Kroon, coordenadora do Curso, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra a candidata, para a apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Dr. Alexandre Sampaio Moura (Pneumologia Santa Casa, BH)

Profa. Nalu Teixeira de Aguiar Peres, ICB-UFMG

Prof. Daniel de Assis Santos ICB-UFMG, orientador

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pela Presidente da Comissão.

Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão, da qual foi lavrada a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora.

Dr. Alexandre Sampaio Moura

Profa. Nalu Teixeira de Aguiar Peres

Prof. Daniel de Assis Santos

Profa. Erna Geessien Kroon
Coordenadora

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Daniel de Assis, pela constante receptividade e pelo direcionamento na construção deste trabalho.

Ao Marco Aurélio, pelo companheirismo, compreensão e apoio em todas as etapas da minha formação profissional, pessoal e acadêmica. Ao Monty, por estar sempre ao meu lado.

Aos meus irmãos, João, Manuel e André, pela torcida em cada conquista e pelo amparo em cada dificuldade.

Aos meus pais, Patrícia e Clever, pelo incentivo permanente para que eu seguisse em frente, e por celebrarem comigo cada vitória.

À Vanessa Magalhães, por compartilhar comigo as dificuldades técnicas e pessoais ao longo da trajetória acadêmica, e pela valiosa colaboração na construção deste trabalho.

À Renata Ávila, exemplo, amiga e referência, pela constante disponibilidade e apoio na construção deste trabalho e, principalmente, por sua contribuição na minha formação profissional, cultural e pessoal.

Aos preceptores do HEM, pela dedicação e apoio, e por me mostrarem a beleza e a profundidade da Infectologia.

Por fim, agradeço ao HEM e, especialmente, aos pacientes, pela lembrança constante do verdadeiro significado do cuidado humano e pela contribuição essencial à construção do conhecimento científico.

RESUMO

A meningite criptocócica (MC) é uma importante infecção oportunista associada ao HIV, com altas taxas de mortalidade, especialmente em países de baixa e média renda. Com o objetivo de avaliar os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, além de fatores associados à mortalidade e o impacto de coinfeções, conduziu-se um estudo retrospectivo que incluiu 109 casos de meningite criptocócica confirmados laboratorialmente, admitidos no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, entre 2013 e 2023. Realizaram-se análises univariada e multivariada para identificar fatores associados ao óbito e para comparar coinfectados e não coinfectados, além da análise de sobrevida global por Kaplan-Meier. A MC acometeu principalmente homens com menos de 45 anos, dos quais 94,5% viviam com HIV. A carga viral média do HIV foi 43.700 cópias/mL e a contagem média de linfócitos T CD4⁺ foi 62,2 células/mm³, sendo que 53,2% dos pacientes apresentavam valores inferiores a 50 células/mm³. Os sintomas mais prevalentes foram cefaleia (71,5%), perda de peso (63,3%), febre (42,2%) e confusão mental (36,7%). Na terapia de indução foi utilizada predominantemente a anfotericina B desoxicolato (74,3%), com necessidade de substituição por toxicidade renal em 55,5% dos casos. A mortalidade geral foi de 32,1%. Menor tempo de internação, confusão mental, menor celularidade no líquido, menos tempo de tratamento de indução e uso de anfotericina desoxicolato foram associados ao óbito. Coinfeções ocorreram em 34,9% dos casos de pacientes com MC e HIV, principalmente neurosífilis e neurotoxoplasmose. Coinfectados apresentaram maior tempo de internação, maior contagem de plaquetas, maior média de RNI, menor proporção de pacientes com contagem de linfócitos T CD4⁺ menor que 50 e menor proporção de pacientes com interrupção de tratamento do HIV. Não houve diferença em mortalidade a médio prazo, mas os pacientes coinfectados tiveram sobrevida significativamente maior que os não coinfectados nos primeiros 14 dias. Os resultados evidenciaram que a MC manteve alta taxa de mortalidade e que coinfeções foram frequentes, destacando a necessidade de incluir diagnósticos diferenciais na avaliação dos pacientes imunossuprimidos, apesar de não alterar o desfecho a médio prazo.

Palavras-chave: meningite criptocócica; HIV/AIDS; mortalidade; coinfeções.

ABSTRACT

Cryptococcal meningitis (CM) is a major opportunistic infection associated with HIV, characterized by high mortality rates, especially in low- and middle-income countries. To evaluate the epidemiological, clinical, and laboratory aspects, as well as factors associated with mortality and the impact of coinfections, a retrospective study was conducted, including 109 laboratory-confirmed cases of cryptococcal meningitis admitted to the Hospital Eduardo de Menezes in Belo Horizonte, Brazil, between 2013 and 2023. Univariate and multivariate analyses were performed to identify factors associated with death and to compare coinfecting and non-coinfecting patients, in addition to global survival analysis using Kaplan-Meier curves. CM primarily affected men (88%) under 45 years of age, of whom 94.5% were living with HIV (PLHIV). The mean HIV viral load was 43,700 copies/mL, and the mean CD4+ T-lymphocyte count was 62.2 cells/mm³, with 53.2% of patients presenting values below 50 cells/mm³. The most prevalent symptoms were headache (71.5%), weight loss (63.3%), fever (42.2%), and mental confusion (36.7%). Amphotericin B deoxycholate (74.3%) was predominantly used in induction therapy, requiring substitution due to renal toxicity in 55.5% of cases. Overall mortality was 32.1%. Shorter length of stay, mental confusion, lower cerebrospinal fluid (CSF) cell count, shorter induction treatment duration, and the use of amphotericin deoxycholate were associated with death. Coinfections occurred in 34.9% of CM and HIV-infected patients, mainly neurosyphilis and neurotoxoplasmosis. Coinfecting patients exhibited a longer length of stay, higher platelet count, higher mean INR, a lower proportion of patients with CD4+ T-lymphocyte count less than 50, and a lower proportion of patients with interruption of HIV treatment. There was no difference in medium-term mortality (60 days), but coinfecting patients had significantly higher survival than non-coinfecting patients in the first 14 days. The results highlighted that CM maintained a high mortality rate and that coinfections were frequent, underscoring the necessity of including differential diagnoses in the evaluation of immunosuppressed patients, despite coinfection not altering the medium-term outcome.

Keywords: cryptococcal meningitis; HIV/AIDS; mortality; coinfections.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma de identificação, exclusão e inclusão dos pacientes analisados no estudo	45
Figura 2 - Distribuição dos pacientes com MC confirmada admitidos no HEM entre 2013 e 2023, de acordo com a região de moradia em Minas Gerais	47
Figura 3 - Distribuição de comorbidades entre os pacientes com MC confirmada admitidos no HEM entre 2013 e 2023	48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes com MC confirmada admitidos no HEM entre 2013 e 2023, de acordo com sexo e faixa etária	46
Gráfico 2 - Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global dos pacientes com diagnóstico de MC admitidos no HEM de 2013 a 2023	59
Gráfico 3 - Curva de Kaplan-Meier da sobrevida em até 14 dias dos pacientes com diagnóstico de MC admitidos no HEM de 2013 a 2023	59
Gráfico 4 - Curva de Kaplan-Meier da sobrevida em até 60 dias dos pacientes com diagnóstico de MC admitidos no HEM de 2013 a 2023	60
Gráfico 5 - Curva de Kaplan-Meier da sobrevida em até 14 dias de pacientes com diagnóstico de MC e HIV admitidos no HEM de 2013 a 2023, coinfectados e não coinfectados	67
Gráfico 6 - Curva de Kaplan-Meier da sobrevida em até 60 dias de pacientes com diagnóstico de MC e HIV admitidos no HEM de 2013 a 2023, coinfectados e não coinfectados	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com MC confirmada admitidos no HEM entre 2013 e 2023	50
Tabela 2 - Características da infecção pelo HIV nos PVHA com diagnóstico de MC admitidos no HEM de 2013 a 2023	52
Tabela 3 - Características das complicações e do tratamento dos pacientes com diagnóstico de MC admitidos no HEM de 2013 a 2023	54
Tabela 4 - Comparação das variáveis clínicas, epidemiológicas e laboratoriais entre sobreviventes e óbitos de pacientes com diagnóstico de MC admitidos no HEM de 2013 a 2023	55
Tabela 5 - Análise multivariada das variáveis clínicas, epidemiológicas e laboratoriais que apresentaram $p < 0,20$ na análise univariada, de pacientes com diagnóstico de MC admitidos no HEM de 2013 a 2023.....	58
Tabela 6 - Descrição do diagnóstico e do desfecho das coinfeções entre os os pacientes com diagnóstico de MC e HIV admitidos no HEM de 2013 a 2023	61
Tabela 7 - Comparação das variáveis clínicas, epidemiológicas e laboratoriais entre pacientes com diagnóstico de MC e HIV, coinfectados e não coinfectados, admitidos no HEM de 2013 a 2023	64
Tabela 8 - Odds ratio para óbito em pacientes com diagnóstico de MC e HIV, coinfectados e não coinfectados, admitidos no HEM de 2013 a 2023	67
Tabela 9 - Comparação das variáveis clínicas, epidemiológicas e laboratoriais entre pacientes com diagnóstico de MC e HIV, coinfectados com acometimento do SNC e sem acometimento do SNC, admitidos no HEM de 2013 a 2023	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Adenosina deaminase
ALT	Alanina aminotransferase
AMB	Anfotericina B
AQ	Amodiaquina
ART	Artesunato
AST	Aspartato aminotransferase
BHE	Barreira Hematoencefálica
CD4	Cluster of differentiation 4
Cg	<i>Cryptococcus gattii</i>
Cn	<i>Cryptococcus neoformans</i>
CMV	Citomegalovírus
CO ₂	Dióxido de carbono
CrAg	Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos
HAL	Halofantrina
HIC	Hipertensão intracraniana
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana

IFN	Interferon
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LDH	Lactato desidrogenase
Mpr1	Metaloprotease
MC	Meningite criptocócica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAb	Pressão de abertura
PCDT	Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C reativa
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PLB1	Fosfolipase B1
PVHA	Pessoa vivendo com HIV/AIDS
RME	Ressonância Magnética do Encéfalo
RNI	Tempo de protrombina
Sa	<i>Staphylococcus aureus</i>
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SIRI	Síndrome inflamatória de reconstituição imune
SNC	Sistema Nervoso Central
Sp	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Sv	<i>Strongyloides venezuelensis</i>
TARV	Terapia antirretroviral
TCC	Tomografia Computadorizada de Crânio
Th	T auxiliador / helper
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 <i>Cryptococcus</i>	16
1.2 Criptococose e meningite criptocócica	20
1.2.1 Epidemiologia	20
1.2.2 Patogênese	21
1.2.3 Manifestações clínicas e exames complementares	23
1.2.4 Diagnóstico	27
1.2.5 Tratamento	28
1.3 Coinfecções	33
2 OBJETIVOS	39
2.1 Objetivo geral	39
2.2 Objetivos específicos	39
3 METODOLOGIA	40
3.1 Desenho do estudo	40
3.2 Seleção dos pacientes	40
3.2.1 Critérios de inclusão	40
3.2.2 Critérios de exclusão	41
3.3 Análise estatística	44
4 RESULTADOS	45
4.1 Identificação inicial dos pacientes	45
4.2 Avaliação geral dos pacientes	46
4.2.1 Avaliação epidemiológica, clínica e laboratorial	46
4.2.2 Avaliação da infecção pelo vírus HIV	51
4.2.4 Avaliação do tratamento e das complicações relacionados à meningite criptocócica	53
4.3 Análise das variáveis em relação ao óbito	54
4.4 Avaliação das coinfecções	60
5 DISCUSSÃO	72
6 CONCLUSÕES	81
7 PROPOSIÇÕES	82
8 REFERÊNCIAS	83

1 INTRODUÇÃO

1.1 *Cryptococcus*

Os fungos são microrganismos eucariotas que se classificam em reino próprio por características específicas, em especial pela presença, em quase todos, de uma parede celular composta essencialmente por quitina, um polímero de N-acetilglucosamina, que se organiza em feixes microfibrilares formando uma estrutura rígida. São organismos que se apresentam na forma unicelular de levedura, em que a reprodução se dá por brotamento ou por fissão, ou na forma multicelular filamentosa, na qual o crescimento é por extensão apical. Uma minoria de espécies, entretanto, é dimórfica, podendo alternar entre essas duas morfologias e, apesar de ser uma característica rara no reino, é comum entre os fungos patogênicos (Madigan, 2016). Aproximadamente 100.000 espécies de fungos já foram descritas, mas somente cerca de 600 são capazes de causar doenças em humanos. Essas espécies patogênicas infectam bilhões de pessoas em todo o mundo e são responsáveis por mais de 2 milhões de mortes anualmente (Brown et al., 2024; Denning, 2024; Thambugala et al., 2024). Os fungos causadores de doença foram por muito tempo associados principalmente a infecções superficiais de pele e de seus anexos, destacando-se os dos gêneros *Malassezia* e *Trichophyton*. Nos últimos 30 anos, no entanto, tem-se notado maior ocorrência de infecções fúngicas invasivas, principalmente em decorrência do crescimento da população imunocomprometida - em pacientes transplantados, em tratamento de neoplasias e/ou infectados pelo vírus HIV - , além de fatores relacionados às mudanças climáticas, epidemiológicas e da própria virulência destes microrganismos. Nesse novo contexto, sobressaem-se como etiologia as espécies de *Candida*, *Aspergillus* e *Cryptococcus*, responsáveis por cerca de 80% das mortes no mundo (Pathakumari et al., 2020; Thambugala et al., 2024). Em outubro de 2022 a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou, pela primeira vez, uma lista de fungos patogênicos prioritários para orientar a pesquisa, o desenvolvimento e as ações de saúde pública, definindo *Candida auris*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* e *Cryptococcus neoformans* como críticos neste cenário (Brown et al., 2024; OMS, 2022).

Cryptococcus é um complexo de espécies de fungo que tem se sobressaído como causa de doença fúngica invasiva grave nas últimas décadas. Até o início do século XXI acreditava-se que a espécie *C. neoformans* (Cn) era a única associada a infecções em humanos. Em 2002, no entanto, métodos moleculares levaram à identificação de outra espécie, também patogênica, chamada de *C. gattii* (Cg). Mais recentemente, análises do sequenciamento genético completo do fungo evidenciaram a complexidade de sua história evolutiva. É provável que as duas espécies tenham se originado de um ancestral saprófita comum de aproximadamente 30 a 40 milhões de anos atrás. Para a espécie de Cn, foi identificada uma linhagem comum na África Subsaariana com dispersão para outras áreas do globo há cerca de 5000 anos, com importante envolvimento da migração humana e de aves nesse processo. Mais recentemente, análises filogenéticas, estudos de genotipagem e de espectrometria de massa levaram à uma nova proposta de separação de Cn em duas espécies (*C. neoformans* e *C. deneoformans*) e de Cg em cinco espécies (*C. gattii*, *C. bacillisporus*, *C. deuterogattii*, *C. tetragattii* e *C. decagattii*). Entretanto, a divisão simplificada nas duas espécies inicialmente identificadas é a que ainda prevalece na literatura (Francisco et al., 2021; Hagen et al., 2015).

Cryptococcus é um fungo ubíquo, amplamente distribuído no ambiente, com sua ocorrência global variando entre as espécies. Cn está geralmente associado à excreção de aves, especialmente pombos, enquanto Cg é predominante em árvores, como eucaliptos. Além disso, esses fungos podem ser encontrados no solo e em vegetação em decomposição. Podem estar relacionados a infecções em diversos organismos, incluindo amebas, moscas, nematoides, plantas, coalas, golfinhos e gatos (Lin, 2009). No Brasil, os dois complexos de espécies se distribuem amplamente pelo país, mas de forma distinta, com ocorrência de Cn por todas as regiões, mas concentração de Cg nas regiões norte e nordeste, onde são responsáveis por infecções primárias, especialmente em crianças (do Carmo et al., 2022).

O complexo *Cryptococcus* é formado por fungos leveduriformes que pertencem ao filo Basidiomycota, diferenciando-se da maioria dos demais fungos patogênicos, que são do filo Ascomycota, e por ser o único que possui uma cápsula de polissacarídeos externamente à sua parede celular (Zaragoza, 2019). Embora tradicionalmente não seja considerado um fungo dimórfico, *Cryptococcus* é capaz de adotar diversas

morfologias complexas em resposta a condições ambientais específicas. Entre essas formas estão clamidósporos, pseudohifas, hifas e a levedura. A transição entre essas formas é influenciada por fatores como temperatura, disponibilidade de nitrogênio, luminosidade, concentração de dióxido de carbono e presença de metais inorgânicos, especialmente o cobre. De modo geral, o crescimento na forma de levedura ocorre em altas temperaturas (37,8°C), e no estado filamentosos em temperatura ambiente (25,8°C). Nessas condições, há uma relação inversa: fatores que promovem o crescimento da levedura inibem a formação de hifas, e vice-versa. Quando envolvido em infecções, o fungo apresenta-se na forma de levedura e pode atuar como um parasita intracelular facultativo, capaz de se adaptar ao ambiente intracelular do hospedeiro. Uma de suas formas celulares mais notáveis é a chamada Titã, uma célula gigante que pode atingir até 100 micrômetros de diâmetro, cerca de 15 a 20 vezes maior que o tamanho celular típico. Essas células Titãs são determinantes na patogênese, pois contribuem para a sobrevivência do fungo, dificultando a fagocitose e aumentando a possibilidade de evolução para uma infecção latente. As variações morfológicas não apenas permitem ao fungo se adaptar a diferentes condições ambientais, mas também potencializam sua capacidade de adesão e penetração em mucosas e tecidos, facilitando a disseminação pelo organismo do hospedeiro. A microcélula, por exemplo, é facilitador na disseminação do fungo para o SNC (Casadevall et al., 2019; Freitas et al., 2022; Lin, 2009; Stempinski et al., 2023; Zaragoza, 2019).

O fungo destaca-se por possuir diversos fatores de virulência que contribuem tanto para sua sobrevivência no meio ambiente quanto para sua capacidade de causar infecções em humanos. Um desses principais fatores é a cápsula, uma estrutura localizada externamente à parede celular e que pode ser identificada como uma região translúcida circundante à célula pelo método microbiológico de coloração negativa chamado Tinta da China. É composta principalmente por polissacarídeos, como as glucuronoxilomanana (GXM) e galactoxilomanana (GalXM) e manoproteínas. A cápsula é considerada o principal determinante de virulência do fungo, sendo responsável por cerca de 25% de sua capacidade patogênica. Sua contribuição ocorre por meio de diversos mecanismos, incluindo a inibição da fagocitose pelos macrófagos, redução da capacidade de apresentação de antígenos pelas células apresentadoras, regulação negativa dos níveis de citocinas inflamatórias e

esgotamento de componentes do complemento, resultando assim no enfraquecimento da resposta imune. A formação da cápsula é induzida em resposta a condições ambientais associadas ao hospedeiro, como pH neutro ou alcalino, altas concentrações de dióxido de carbono (CO₂) e privação de ferro. Além de seu papel na patogênese, a cápsula possui importância diagnóstica, sendo um de seus polissacarídeos o principal alvo da imunocromatografia para detecção do antígeno capsular criptocócico (Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay - CrAg). Outro fator de virulência relevante é a capacidade do fungo de produzir melanina a partir de substratos exógenos, especialmente a levodopa. A melanina exerce função protetora, resguardando o fungo contra danos causados por radicais livres, radiação e calor, além de conferir maior resistência ao ataque do sistema imune do hospedeiro. Estudos de regressão linear demonstraram que isolados de *Cryptococcus* que não possuem cápsula ou são incapazes de produzir melanina apresentam uma capacidade significativamente reduzida de causar doença, reforçando a importância desses fatores de virulência para a patogenicidade do fungo (Casadevall et al., 2019; Mukaremera, 2023; Zaragoza, 2019).

Cryptococcus apresenta ainda diversos outros mecanismos de escape imunológico que asseguram sua sobrevivência no hospedeiro e aumentam sua capacidade de causar doenças. O fungo pode entrar em estado de dormência, especialmente em fagócitos, onde encontra um nicho protegido para replicação. Em indivíduos imunocompetentes, essa dormência pode durar por décadas, reativando-se quando o sistema imunológico enfraquece. Além disso, pode formar biofilmes tridimensionais que reforçam sua resistência a estresses físicos, químicos e a drogas antifúngicas. Pode ainda realizar um processo de exocitose não lítica, denominado vomocitose, que permite sua liberação de células hospedeiras sem destruí-las, escapando seu do sistema imunológico. O fungo também manipula diretamente a resposta imune celular, afetando macrófagos, células dendríticas, neutrófilos e linfócitos T. Nos macrófagos, induz polarização para o fenótipo M2, favorecendo sua replicação intracelular e o transporte para o SNC pelo mecanismo "Cavalo de Troia". Em termos de resposta humoral e mediada por citocinas, *Cryptococcus* reduz a produção de anticorpos eficazes (Imunoglobulinas M e G - IgM e IgG) em imunocomprometidos e aumenta a Imunoglobulina E (IgE), associada a uma resposta não protetora. O fungo ainda suprime citocinas do perfil T *helper* 1 (Th1), como o Interferon gama (IFN- γ) e a

Interleucina (IL) 12, essenciais para o controle da infecção, e aumenta citocinas do perfil T *helper* 2 (Th2), como IL-4, IL-5 e IL-13, que são menos eficazes e podem agravar o quadro clínico. Na infecção do SNC associada ao HIV/SIDA, altos níveis de IL-13 correlacionam-se diretamente com maior morbidade e mortalidade, evidenciando o impacto da modulação imunológica na evolução da doença. (Yang et al., 2022).

1.2 Criptococose e meningite criptocócica

1.2.1 Epidemiologia

Cryptococcus foi descrito pela primeira vez como agente patogênico em 1894 por Otto Busse e Abraham Buschke, que identificaram o fungo em um granuloma crônico na tíbia de uma mulher de 31 anos. No entanto, a criptococose e, especificamente, a meningite criptocócica (MC) só ganhou reconhecimento global como uma importante ameaça à saúde a partir da pandemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) iniciada na década de 1980, quando se estabeleceu como uma infecção definidora da imunossupressão causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Mesmo com os avanços na terapia antirretroviral (TARV), a criptococose permanece como a principal causa mundial de meningite em indivíduos vivendo com HIV/SIDA (PVHA), destacando-se como um desafio contínuo para a saúde pública (May et al., 2016).

Rajasingham e colaboradores utilizaram-se de estimativas do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) de 2019 e 2020 e de dados de inquéritos populacionais de 2016 a 2018 e estimaram uma prevalência global média de 179.000 casos de PVHA com antigenemia positiva para *Cryptococcus* em 2020. Multiplicando essa prevalência pelo número de PVHA com doença avançada em risco, obtiveram uma estimativa de 152.000 casos anuais de MC, resultando em 112.000 mortes. Globalmente, a doença criptocócica é responsável por cerca de 19% das mortes relacionadas à AIDS (Rajasingham et al., 2022).

A MC afeta também indivíduos com imunossupressão não associada à infecção pelo HIV. Em uma série estadunidense de mais de 300 casos de criptococose, cerca de 50% tinham envolvimento do SNC e destes, 25% haviam feito uso de corticoide, 24%

tinham doenças crônicas renal, pulmonar ou do fígado, 16% tinham neoplasia e 15% eram pacientes transplantados de órgão sólido. Apesar de tradicionalmente associado à imunodepressão, o Cn pode causar MC também em indivíduos imunocompetentes. Na mesma série dos EUA, 30% dos pacientes não apresentavam nenhuma condição subjacente aparente. Casos de infecção por Cn ocorrem em pacientes aparentemente imunocompetentes em todo o mundo, com grande número relatado no Extremo Oriente e na Austrália, Ásia e América do Sul, com destaque para um surto em andamento desde 1999 na região Noroeste do Pacífico da América do Norte (Williamson et al., 2016).

No Brasil, a criptococose é reconhecida como uma das infecções fúngicas mais letais entre as PVHA. No entanto, por não ser uma doença de notificação compulsória, a estimativa precisa de sua incidência a partir de dados consistentes em nível nacional é limitada. Em um estudo específico da população do estado do Rio de Janeiro, foi relatada uma incidência média anual de 0,45 casos de criptococose meníngea por 100.000 habitantes. Contudo, a verdadeira magnitude do problema no país não é claramente determinada (do Carmo et al., 2022; Leimann, 2008). Em uma análise de 60 pacientes hospitalizados por criptococose em hospitais de Belo Horizonte, Minas Gerais, constatou-se que 78,3% deles eram PVHA, 5% haviam passado por transplante, e apenas 1,6% apresentavam outras condições, como lúpus, diabetes ou câncer (Lima, 2019).

1.2.2 Patogênese

A criptococose se inicia por inalação de esporos de *Cryptococcus* e evoluiu de maneira distinta nos pacientes imunocompetentes e nos imunossuprimidos. Nos primeiros, uma vez nos alvéolos pulmonares, os esporos são reconhecidos por macrófagos, que liberam citocinas para recrutamento de monócitos e células dendríticas. Essas são capazes de destruir células fúngicas e apresentar seus antígenos aos linfócitos T CD4⁺. Esses linfócitos ativados, na forma de Th1 e Th17, secretam IFN- γ , IL-6 e fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos. Essas citocinas e quimiocinas organizam os leucócitos de forma a encapsular e eliminar as estruturas fúngicas dentro de granulomas. Em pacientes imunossuprimidos, o desequilíbrio de pelo menos um aspecto da resposta imune leva ao crescimento fúngico descontrolado e à

não formação de um granuloma eficaz. Outros pacientes podem, ainda, desenvolver uma resposta hiperimune alterada, causando danos inflamatórios ao tecido do hospedeiro, mesmo com a depuração fúngica. Após o ciclo pulmonar, geralmente depois de um longo período de latência, o fungo pode escapar do sistema imunológico, se disseminar por via hematogênica e acometer virtualmente quase todos os órgãos do corpo humano (Chen et al., 2022; Williamson et al., 2016; Yang et al., 2022).

O SNC é o principal e mais gravemente acometido pelo gênero *Cryptococcus*, em razão do seu marcado neurotropismo, resultando na meningite criptocócica. Em muitos casos, o quadro corresponde, na realidade, a uma meningoencefalite, dado o acometimento variável do parênquima cerebral. Contudo, na literatura médica, o termo “meningite criptocócica” é amplamente utilizado para descrever todo o espectro de manifestações que envolvem tanto as meninges quanto o tecido encefálico. Diferentes mecanismos são utilizados pelo fungo para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e alcançar o SNC, garantindo sua disseminação e o estabelecimento de infecção. Um dos principais é o mecanismo conhecido como "Cavalo de Tróia", citado anteriormente, no qual o fungo é fagocitado por células imunológicas, como macrófagos e monócitos, no ambiente pulmonar. Como um patógeno intracelular facultativo, o fungo sobrevive e se replica dentro desses fagócitos, que posteriormente migram para o SNC, atravessando a BHE por vias paracelular ou transcelular, ou até mesmo transferindo o fungo diretamente para as células endoteliais cerebrais. Estudos experimentais em modelos animais e observações clínicas corroboram esse mecanismo, demonstrando que a presença de fagócitos infectados está associada a uma maior carga fúngica no SNC e maior risco de morte em pacientes com criptococose associada ao HIV. Outro mecanismo crucial é a transcitose, na qual o fungo adere e atravessa diretamente as células endoteliais da BHE. O processo é mediado por interações específicas, como entre o ácido hialurônico criptocócico e receptores CD44 e RHAMM nas células endoteliais. Fatores como a fosfolipase B1 (PLB1) e metaloprotease (Mpr1) também contribuem para essa passagem, enquanto a aquisição de inositol no SNC estimula a produção de ácido hialurônico, favorecendo a adesão e invasão. Além disso, *Cryptococcus* pode explorar a via paracelular, migrando entre células endoteliais, especialmente em situações de dano à BHE. Para esse processo, o fungo induz alterações nas junções e no citoesqueleto das células

endoteliais, favorecendo sua passagem. Outros fatores de virulência, como a secreção de urease e proteases, também contribuem para o enfraquecimento da BHE. A capacidade de penetração nesta barreira já foi comprovada pela observação de aglomerados criptocócicos ao lado da microvasculatura cortical do cérebro e do cerebelo. No SNC, a presença do fungo estimula a produção de TNF- α e de quimiocinas que facilitam a migração de leucócitos para o parênquima encefálico e produzem inflamação. Esse processo é necessário para o clareamento fúngico no LCR, porém deve ser controlado a fim de se evitar imunopatologia (Chen et al., 2022; Williamson et al., 2016; Yang et al., 2022).

1.2.3 Manifestações clínicas e exames complementares

A criptococose tem como porta de entrada o trato respiratório, ocorrendo por meio da inalação de células leveduriformes desidratadas ou basidiósporos, o que resulta na infecção pulmonar primária. Em pacientes imunocompetentes, a manifestação mais comum é o criptococoma isolado, levando a sintomas respiratórios leves, como tosse, dor torácica, produção de escarro e febre. No entanto, até 55% dos casos de criptococose pulmonar podem permanecer assintomáticos, sendo detectados incidentalmente em exames de imagem. Em pacientes imunossuprimidos, a doença pode evoluir de forma fulminante, com infiltrados pulmonares extensos. A partir dos pulmões, o fungo pode se disseminar pela corrente sanguínea e atingir diversos órgãos, com predileção pelo SNC, onde provoca meningoencefalite. A infecção simultânea dos pulmões e do SNC é comum, especialmente em PVHA, onde esse acometimento é frequentemente negligenciado ou erroneamente diagnosticado como tuberculose. O fungo pode também acometer outros locais, como o sistema musculoesquelético, pele e tecidos moles, próstata, órgãos abdominais e olhos, ocorrendo de forma isolada ou em combinação com a infecção pulmonar e/ou do SNC (Howard-Jones et al., 2022).

A MC é uma meningoencefalite subaguda com média de tempo entre o início dos sintomas e a busca pelo atendimento médico de 2 semanas em PVHA e de 6 a 12 semanas naqueles não infectados pelo vírus. Geralmente os pacientes apresentam sintomas neurológicos, sendo a cefaleia e a alteração do estado mental os mais comuns, acompanhados por febre, náuseas e vômitos. Muitos pacientes

desenvolvem, ainda, sintomas visuais progressivos, que podem estar associados ao comprometimento de nervos cranianos ou resultar do envolvimento direto do nervo óptico e do aumento da pressão intracraniana, a qual reduz a perfusão para os axônios das células ganglionares da retina e causa edema axonal, com vazamento de conteúdo celular para o espaço extracelular do disco óptico. A perda auditiva também é descrita e geralmente está relacionada à inflamação do par de nervo craniano VIII (vestibulococlear) dentro do canal auditivo interno. Nos indivíduos não infectados pelo HIV, a apresentação clínica é mais heterogênea, sendo fortemente influenciada pela resposta imune do hospedeiro e por diferenças na espécie ou linhagem do fungo. Por exemplo, receptores de transplante sob intensa imunossupressão podem apresentar sintomas de menor duração, com sequela inflamatória limitada, ou desenvolver características semelhantes a uma síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) após redução da imunossupressão (Meya & Williamson, 2024; Tugume et al., 2023; Williamson et al., 2016).

As características microscópicas do acometimento também podem ser diferentes entre PVHA e não-PVHA. Em uma série de autópsias, a MC associada ao HIV foi caracterizada pela presença de um grande número de estruturas fúngicas, predominantemente extracelulares, distribuídas por todo o parênquima e meninges. Esses organismos, em alguns casos, formaram acúmulos visíveis a olho nu e estavam associados a uma resposta inflamatória mínima. Em contraste, em indivíduos sem HIV, o número de organismos era menor e, em sua maioria, restrito às meninges e aos grandes espaços perivasculares de Virchow-Robin. Nesses casos, a infecção estava associada a uma resposta inflamatória mais variada, entre uma organização granulomatosa a uma infiltração mais desorganizada de macrófagos (Williamson et al., 2016).

Em relação aos exames laboratoriais complementares, a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) é fundamental na suspeita de neurocriptococose, pois fornece informações cruciais para o diagnóstico e monitoramento da doença. Na MC, a punção lombar frequentemente revela pressão de abertura elevada, geralmente acima de 20 a 25 cm de H₂O, podendo atingir níveis ainda mais altos, o que exige intervenções urgentes para manejo da hipertensão intracraniana (HIC), como punções de alívio. O aspecto do LCR costuma ser límpido ou levemente turvo e xantocrômico.

A contagem de células revela uma pleocitose linfocitária variável. Em pacientes com HIV e imunossupressão grave, a contagem celular pode ser extremamente baixa (menor que 5 a 20 células/ μ L) ou até normal, em uma condição conhecida como "LCR paucicelular". Em contraste, pacientes imunocompetentes ou com menor grau de imunossupressão tendem a apresentar uma pleocitose mais pronunciada. Do ponto de vista bioquímico, observa-se uma elevação das proteínas (proteínoorraquia) e uma redução da glicose (hipoglicorraquia), com uma relação glicose LCR/glicose sérica geralmente inferior a 0,4. O lactato desidrogenase (LDH) no LCR pode estar elevado, refletindo dano tecidual, enquanto os níveis de adenosina deaminase (ADA) permanecem normais ou pouco elevados, o que ajuda a diferenciar a MC da meningite tuberculosa, em que o valor de ADA costuma ser significativamente alto. No sangue, a contagem total de leucócitos pode variar de normal a leucocitose ou leucopenia, a última especialmente em PVHA. O diferencial de leucócitos frequentemente revela linfopenia em PVHA. A anemia normocítica e normocrômica é comum, refletindo o estado de doença crônica ou imunossupressão, e as plaquetas geralmente permanecem normais. A avaliação da lesão e da função hepáticas, por meio dos níveis de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina e bilirrubinas, geralmente revela resultados normais, a menos que haja envolvimento hepático direto pela criptococose, condição rara. Marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS), podem estar elevados, embora, paradoxalmente, pacientes com HIV e neurocriptococose possam apresentar níveis normais ou baixos de PCR, mesmo em infecções graves. O LDH sérico pode estar elevado, indicando dano tecidual, especialmente em casos de doença pulmonar ou disseminada (Bennett et al., 2020; Chang et al., 2024; Chen et al., 2022; Meya & Williamson, 2024; Tugume et al., 2023).

Exames de imagem também auxiliam na propedêutica, mas cerca de 47% das tomografias computadorizadas de crânio (TCC) e 8% das ressonâncias magnéticas de encéfalo (RME) podem ser normais. Quando há alteração radiológica, as principais manifestações são lesões de realce em leptomeninges ou em parênquima, a presença de pseudocistos, a dilatação do espaço de Virchow-Robin, os criptococomas e os infartos lacunares ou corticais. Em pacientes HIV negativos, é mais comum a presença de criptococomas volumosos cercados por uma intensa resposta inflamatória e frequentemente associados à hidrocefalia (Williamson et al., 2016).

A principal complicação da doença é a hipertensão intracraniana, que se desenvolve em cerca de 75% dos casos e é responsável por mortalidade precoce e sequelas cognitivas. O mecanismo responsável pela HIC ainda não foi completamente esclarecido, mas há evidência de que depósitos dos polissacarídeos capsulares do fungo e das próprias leveduras no espaço perivascular, no parênquima encefálico e nas vilosidades aracnóideas causam o bloqueio do fluxo do LCR. Sintomas como letargia, alteração do estado mental, mudanças de personalidade e perda de memória têm sido associados ao aumento da pressão intracraniana, incluindo em PVHA avançado. Sem tratamento, o quadro clínico evolui progressivamente, com agravamento dos sintomas que incluem confusão mental, convulsões, rebaixamento do nível de consciência e, eventualmente, coma (Alanazi et al., 2022; Tugume et al., 2023; Williamson et al., 2016). Os déficits neurocognitivos persistentes, mesmo após o tratamento e a otimização da terapia antirretroviral também podem ser uma complicação da doença. Estudos demonstram que mais de 60% dos sobreviventes apresentam algum grau de comprometimento neurocognitivo nas primeiras 12 semanas, afetando principalmente funções executivas, atenção e velocidade motora, e até 20% mantém déficit grave após um ano (Nsangi et al., 2025).

Outra complicação, que acomete principalmente PVHA, é a Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIRI), uma resposta inflamatória desregulada contra o *Cryptococcus*, que ocorre quando o sistema imunológico começa a se recuperar após o início da TARV. A SIRI pode se manifestar como "desmascaramento" ou como "paradoxal". A primeira manifesta-se por sintomas clínicos evidentes de uma infecção subclínica previamente não diagnosticada, surgindo logo após o início da TARV, frequentemente com apresentações mais agudas ou manifestações atípicas. Já a segunda corresponde ao agravamento de uma infecção previamente diagnosticada e tratada, após o início da TARV. Os fatores de risco para o desenvolvimento da IRIS paradoxal incluem carga fúngica elevada no início, resposta imune insuficiente antes do tratamento, presença de anticorpos específicos no LCR, disfunção imunológica com falha na eliminação do fungo e mecanismos regulatórios desordenados que resultam em respostas inflamatórias exageradas. Além disso, o momento do início da TARV também influencia o risco de desenvolvimento da SIRI.

Pacientes não infectados pelo HIV e previamente saudáveis também podem evoluir com deterioração clínica, mesmo com terapia antifúngica eficaz e culturas negativas de LCR. Esses quadros são geralmente caracterizados por uma síndrome inflamatória pós-infecciosa, com resposta imunológica semelhante aos PVHA, envolvendo células T, mas com uma polarização defeituosa dos macrófagos M2, que são ineficazes na eliminação do antígeno fúngico. Esses mecanismos são mediados por interações complexas, destacando a importância da regulação imunológica no controle da infecção criptocócica (Tugume et al., 2023; Williamson et al., 2016).

1.2.4 Diagnóstico

A MC deve ser suspeitada como diagnóstico diferencial em grande parte dos casos que cursam com comprometimento neurológico, especialmente em pacientes imunossuprimidos, com destaque para PVHA. Nestes indivíduos, mesmo na ausência de sinais ou sintomas neurológicos, recomenda-se o rastreamento da doença criptocócica, por meio de CrAg sérico, quando a contagem de linfócitos T CD4⁺ for inferior a 200 células/mm³. Em casos de rastreamento positivo, é fundamental realizar uma avaliação clínica e análise do LCR para descartar doença criptocócica assintomática disseminada. Alguns autores recomendam que a necessidade de punção lombar nesses casos seja guiada pelos títulos de CrAg no plasma, além da presença de sintomas. O risco de doença assintomática no SNC seria baixo entre os indivíduos com título de CrAg menor ou igual a 1:80, mas tornaria-se muito comum naqueles com título maiores ou iguais a 1:1.280. Confirmada a ausência de doença ativa, indica-se o tratamento preemptivo, com o objetivo de reduzir o desenvolvimento e a mortalidade associada à MC. Um CrAg positivo geralmente antecede o aparecimento dos sintomas evidentes de meningite em uma média de aproximadamente três semanas em 90% dos indivíduos com SIDA. Na África, cerca de 11% das pessoas com antigenemia criptocócica já apresentam meningite no momento do rastreio, enquanto 8% evoluem para MC nos seis meses seguintes, mesmo após 10 semanas de tratamento preemptivo e TARV. (Chang et al., 2024; Meya & Williamson, 2024; Ministério da Saúde, 2024; Tugume et al., 2023).

O diagnóstico da MC é confirmado pela detecção direta ou indireta do fungo no LCR, utilizando uma variedade de testes diagnósticos laboratoriais, de diferentes métodos,

cada um com suas vantagens e limitações. A cultura fúngica do LCR, até então considerada como padrão-ouro, apresenta uma sensibilidade que varia entre 82,4% e 94,2%, com especificidade de 100%. Esse método é útil para o diagnóstico de recidivas de MC, porém sua sensibilidade depende diretamente do volume da amostra de LCR. O CrAg, por sua vez, possui alta sensibilidade e especificidade. É um teste rápido, com resultados prontos em cerca de 10 minutos, de baixo custo, que pode ser armazenado em temperatura ambiente e de fácil execução. Em um estudo de validação em larga escala realizado na África do Sul e em Uganda, o CrAg demonstrou sensibilidade e especificidade acima de 99%, incluindo a detecção em casos com cultura de LCR negativa. Sua simplicidade, baixo custo e rapidez fazem deste teste a principal escolha global, tanto para o rastreio, quanto para o diagnóstico da doença. No entanto, ele não diferencia entre a recidiva da MC e a SIRI paradoxal. A aglutinação em látex para detecção do antígeno criptocócico tem sensibilidade de cerca de 97% e especificidade que varia de 85,9 a 100%. Oferece um tempo de resposta mais curto em comparação à cultura fúngica, mas requer refrigeração dos reagentes, infraestrutura laboratorial e pessoal qualificado. A microscopia com tinta nanquim, ou tinta da China, por outro lado, tem sensibilidade de 86,1% e especificidade de 97,3%. É um método rápido, de baixo custo, que pode ser armazenado em temperatura ambiente e de fácil execução. No entanto, sua sensibilidade depende diretamente da carga fúngica e pode gerar resultados falso-positivos em casos de leveduras inviáveis. Por fim, a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) multiplex apresenta sensibilidade de 82% e especificidade de 98%, oferecendo um tempo de resposta mais curto em relação à cultura fúngica. No entanto, sua sensibilidade é afetada pela carga fúngica, com baixa sensibilidade em amostras com menos de 100 unidades formadoras de colônia por mililitro de LCR, e em geral não é disponível nas unidades de saúde (Meya & Williamson, 2024; Ministério da Saúde, 2024; Tugume et al., 2023).

1.2.5 Tratamento

As principais opções terapêuticas de antifúngicos para o tratamento da MC são os polienos, os azóis e os análogos de pirimidina. Os polienos, como a Anfotericina B (AMB), atuam diretamente no ergosterol da membrana fúngica, causando danos estruturais, mas estão associados a efeitos adversos como nefrotoxicidade, distúrbios eletrolíticos (hipocalcemia e hipomagnesemia), febre, calafrios e anemia. Os azóis,

principalmente o fluconazol, inibem a enzima Erg11, essencial para a biossíntese do ergosterol, comprometendo a integridade da membrana fúngica. Seus principais efeitos adversos são toxicidade hepática, distúrbios gastrointestinais e interações medicamentosas significativas. Já os análogos de pirimidina, como a flucitosina, bloqueiam a síntese de DNA e RNA do fungo, mas podem causar toxicidade hematológica (leucopenia e trombocitopenia), toxicidade gastrointestinal e hepatotoxicidade (Iyer et al., 2021).

Em PVHA que apresentam antigenemia criptocócica sérica positiva sem sinais clínicos e laboratoriais de MC, as diretrizes estabelecem uma abordagem terapêutica preemptiva em três fases. Na fase de indução, recomenda-se o uso de fluconazol em dose elevada, variando de 800 a 1.200 mg por dia durante duas semanas, com diretrizes específicas em países africanos indicando 1.200 mg diários e brasileiras recomendando 800mg. Na fase de consolidação, o tratamento continua com fluconazol na dose de 800 mg por dia segundo a OMS ou 400mg por dia segundo o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) brasileiro, durante mais oito semanas. Por fim, na fase de manutenção ou profilaxia secundária, é indicado fluconazol 200 mg por dia por pelo menos um ano, até que a reconstituição imunológica seja alcançada com a TARV e a contagem de linfócitos T CD4⁺ se mantenha consistentemente acima de 200 células/ μ l (Chang et al., 2024; Iyer et al., 2021; Jarvis et al., 2022; Ministério da Saúde, 2024; OMS, 2022a; Tugume et al., 2023).

O tratamento dos casos confirmados de MC também é realizado em três fases, porém com esquemas terapêuticos distintos do preemptivo. A primeira fase, a de indução, objetiva reduzir rapidamente a carga fúngica no LCR e tem uma duração padrão inicial de duas semanas. Para PVHA a estratégia preferencial é o uso de AMB na formulação lipossomal na dose de 3 a 4 mg/kg de peso corporal por dia combinada com flucitosina 100 mg/kg de peso corporal por dia. A flucitosina pode ser substituída por fluconazol 800 a 1200 mg/kg/dia em ambientes onde ela não está disponível. Os desafios relacionados ao acesso a antifúngicos, efeitos adversos, e dificuldade de monitorar e manejar com segurança o tratamento de indução com AMB por duas semanas, principalmente em cenários de baixa renda, levaram à exploração de esquemas alternativos. O ensaio clínico AMBITION-CM demonstrou que uma dose única e

elevada de 10 mg/kg de AMB lipossomal não é inferior à dosagem diária de AMB lipossomal quando combinada com fluconazol. Esse resultado levou a OMS a incluir essa estratégia terapêutica nas últimas “Diretrizes para diagnosticar, prevenir e tratar a doença criptocócica em adultos, adolescentes e crianças vivendo com HIV”. O controle do tempo de tratamento da fase de indução é definido a partir do clareamento do fungo no LCR e deve ser prolongado nos casos em que a cultura do LCR permanece positiva após duas semanas. Para MC por Cg em pacientes não-HIV ou com criptococoma do SNC, especificamente, indica-se considerar estender a terapia de indução para 4 a 6 semanas. Recomenda-se ainda cuidado hospitalar nas primeiras 1 a 2 semanas com monitoramento frequente de hemograma, função renal e eletrólitos, considerando a toxicidade da AMB. A fase seguinte, de consolidação, objetiva erradicar a infecção remanescente após a indução. É realizada com uso de fluconazol na dose de 800 a 1200 mg/kg/dia. Por fim, a fase de manutenção, cuja finalidade é prevenir a recidiva da doença, é feita também com fluconazol, na dose de 200 mg/kg/dia, por no mínimo um ano, desde que a contagem de linfócitos T CD4⁺ se mantenha consistentemente acima de 200 células/ μ l e a carga viral do HIV esteja indetectável (Chang et al., 2024; Iyer et al., 2021; Jarvis et al., 2022; Ministério da Saúde, 2024; OMS, 2022a; Tugume et al., 2023).

Em países de baixa e média renda, o alto custo e a falta de infraestrutura para administração intravenosa segura faz com que a disponibilidade de medicamentos eficazes, como a flucitosina e a AMB, seja limitada. Isso resulta no uso generalizado de fluconazol em monoterapia, que é muito menos eficaz, e explica a alta taxa de mortalidade nestes locais. O fluconazol em monoterapia foi associado a uma taxa de mortalidade de 50% em 10 semanas, em contraste com a mortalidade de 24% relatada em um ensaio clínico que usou a terapia combinada recomendada pela OMS (Chang et al., 2024; Iyer et al., 2021; Jarvis et al., 2022; Ministério da Saúde, 2024; OMS, 2022a; Tugume et al., 2023).

Um dos desafios no tratamento é o aumento global da resistência dos fungos aos medicamentos disponíveis. Avaliações de doenças fúngicas mostram que o uso prévio de antifúngicos pode selecionar cepas resistentes, mas essa resistência é observada também em pacientes que nunca usaram essas drogas, sugerindo que as infecções podem se originar da exposição ambiental a cepas já resistentes ou por transmissão

entre humanos. Acredita-se que fungos presentes no ambiente e em animais são expostos a estressores, como os antifúngicos agrícolas, que podem ter como consequência a seleção de subpopulações com mecanismos de resistência. Há uma preocupação crescente com o impacto dos agroquímicos, especialmente dos fungicidas azólicos, que possuem estrutura semelhante aos antifúngicos usados na medicina. A exposição contínua a esses compostos no ambiente pode selecionar cepas resistentes que, ao infectarem humanos e animais, comprometem a eficácia do tratamento e aumentam a mortalidade em infecções fúngicas invasivas (Bastos et al., 2025; Iyer et al., 2021).

Cryptococcus apresenta resistência intrínseca às equinocandinas *in vivo*. Além disso, o fungo possui uma importante plasticidade genômica e por isso pode exibir resistência adquirida e adaptativa. Um exemplo é a heterorresistência, evento em que subpopulações crescem em concentrações de azólicos superiores ao esperado, impulsionadas principalmente por aneuploidia. Outra estratégia é o surgimento de cepas hipermutadas, com mutações nos genes de reparo de DNA, que aceleram o desenvolvimento de resistência. Transposons também podem inativar genes-alvo de antifúngicos. Por fim, alterações morfológicas podem também contribuir para a resistência, como cápsulas espessas que aumentam a proteção, paredes celulares reforçadas e a formação das células Titãs, que são poliploides e altamente resistentes, transmitindo essa resistência às células-filhas (Bastos et al., 2025; Iyer et al., 2021).

A resistência aos polienos é rara em *Cryptococcus* e pouco compreendida, porém acredita-se que são decorrentes de mutações em isomerases e na via de biossíntese do ergosterol. Já para a flucitosina, a resistência surge rapidamente, envolvendo mutações nos genes FCY1, FCY2 e FUR1, além de estados de hipermutação. A resistência aos azóis, por outro lado, ocorre pela natureza fungistática do fármaco e exposição repetida, sendo associada a mutações no gene ERG11, como a substituição G484S, além da heterorresistência mediada por aneuploidia cromossômica. O uso de triazóis na agricultura agrava o problema, selecionando isolados ambientais resistentes, com aumento da expressão de ERG11 e das bombas de efluxo AFR1 e MDR1, contribuindo para resistência cruzada a antifúngicos clínicos (Bermas e Geddes-McAlister, 2020).

Diante desse desafio, novas opções terapêuticas têm sido exploradas. Em estudo de Freitas et al. (2023), foi investigado o potencial de reposicionamento de antimaláricos para o tratamento da criptococose, avaliando os efeitos de halofantrina (HAL), amodiaquina (AQ) e artesunato (ART) contra Cn e Cg em modelos murinos. Os antimaláricos reduziram o crescimento fúngico, induziram estresse oxidativo e o nitrosativo, além de alterar o conteúdo de ergosterol, a produção de melanina e o tamanho da cápsula. A análise genética demonstrou que genes relacionados à membrana plasmática, parede celular e resposta ao estresse oxidativo são cruciais para a suscetibilidade do fungo às drogas. Além disso, a combinação de antimaláricos com AMB mostrou efeito sinérgico, permitindo o uso de menor concentração de AMB e consequentemente apresentando menor toxicidade em macrófagos murinos. As combinações HAL+AMB e AQ+AMB reduziram a letalidade e a carga fúngica em pulmões e cérebro, destacando seu potencial como novas opções terapêuticas (Freitas et al., 2023).

Além da terapia medicamentosa, é fundamental gerenciar a HIC. Se a pressão de abertura líquórica for superior a 25 cm H₂O e/ou houver sinais de HIC, recomenda-se realizar punção lombar para remover 20 a 30 mL de LCR, podendo ser necessária mais de uma punção por dia, conforme a evolução clínica. A punção deve ser repetida diariamente até estabilização da pressão intracraniana e, após duas aferições consecutivas com pressão normal, deve passar a ser semanal para monitorar a resposta terapêutica. Caso a pressão permaneça elevada após sete a dez dias de punções diárias, deve-se considerar abordagem neurocirúrgica, como derivação líquórica (lombar externa ou lombo-peritoneal) (Ministério da Saúde, 2024; OMS, 2022; Tugume et al., 2023).

Para PVHA que ainda não tenham iniciado a TARV antes do diagnóstico de MC, indica-se sua introdução entre 4 a 6 semanas do início do tratamento antifúngico, a fim de reduzir a chance de desenvolvimento de SIRI. Essa síndrome geralmente ocorre entre duas semanas e três meses após o início da TARV e é diagnosticada por exclusão. O manejo inclui punção lombar terapêutica e tratamento sintomático, além de corticosteroides em casos graves persistentes que não respondem às punções e manutenção da TARV (Chang et al., 2024; Iyer et al., 2021; Jarvis et al., 2022; Ministério da Saúde, 2024; OMS, 2022; Tugume et al., 2023).

1.3 Coinfecções

As coinfecções, também chamadas de infecções polimicrobianas, concomitantes, simultâneas, concorrentes ou poliparasitismo, referem-se à situação em que dois ou mais agentes infecciosos geneticamente distintos coexistem em um mesmo hospedeiro. Abrange tanto organismos de diferentes níveis taxonômicos quanto variantes genéticas de um mesmo agente. Usualmente, as investigações médico-científicas assumem um hospedeiro com um status imune em branco e quadros infecciosos isolados de um único organismo. No entanto, os humanos estão continuamente expostos a múltiplos patógenos potenciais e a maioria das pessoas está latente ou cronicamente infectada, além de carregar patógenos potenciais na própria microbiota colonizadora, o que significa que quase toda nova infecção incidente é provavelmente uma forma de coinfecção.

A coinfecção não se limita à presença simultânea de múltiplos agentes infecciosos em um hospedeiro, mas envolve interações complexas entre eles. Essas interações podem ser diretas, como por meio de interferência física ou competição por recursos, ou indiretas, envolvendo vias imunológicas ou a produção de compostos químicos. O resultado dessas interações pode ser positivo (sinérgico), quando a presença de um agente infeccioso facilita a infecção por outros; negativo (antagônico), quando a presença de um agente inibe a infecção ou replicação de outro; ou neutro, quando não há impacto entre os agentes.

As coinfecções podem ocorrer em diferentes contextos, cada um com suas particularidades. Podem ser simultâneas ou sequenciais, envolver infecções agudas ou crônicas e influenciar diretamente a apresentação clínica da doença, o diagnóstico e o tratamento, resultando em um manejo mais complexo e em maior morbimortalidade. Contudo, os efeitos dessas interações nem sempre são prejudiciais. Há evidências na literatura, por exemplo, de que a coinfecção por helmintos pode atenuar a gravidade da malária por meio de mecanismos de imunomodulação. Ainda assim, o conhecimento sobre essas interações, especialmente em relação às respostas imunológicas envolvidas, permanece limitado, destacando a necessidade de novas abordagens e investigações (Cox, 2001; Kumar et al., 2018; McArdle et al., 2018; Pasman, 2012; Silva et al., 2025).

Um dos maiores exemplos de coinfeções agudas concomitantes é entre o vírus influenza e a bactéria *Streptococcus pneumoniae* (Sp), que se tornou um problema de saúde pública e é caracterizado por interações imunológicas complexas. A infecção por influenza predispõe o hospedeiro a infecções bacterianas secundárias mais graves, especialmente pelo Sp. O vírus compromete a função dos macrófagos alveolares, importantes no controle da colonização bacteriana, reduzindo sua capacidade de fagocitose e resposta inflamatória. Além disso, os neutrófilos, células necessárias para o controle bacteriano, podem ter sua função prejudicada pelo influenza, contribuindo para lesões pulmonares e aumento da mortalidade. Os IFN tipo I, produzidos em resposta ao vírus, modulam negativamente a imunidade contra o Sp, afetando o recrutamento de neutrófilos e a resposta Th17. Por outro lado, a colonização prévia pela bactéria pode oferecer proteção parcial contra o influenza (Pasman, 2012; Short et al., 2012).

A infecção pelo HIV, por outro lado, está associada a outro exemplo de coinfeções, aquelas agudas ou crônicas que ocorrem concomitantemente com uma infecção crônica de base. Na infecção pelo HIV, o vírus afeta diretamente o sistema imunológico ao infectar e destruir células essenciais da imunidade inata e adaptativa, como células T e macrófagos. A perda dessas células compromete a ativação de linfócitos B, responsáveis pela produção de anticorpos, e prejudica a resposta imune como um todo. Além disso, a cronificação da infecção pelo HIV mantém uma ativação imunológica persistente caracterizada por níveis elevados de citocinas inflamatórias e quimiocinas, resultando em exaustão do sistema imune. Esse estado de imunossupressão crônica facilita a ocorrência de infecções oportunistas por patógenos que normalmente seriam controlados em indivíduos imunocompetentes. Entre esses patógenos, destacam-se *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella*, *Toxoplasma*, *Candida albicans*, Herpesvirus, Citomegalovirus e *Cryptococcus*. A TARV é eficaz para reduzir a carga viral do HIV e melhorar o status imunológico, mas não elimina completamente o risco de coinfeções, especialmente em indivíduos com contagem de linfócitos T CD4⁺ persistentemente baixa (Pasman, 2012).

Um dos exemplos mais comuns é a coinfeção HIV e *Mycobacterium tuberculosis*, uma das principais causas de morbidade e mortalidade nas PVHA mundialmente.

Ocorre, nessa situação, uma ativação mútua entre o HIV e a micobactéria. Ao mesmo tempo que o vírus aumenta a replicação bacteriana e facilita sua disseminação para locais extrapulmonares, o patógeno da tuberculose acelera a progressão do HIV ao aumentar a replicação viral e a destruição de linfócitos T CD4⁺. Além disso, a abordagem terapêutica nesses casos é dificultada pela interação medicamentosa existente entre os tuberculostáticos e alguns dos antirretrovirais (Bhardwaj et al., 2012; Pasma, 2012).

Outro exemplo associado a altas taxas de mortalidade, mesmo após a introdução da TARV, é a coinfeção entre HIV e *Cryptococcus*. A MC contribui para 15 a 20% dos óbitos mundiais associados à AIDS e o maior risco de adoecimento é entre os PVHA com contagem de linfócitos T CD4⁺ abaixo de 100 células/ μ L. As respostas imunológicas ao *Cryptococcus* e à coinfeção são complexas e envolvem múltiplos fatores. Em indivíduos imunocompetentes, por exemplo, a exposição ao fungo é comum, mas geralmente não resulta em doença. No entanto, alguns desses indivíduos apresentam anticorpos contra o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), sugerindo um possível defeito imunológico e maior suscetibilidade ao adoecimento pelo fungo. A imunidade eficaz contra o fungo depende de uma resposta mediada por células T CD4⁺, e qualquer fator que enfraquece essa resposta aumenta o risco de infecção, incluindo a destruição destas células pelo HIV (Bhardwaj et al., 2012; Maziarz & Perfect, 2016; Silva et al., 2025).

O prejuízo ao sistema imunológico causado pelo HIV, portanto, favorece as coinfeções por patógenos habituais e oportunistas, e não é incomum a presença de mais de um deles em um mesmo indivíduo. Em relação à MC, por exemplo, a coinfeção é um fator crítico que afeta significativamente o prognóstico dos pacientes. A coinfeção por tuberculose ativa é comum, atingindo cerca de 25% dos pacientes com HIV e MC, e aumenta o risco de mortalidade em mais de 50%. Isso ocorre devido à sobreposição de sintomas inespecíficos entre TB e criptococose, o que torna a triagem sistemática fundamental (Currier, 2019).

Suresh et al. (2021) descreveram uma série retrospectiva de 190 casos de pacientes na Índia com criptococose confirmada por cultura entre 2007 e 2019, na qual cinco apresentaram coinfeção concomitante por *M. tuberculosis* na mesma amostra

biológica. Todos os 5 eram do sexo masculino, com idades entre 30 e 50 anos, e 4 deles eram PVHA. Os principais sintomas descritos foram meningite crônica e febre de origem indeterminada, e o SNC foi o sítio mais acometido. Os desfechos foram desfavoráveis, com dois óbitos e dois abandonos do tratamento antes da conclusão diagnóstica. (Suresh, 2021).

A reativação do citomegalovírus (CMV) é outra coinfeção comum em MC e PVHA e de difícil manejo conjunto. As diretrizes atuais priorizam o início precoce da TARV em vez de medicamentos anti-CMV como profilaxia dessa reativação, devido a preocupações com efeitos colaterais e resistência medicamentosa. No entanto, a TARV precoce não é viável em casos de MC devido ao risco de SIRI, favorecendo o desenvolvimento da coinfeção viral. Em um estudo conduzido em Uganda com PVHA e diagnóstico de MC, verificou-se alta prevalência de viremia por CMV, com DNA viral detectável no plasma de 52% dos 111 indivíduos avaliados e soroprevalência de IgG para CMV de 100%, indicando exposição prévia generalizada. A presença de viremia por CMV detectável esteve associada à maior mortalidade em 10 semanas (40% vs. 21%; HR 2,19; IC95% 1,07–4,49), e, após ajuste para fatores de confusão, o risco de óbito aumentou mais de três vezes (HR ajustado 3,25; IC95% 1,49–7,10; $p=0,003$), persistindo até 26 semanas. No entanto, a magnitude da carga viral de CMV não se correlacionou com mortalidade, sugerindo que a viremia pode ser marcador de imunossupressão grave e não necessariamente fator causal direto (Skipper et al., 2020; Skipper et al., 2022).

Outras coinfeções, como neurotoxoplasmose, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e histoplasmose disseminada também têm um impacto negativo nos desfechos, embora a carga global dessas infecções ainda seja pouco caracterizada, devido à escassez de recursos diagnósticos em locais com alta carga de HIV (Skipper et al., 2020; Skipper et al., 2022; Tugume et al., 2023).

Por fim, a imunossupressão profunda, a hospitalização prolongada e o uso de dispositivos médicos invasivos necessários para o tratamento da MC favorecem as infecções da corrente sanguínea relacionadas a assistência à saúde, frequentemente resistentes a múltiplos medicamentos, e que afetam cerca de 5 a 15% dos pacientes (Tugume et al., 2023).

Independentemente da infecção pelo HIV, a resposta imunológica e a consequente apresentação clínica da criptococose pode ser modificada pela presença de outros microrganismos também em outros cenários. Miranda et al. (2023) investigou as consequências da infecção secundária por Sp durante a criptococose em modelos murinos. Camundongos infectados com Sp após Cg mostraram aumento significativo da mortalidade e queda nos índices de comportamento motor, estado neuropsiquiátrico e função autonômica. Os resultados sugerem que a infecção por Cg torna o microambiente pulmonar favorável para a colonização e disseminação de Sp, levando a uma resposta inflamatória exacerbada e ineficaz, crucial para o aumento da morbidade e mortalidade durante a coinfeção (B. A. Miranda et al., 2024). Peres Emidio et al. (2023), por sua vez, avaliou os efeitos de uma infecção pulmonar primária por *Staphylococcus aureus* (Sa) na criptococose secundária causada por Cg em camundongos. Os resultados mostraram que a infecção primária por Sa protegeu os animais da infecção subsequente por Cg, reduzindo a letalidade, melhorando o comportamento e limitando a proliferação fúngica. Essa proteção foi associada a uma resposta antifúngica pró-inflamatória desencadeada pela bactéria no início da criptococose (Peres Emidio et al., 2023). Por fim, Gouveia-Eufrasio et al. (2023) analisou a interação entre *Cryptococcus* e *Strongyloides*, duas doenças que afetam os pulmões e são mais prevalentes em regiões da África e países tropicais, como o Brasil, sendo provável a ocorrência de coinfeções. Foi demonstrado que a exposição de macrófagos murinos a antígenos de *Strongyloides venezuelensis* (Sv) reduziu sua capacidade de fagocitar Cg e produzir espécies reativas de oxigênio, aumentando o crescimento fúngico intracelular. Em camundongos coinfectados, a infecção por Sv desviou a resposta imunológica para um perfil Th2 típico, com eosinofilia, aumento de macrófagos M2, níveis elevados de CCL24 e IL-4 e redução de IL-1 β . Esse ambiente favoreceu o crescimento do fungo nos pulmões e sua translocação para o cérebro, aumentando o dano tecidual.

Considerando a patogênese e a evolução da MC, especialmente em PVHA, bem como a alta morbimortalidade associada à doença e a escassez de dados brasileiros, torna-se essencial uma descrição mais detalhada e uma melhor compreensão do seu comportamento clínico e epidemiológico. Além disso, o entendimento das interações entre patógenos em coinfeções, sobretudo em doenças com órgãos-alvo e

mecanismos patogênicos comuns, ainda são pouco exploradas. Compreender como essas coinfeções se modulam e se apresentam clinicamente é essencial para diagnósticos mais precisos, terapias eficazes e estratégias preventivas individualizadas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral: caracterizar a doença meningite criptococose em pacientes admitidos no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, MG, quanto aos aspectos clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e à presença de coinfeções.

2.2 Objetivos específicos:

2.2.1. Avaliar dados sociodemográficos, clínicos, laboratoriais e radiológicos.

2.2.2. Avaliar a mortalidade e a sobrevida.

2.2.3. Avaliar fatores associados de forma independente ao óbito.

2.2.4. Identificar coinfeções por demais microrganismos que não *Cryptococcus* e HIV.

2.2.5. Avaliar as coinfeções.

2.2.6. Comparar os pacientes coinfectados e os não coinfectados em relação às variáveis clínicas, epidemiológicas e laboratoriais.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo descritivo e comparativo, observacional e retrospectivo, realizado a partir da avaliação de prontuários eletrônicos e sistemas de resultados de exames complementares. As informações de prontuário foram obtidas do Sistema Integrado de Gestão Hospitalar (SIGH), e alguns exames complementares laboratoriais do Sistema Laudo e do Gerenciador de Ambiente Laboratorial da Fundação Ezequiel Dias (GAL-FUNED). A coleta de dados foi realizada no período de outubro de 2022 a janeiro de 2024.

3.2 Seleção dos pacientes

Foram estudados pacientes adultos acima de 18 anos de ambos os sexos, previamente selecionados a partir de dois projetos em andamento no Hospital Eduardo de Menezes (HEM), intitulados "A importância de um Serviço Qualificado de Micologia em um Hospital de Referência em doenças infectocontagiosas e dermatologia sanitária do Estado de Minas Gerais" e "Ensaio duplo-cego randomizado de reposicionamento de pioglitazona combinada com antifúngicos para tratamento de MC". Os projetos foram aprovados pela Comissão Nacional De Ética Em Pesquisa (CONEP), pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da UFMG e pelo CEP do HEM (CAAE 17377019.0.0000.5149, 00883118.0.0000.5149, 00883118.0.3001.5124, 17377019.0.3001.5124) (Anexos A, B, C e D). Portanto, os pacientes incluídos na análise desta dissertação possuíam autorização prévia que contemplava a consulta aos prontuários.

3.2.1 Critérios de inclusão:

- Idade igual ou acima de 18 anos.
- Internação no HEM.
- Diagnóstico confirmado de MC durante a internação ou até 5 dias antes da admissão no HEM.
- Início do tratamento da MC durante a internação ou até 5 dias antes da admissão no HEM.

3.2.2 Critérios de exclusão:

- Diagnóstico de recidiva ou novo episódio de MC em paciente previamente diagnosticado com a doença.

Foi considerado diagnóstico confirmado de MC aquele com identificação de *Cryptococcus* spp em LCR, sangue ou ambos, por meio de visualização direta (exame de Tinta Nanquim), cultivo em ágar Sabouraud, aglutinação por látex e/ou CrAg.

Todo o processo que envolveu diretamente o paciente (admissão, diagnóstico, tratamento, acompanhamento clínico e laboratorial e a alta) foi de responsabilidade da equipe hospitalar assistente. Os exames complementares laboratoriais séricos e as análises de celularidade, bioquímica e de pesquisa de microrganismos no LCR foram realizados pelo laboratório do próprio hospital ou em laboratórios conveniados, por exemplo na FUNED.

A presença de outro quadro infeccioso que não *Cryptococcus* ou HIV, chamada neste estudo de coinfeção, foi definida pela confirmação diagnóstica da infecção ou pelo início de tratamento medicamentoso direcionado. A possibilidade de coinfeção e os exames complementares de propedêutica foram realizados em pacientes selecionados a partir de suspeita clínica pela equipe médica assistente. A confirmação, quando presente, foi realizada por métodos diagnósticos distintos (cultura, análise molecular, testes diagnósticos, entre outros), no laboratório próprio do hospital ou conveniados. As infecções definidas como relacionadas à assistência à saúde e/ou nosocomiais foram excluídas desta análise.

Foi realizada coleta de dados em prontuário eletrônico no Sistema Integrado de Gestão Hospitalar (SIGH), no Sistema Laudo e no Gerenciador de Ambiente Laboratorial da Fundação Ezequiel Dias (GAL-FUNED). Foram avaliadas variáveis sociodemográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas, sendo nomeadas como:

1. Ano da internação
2. Número de dias internados até a alta ou óbito
3. Idade

4. Sexo
5. Cidade de origem
6. Comorbidades:
 - a. Descrição das comorbidades
7. Uso de substâncias psicoativas: álcool, tabaco, crack, cocaína, *cannabis*
8. Número de dias do início dos sintomas até o diagnóstico da MC
9. Realização e resultado de CrAg no sangue
10. Exame utilizado para confirmação do diagnóstico de MC
11. Espécie de *Cryptococcus*
12. Sinais e sintomas:
 - a. Febre
 - b. Perda de peso
 - c. Sinais e sintomas neurológicos: cefaleia, alteração visual, confusão mental, déficit neurológico, convulsão
13. Exames complementares:
 - a. LCR:
 - i. Pressão de abertura no procedimento de punção lombar
 - ii. Celularidade
 - iii. Porcentagem de linfomononucleares entre os leucócitos
 - iv. Glicorraquia
 - v. Proteinorraquia
 - vi. Tempo de clareamento do LCR
 - b. Sangue:
 - i. Hemoglobina
 - ii. Leucócitos totais
 - iii. Plaquetas
 - iv. Clearance de creatinina
 - v. Aspartato aminotransferase (AST)
 - vi. Alanina aminotransferase (ALT)
 - vii. Tempo de protrombina (RNI)
 - c. Imagem:
 - i. Tomografia computadorizada de crânio (TCC)
 - ii. Ressonância magnética de encéfalo (RME)
14. Complicações:

- a. Implantação de derivação ventricular
- b. Óbito
- c. Internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI)

15. Infecção pelo HIV:

- a. Diagnóstico de HIV
- b. Tempo entre o diagnóstico de HIV e o de MC em meses
- c. Primodiagnóstico de HIV
- d. Uso prévio ou atual de TARV
- e. Tempo de uso de TARV em meses
- f. Carga Viral
- g. Contagem de linfócitos T CD4⁺
- h. Interrupção do tratamento
- i. Tempo de interrupção do tratamento em meses

16. Coinfecções:

- a. Coinfecção
 - i. Etiologias

17. Tratamento da fase de indução da MC:

- a. Uso de Anfotericina Desoxicolato
- b. Uso de Anfotericina complexo lipídico
- c. Uso de Anfotericina lipossomal
- d. Uso de fluconazol
- e. Uso de flucitosina
- f. Tempo de tratamento de indução em dias

Foi definido como uso de substâncias psicoativas aquele paciente que possuía, em prontuário, descrição do uso de álcool, tabaco, crack, cocaína ou *cannabis*, com ou sem quantificação. Para avaliar o tempo de clareamento do líquido, foram analisados todos os resultados de exames laboratoriais sequenciais de cada paciente até a identificação do primeiro LCR com cultura negativa para *Cryptococcus spp.* Para os exames de hemoglobina, leucócitos totais, plaquetas, clearance de creatinina, AST, ALT e RNI, foram considerados aqueles coletados em até 3 dias antes ou 3 dias depois da data da confirmação diagnóstica da MC. O clearance estimado de creatinina (ClCr), foi calculado a partir da fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), que estima a taxa de filtração glomerular (TFG) com base em creatinina sérica, idade

e sexo. Os cálculos foram realizados utilizando a calculadora oficial disponibilizada pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (www.sbn.org.br). A pressão de abertura do LCR durante a punção lombar foi aferida em centímetros de água utilizando um equipo de medição de pressão venosa central adaptado, ou mesmo um equipo de infusão. Foram considerados alterados os exames de imagem com descrição de qualquer alteração no laudo ou no prontuário. O desfecho secundário avaliado foi óbito e a sobrevida durante a internação.

3.3 Análise estatística

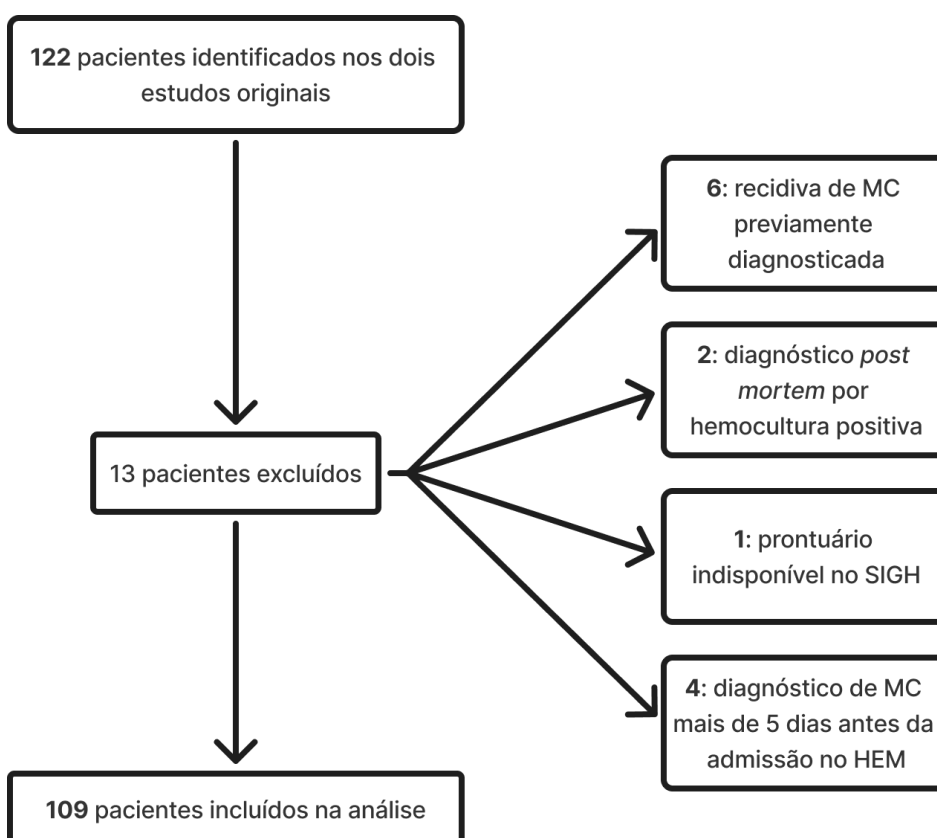
Os dados foram inicialmente coletados por meio de um formulário eletrônico desenvolvido no Google Forms® e posteriormente exportados para planilhas do Microsoft Excel® para organização e verificação de consistência. As análises estatísticas foram posteriormente realizadas utilizando o programa IBM *Statistical Package for the Social Sciences Statistics* (SPSS)®, e Jamovi, versão 2.6.26. Todos os testes foram bicaudais e considerou-se nível de significância estatística de $P < 0,05$. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas, e as variáveis numéricas como média \pm desvio-padrão ou mediana, conforme a distribuição dos dados. A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para comparação entre proporções, foram utilizados os testes do Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher, conforme apropriado. Para comparação de variáveis numéricas entre dois grupos independentes, empregou-se o teste t de Student para dados com distribuição normal ou o teste de Mann-Whitney para distribuições não paramétricas. Posteriormente, as variáveis que apresentaram $p < 0,20$ com óbito na análise univariada e que tinham menos de 20% dos valores ausentes foram submetidas à análise multivariada por regressão logística binária para identificar fatores independentes associados ao desfecho. A sobrevida foi analisada por curvas de Kaplan-Meier e comparada entre os grupos pelo teste Log-Rank.

4 RESULTADOS

4.1 Identificação inicial dos pacientes

A partir dos registros iniciais dos projetos de base foram selecionados 122 prontuários de pacientes com idade acima de 18 anos, hospitalizados no HEM de março de 2013 a junho de 2023 e que tiveram a identificação de *Cryptococcus spp* em LCR, por meio de visualização direta (exame de Tinta Nanquim), cultura e/ou CrAg. Após análise inicial, 13 pacientes foram excluídos do estudo: 6 apresentavam recidiva de MC previamente diagnosticada; 2 tiveram diagnóstico de MC post mortem por isolamento de *Cryptococcus spp* em hemocultura, sem possibilidade de confirmação de acometimento do SNC antes do óbito; 1 não tinha prontuário disponível no SIGH e 4 tiveram o diagnóstico da MC mais de cinco dias antes da admissão no HEM e já estavam em tratamento. Ao final, 109 pacientes foram incluídos na análise do trabalho.

Figura 1 - Fluxograma de identificação, exclusão e inclusão dos pacientes analisados no estudo.

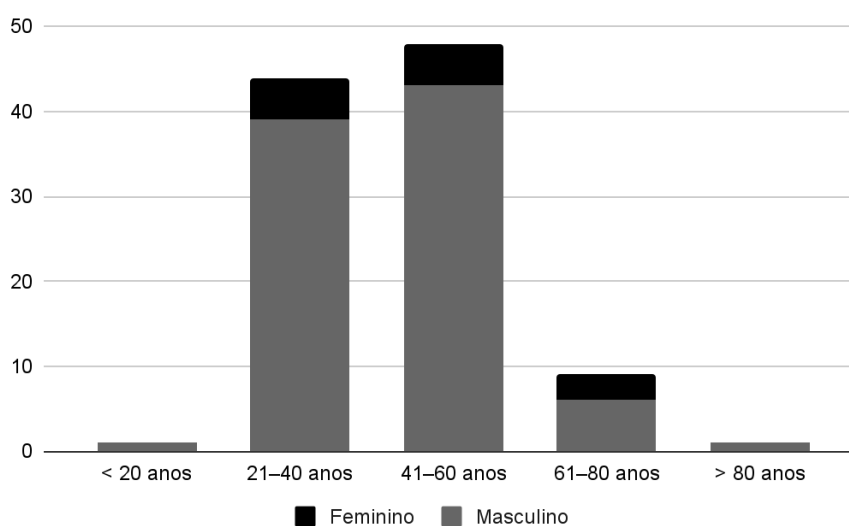


4.2 Avaliação geral dos pacientes

4.2.1 Avaliação epidemiológica, clínica e laboratorial

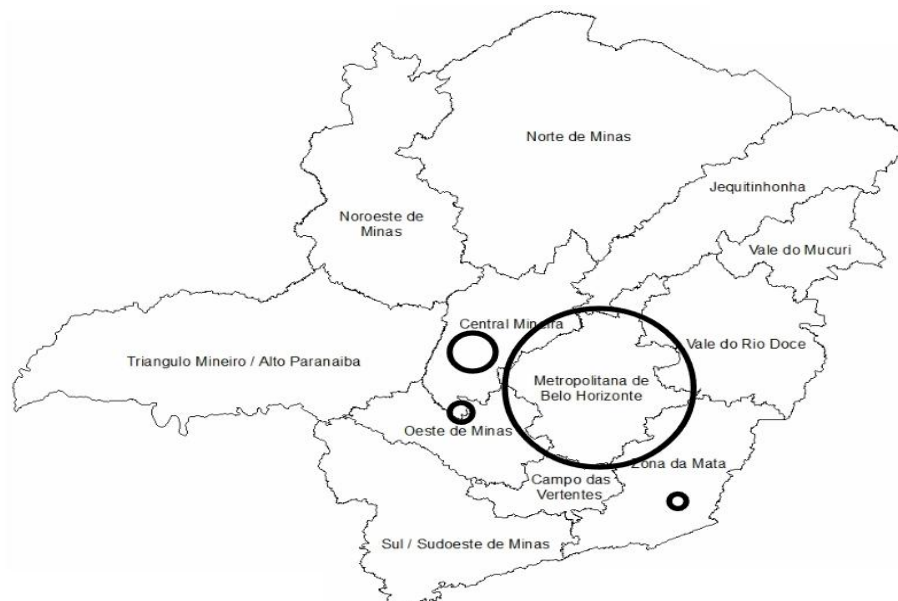
A população do estudo (n = 109) foi composta por 95 (87,2%) homens e 14 (12,8%) mulheres. A média de idade foi 41,89 anos (17-82 anos, desvio-padrão $\pm 14,24$). Se dividido por faixa etária, 1 (0,97%) paciente tinha idade menor ou igual a 20 anos, 44 (42,72%) entre 21 e 40 anos, 48 (46,6%) entre 41 e 60 anos, 9 (8,74%) entre 61 e 80 anos e 1 (0,97%) acima de 80 anos. Das 14 mulheres, 6 (42,8%) tinham idade entre 21 e 40 anos, 6 (42,8%) entre 41 e 60 anos e 2 (14,2%) entre 61 e 80 anos.

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes com MC confirmada admitidos no HEM entre 2013 e 2023, de acordo com sexo e faixa etária.



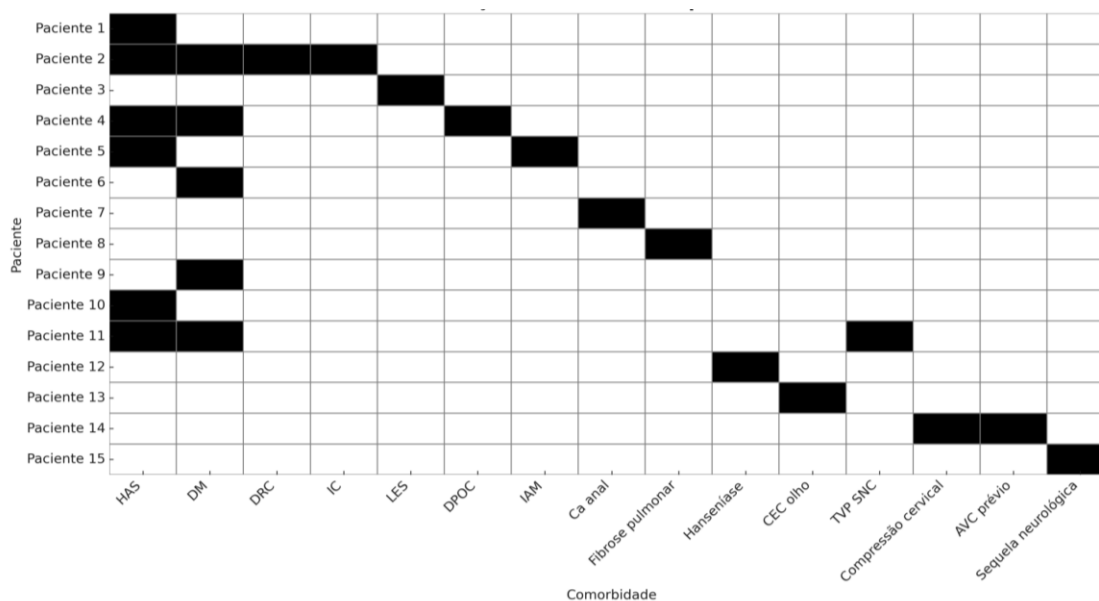
Em relação à cidade de moradia, 46 (42,2%) pacientes eram provenientes de Belo Horizonte (BH), 38 (34,8%) de municípios que integram a região metropolitana de Belo Horizonte (RMBH) e 25 (22,9%) de outros municípios de Minas Gerais. Destes 25 municípios, 16 (14,6%) eram da região Central de Minas Gerais, 8 (7,33%) eram da região Centro-Oeste e 1 (0,91%) da Zona da Mata.

Figura 2 - Distribuição espacial dos pacientes com diagnóstico de MC admitidos no HEM entre 2013 e 2023, de acordo com a região de moradia em Minas Gerais.



Em relação a comorbidades, 106 (97,2%) pacientes possuíam pelo menos uma doença descrita. Todos os 109 pacientes foram testados para infecção pelo HIV, dos quais 103 (94,5%) tiveram resultado positivo. Entre os 6 pacientes HIV-negativos, 3 (50%) não apresentavam nenhuma doença de base identificada, enquanto os demais foram diagnosticados, respectivamente, com lúpus eritematoso sistêmico (LES), diabetes mellitus (DM) e hanseníase virchowiana em uso de corticoterapia em dose imunossupressora. Desses 6 pacientes, 1 (16,6%) teve identificação de *Cryptococcus gattii*, enquanto nos demais a identificação do fungo foi realizada somente a nível de gênero. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi descrita, no total, em 6 (40%) pacientes e DM em 5 (33,3%). As demais comorbidades identificadas foram doença renal crônica (DRC), insuficiência cardíaca (IC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio, carcinoma (Ca) anal, fibrose pulmonar, carcinoma espinocelular (CEC) no olho, trombose venosa profunda (TVP) no SNC, compressão cervical, acidente vascular cerebral (AVC) prévio e seqüela neurológica por trauma prévio. A média de idade dos pacientes que possuíam comorbidades que não a infecção pelo HIV foi 51,3 anos (22-74, desvio-padrão \pm 17,45).

Figura 3 - Distribuição de comorbidades entre os pacientes com MC confirmada admitidos no HEM entre 2013 e 2023, excluindo a infecção pelo HIV.



Nota: HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica; DM - Diabetes mellitus; DRC - Doença Renal Crônica; IC - Insuficiência cardíaca; LES - Lupus Eritematoso Sistêmico; DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; IAM - Infarto Agudo do Miocárdio; Ca - Câncer; CEC - Carcinoma Espinocelular; AVC - Acidente Vascular Cerebral.

Considerando uso de substâncias psicoativas, dos 109 pacientes avaliados, 74 pacientes possuíam registro sobre o uso. Destes, 40 (54%) usavam álcool, 32 (43%) usavam tabaco, 21 (28%) usavam crack, 21 (28%) usavam cocaína e 18 (24%) usavam *cannabis* (maconha). Em 11 (14,8%), havia descrição de uso das 5 substâncias e dos 21 pacientes que usavam crack, 17 (80,9%) também usavam cocaína e 16 (76,1%) também usavam *cannabis*.

Em relação aos sinais e sintomas descritos, dos 109 pacientes, 46 (42,2%) apresentaram febre, 69 (63,3%) perda de peso, 78 (71,5%) cefaleia, 22 (20,2%) alteração visual, 40 (36,7%) confusão mental, 30 (27,5%) déficit neurológico focal e 19 (17,4%) crise convulsiva.

A média de dias desde o início dos sintomas até o diagnóstico de MC foi de 29,7 dias (1-180 dias, desvio-padrão \pm 34,8, mediana 15). Dos 109 pacientes, 38 realizaram CrAg no soro e 35 (92,1%) destes apresentaram o resultado positivo. O diagnóstico

de acometimento do SNC pelo *Cryptococcus*, que levou o médico assistente a prescrever o tratamento antifúngico, foi confirmado direta ou indiretamente pela presença no LCR do fungo, sendo realizado por visualização direta pelo método de tinta Nanquim em 82 (75,2%) dos casos, por cultura em 7 (6,4%) e por CrAg em 20 (18,3%). Foi realizada a identificação da espécie de *Cryptococcus* em 6 (5,5%) dos pacientes, sendo 3 Cn e 3 Cg.

Em relação aos dados referentes à punção lombar e à análise do líquido no diagnóstico da MC, a pressão de abertura (PAb) foi registrada em 75 pacientes (68,8%), estando essa descrição ausente em 34 (31,2%). Entre os pacientes com registro, a média da PAb foi de 32,7 cm H₂O. A celularidade do líquido (LCR) foi descrita em 103 pacientes, com uma média de 66,5 células/mm³. Entre esses, 102 apresentavam descrição do diferencial leucocitário, sendo a média de linfócitos de 79,6% em relação ao total de leucócitos. A glicorraquia e a proteinorraquia foram registradas em 104 pacientes, com média de 39,1 mg/dL e 155,5 mg/dL, respectivamente. Em 31 (56,8%) dos pacientes, a glicose foi menor que 40 mg/dL. O tempo de esterilização líquórica, definido como o intervalo até a obtenção da primeira cultura de líquido negativa para *Cryptococcus spp.*, foi possível de ser avaliado em 88 pacientes. Desses, 46 (52,3%) apresentaram tempo de esterilização superior a 14 dias, 16 (18,2%) inferior a 14 dias e 26 (29,5%) exatamente 14 dias.

Entre os exames laboratoriais realizados no sangue periférico, a hemoglobina foi descrita em 103 pacientes, com média de 11,1 g/dL. O número total de leucócitos também foi registrado em 103 casos, com média de 5.776,5 células/mm³. A contagem de plaquetas, descrita em 102 prontuários, teve média de 201.715,6/mm³. As transaminases hepáticas, representadas pela aspartato aminotransferase (AST) e pela alanina aminotransferase (ALT), foram descritas em 92 e 90 pacientes, respectivamente, com médias de 52,2 U/L e 49,1 U/L. O tempo de protrombina (RNI) foi registrado em 61 pacientes, com média de 1,14. A função renal foi estimada por meio do clearance de creatinina calculado pela fórmula MDRD, sendo possível determinar esse valor em 104 casos, com uma média de 109,6 mL/min/1,73 m².

Dos 109 pacientes, 82 (75,2%) realizaram tomografia computadorizada de crânio (TCC) e 34 (31,1%) realizaram ressonância magnética (RM) do encéfalo. Dentre os

exames de TCC, 36 (43,9%) foram descritos como alterados, enquanto a RM mostrou alterações em 22 (64,7%) casos. Entre os 46 pacientes cuja TCC foi descrita como sem alterações, 6 também realizaram RM e em todos os 6 o resultado foi descrito como alterado.

Tabela 1 - Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com MC confirmada admitidos no HEM entre 2013 e 2023.

Variáveis (n=109)	Número
Idade (anos), média (mín-máx)	41,89 (17-82)
Sexo masculino, n (%)	95 (87,2)
Tempo de internação até a alta ou óbito (dias), média (mín-máx)	36,6 (1-160)
Presença de comorbidades, n (%)	106 (97,2)
Uso de substâncias	
Uso de álcool, n (%)	40 (54,1)
Uso de tabaco, n (%)	32 (43,8)
Uso de crack, n (%)	21 (28,4)
Uso de cocaína, n (%)	21 (28,4)
Uso de <i>cannabis</i> , n (%)	18 (24,3)
Tempo dos sintomas até o diagnóstico (dias), média (mín-máx)	29,7 (1-180)
Exame de CrAg no sangue positivo, n (%)	35 (92,1)
Exame de Tinta Nanquim como confirmação de MC, n (%)	82 (75,2)
Sinais e sintomas presentes	
Febre, n (%)	46 (42,2)
Perda de peso, n (%)	69 (63,3)
Cefaleia, n (%)	77 (71,3)
Alteração visual, n (%)	22 (20,4)
Confusão mental, n (%)	40 (37)
Déficit neurológico, n (%)	30 (27,8)

Convulsão, n (%)	19 (17,6)
Análise do LCR	
PAb (cm H ₂ O), média (mín-máx)	32,7 (5-100)
Celularidade (cél/mm ³), média (mín-máx)	76,6 (0-1095)
Porcentagem de linfomononucleares (%), média (mín-máx)	76,9 (0-100)
Proteinorraquia (mg/dL), média (mín-máx)	163,6 (22-1121)
Glicorraquia (mg/dL), média (mín-máx)	40,3 (10-200)
Tempo de clareamento do LCR maior que 14 dias, n (%)	46 (42,2)
Hemoglobina (g/dL), média (mín-máx)	11,1 (6,4-16,6)
Leucócitos totais (cél/mm ³), média (mín-máx)	5776,5 (300-17.800)
Plaquetas (cél/mm ³), média (mín-máx)	201715,6 (13.000-544.000)
Clearance de creatinina (mL/min/1,73 m ²), média (mín-máx)	109,6 (22-187)
AST (U/L), média (mín-máx)	52,2 (13-721)
ALT (U/L), média (mín-máx)	49,1 (12-292)
RNI	1,15 (1-2)
TCC alterada, n (%)	36 (43,9)
RME alterada, n (%)	22 (64,7)

Nota: CrAg - Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay; MC - meningite criptocócica; LCR - Líquido Cefalorraquidiano; PAb - Pressão de abertura; AST - Aspartato aminotransferase; ALT - Alanina aminotransferase; RNI - Tempo de protrombina; TCC - Tomografia Computadorizada de Crânio; RME - Ressonância Magnética do Encéfalo.

4.2.2 Avaliação da infecção pelo vírus HIV

Dos 103 pacientes com diagnóstico da infecção pelo HIV, 41 (39,8%) receberam este diagnóstico de HIV concomitantemente ao diagnóstico de meningite criptocócica. Entre os 62 pacientes que já sabiam da infecção pelo HIV antes da apresentação da MC, o tempo médio de diagnóstico da doença viral foi de 41,7 meses (aproximadamente 3,5 anos). Em relação ao tratamento do HIV, entre os 62 pacientes

com infecção previamente conhecida, 40 (64,5%) apresentavam registro de prescrição de TARV no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), do Ministério da Saúde, antes da internação. Desses, 18 (45%) haviam abandonado o tratamento ou o realizavam de forma irregular, com uma média de interrupção de 27 meses (aproximadamente 2,25 anos).

Em relação ao status imunológico, 93 (90,29%) pacientes apresentaram registro de carga viral do HIV no SICLOM em até seis meses antes a um mês após o diagnóstico de MC. Dentre eles, 1 paciente apresentava carga viral acima do limite máximo de detecção do equipamento. Nos demais 92 pacientes, a média da carga viral foi de 4,64 \log_{10} (43.652) cópias/mL (0-6,63, desvio-padrão \pm 1,83, mediana 4,99). Havia registro da contagem de linfócitos T CD4⁺ no SICLOM em 96 pacientes, com média de 62,2 células/mm³ (2-439, desvio-padrão \pm 80,8, mediana 27). Quando se classifica o valor da contagem de linfócitos T CD4⁺, em 3 grupos, sendo menor que 50, entre 50 e 200 e maior que 200, 58 (53,2%) dos pacientes estava no primeiro grupo, 30 (27,5%) no segundo e 7 (6,4%) no terceiro.

Tabela 2 - Características da infecção pelo HIV nos PVHA com diagnóstico de MC admitidos no HEM de 2013 a 2023.

Variáveis (n=103)	Número (%)
HIV primodiagnóstico, n (%)	41 (37,6)
Tempo entre o diagnóstico de HIV e o de MC (meses), média (mín-máx)	41,7 (0-300)
Uso prévio ou atual de TARV, n (%)	43 (41,7)
Tempo de uso de TARV (meses), média (mín-máx)	35,1 (0-300)
Carga viral do HIV (cópias/mL), média (mín-máx)	447.459,8 (0->10.000.000)
Contagem de linfócitos T CD4 ⁺ , média (mín-máx)	62,2 (2-439)
Interrupção de tratamento do HIV, n (%)	31 (30)
Tempo de interrupção de tratamento (meses), média (mín-máx)	27,6 (0-96)

Nota: HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana; TARV - Terapia antirretroviral; CD4 - Cluster of differentiation 4.

4.2.3 Avaliação do tratamento e das complicações relacionados à meningite criptocócica

Todos os 109 pacientes tiveram prescrição inicial da fase de indução do tratamento da meningite criptocócica, que incluiu alguma formulação de Anfotericina (desoxicolato, complexo lipídico ou lipossomal) associado ao fluconazol ou à flucitosina. A anfotericina B desoxicolato foi prescrita em 81 pacientes (74,3%) e, em 45 (55,5%) deles, houve substituição da medicação nos primeiros 14 dias de tratamento devido à ocorrência de disfunção renal. Em 25 pacientes a substituição foi pela anfotericina complexo lipídico e em 20, pela formulação lipossomal. Em 2 pacientes (1,83%) foram utilizadas, no mesmo regime de indução, as formulações lipossomal e de complexo lipídico da anfotericina B. A anfotericina B complexo lipídico foi empregada como único polieno em 3 pacientes (2,75%), enquanto a formulação lipossomal foi utilizada isoladamente em 22 pacientes (20,1%). A anfotericina foi associada com fluconazol em 106 casos (97,2%) e com flucitosina em 1 caso (0,9%). Em 1 paciente (0,9%), toda a fase de indução e a de consolidação foi realizada exclusivamente com anfotericina B desoxicolato, devido à ocorrência de disfunção hepática grave associada ao uso de fluconazol. A média de dias do tratamento de indução foi 19,5 dias (1-72, desvio-padrão \pm 10,9).

Em relação às complicações da meningite criptocócica, 5 pacientes (4,58%) foram submetidos à implantação de derivação ventricular devido à hipertensão intracraniana persistente por mais de sete dias e refratária a punções lombares diárias de alívio. Todos os procedimentos foram realizados no Hospital de Pronto-Socorro João XXIII, da rede FHEMIG. Dos 109 pacientes, 42 (38,5%) tiveram passagem pela Unidade de Terapia Intensiva (UTI) durante a internação. A taxa de mortalidade geral da população estudada foi de 32,1% (35 pacientes), e entre os pacientes internados em UTI, 29 (69%) evoluíram para óbito. A média de dias de internação geral foi de 36,6 dias (1-160, desvio-padrão \pm 25,3, mediana 34) e, entre os pacientes que evoluíram para óbito, de 27,9 dias (1-160, desvio-padrão \pm 25,5, mediana 32).

Tabela 3 - Características do tratamento e das complicações dos pacientes com diagnóstico de MC admitidos no HEM de 2013 a 2023.

Variáveis (n=109)	Número (%)
Complicações	
Implantação de derivação ventricular, n (%)	5 (4,6)
Passagem pela UTI, n (%)	42 (38,5)
Óbito, n (%)	35 (32,1)
Tratamento da fase de indução da MC	
Tempo de tratamento (dias), média (mín-máx)	19,5 (1-72)
Uso de anfotericina B desoxicolato, n (%)	82 (75,2)
Uso de anfotericina B complexo lipídico, n (%)	30 (27,5)
Uso de anfotericina B lipossomal, n (%)	44 (40,4)
Uso de fluconazol, n (%)	106 (97,2)
Uso de flucitosina, n (%)	1 (0,9)

Nota: UTI - Unidade de Terapia Intensiva; MC - Meningite criptocócica.

4.3 Análise das variáveis em relação ao óbito

Na análise univariada para o desfecho óbito, observou-se associação estatisticamente significativa com a presença de confusão mental no momento da admissão ($p = 0,020$), identificada em 52,9% dos pacientes que evoluíram a óbito, em comparação a 29,7% dos sobreviventes. O tempo de internação teve média de 63 dias nos sobreviventes e 37,9 dias nos pacientes que evoluíram a óbito, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). O uso de anfotericina B desoxicolato como terapia de indução ocorreu em 57,1% dos pacientes que evoluíram a óbito e em 16,2% dos sobreviventes, tendo associação significativa, com $p = 0,003$. Em relação ao tempo de tratamento na fase de indução, a média foi significativamente menor entre os pacientes que foram a óbito ($16,2 \pm 10,5$ dias) em comparação aos sobreviventes ($21,1 \pm 10,9$ dias), com $p = 0,029$. A análise da celularidade do líquido cefalorraquidiano (LCR) demonstrou valores significativamente mais baixos entre os

pacientes que foram a óbito (posto médio = 42,45) em relação aos que sobreviveram (posto médio = 56,50), com $p = 0,026$. As demais variáveis não apresentaram associação significativamente estatística com o óbito.

Tabela 4 - Comparação das variáveis clínicas, epidemiológicas e laboratoriais entre sobreviventes e óbitos de pacientes com diagnóstico de MC admitidos no HEM de 2013 a 2023.

Variáveis	Sobreviventes (n=74)	Óbito (n=35)	P valor
Idade (anos), posto médio	51,3	62,6	0,081
Sexo masculino, n (%)	65 (87,8)	30 (85,7)	0,765
Tempo de internação até a alta ou óbito (dias), posto médio	63,0	37,9	<0,001*
Presença de comorbidades, n (%)	11 (14,9)	4 (11,4)	0,770
Uso de substâncias			
Uso de álcool, n (%)	29 (58)	11 (45,8)	0,326
Uso de tabaco, n (%)	20 (40,8)	12 (50)	0,458
Uso de crack, n (%)	15 (30,6)	6 (24)	0,551
Uso de cocaína, n (%)	17 (34,7)	4 (16)	0,092
Uso de <i>cannabis</i> , n (%)	14 (28,6)	4 (16)	0,233
Tempo dos sintomas até o diagnóstico (dias), posto médio	48,8	54,1	0,393
Exame de CrAg no sangue positivo, n (%)	24 (92,3)	11 (91,7)	1,000
Exame de Tinta Nanquim como confirmação de MC, n (%)	58 (78,4)	24 (68,6)	0,302
Sinais e sintomas			
Febre, n (%)	33 (44,6)	13 (37,1)	0,462
Perda de peso, n (%)	44 (59,5)	25 (71,4)	0,226
Cefaleia, n (%)	53 (71,6)	24 (70,6)	0,912
Alteração visual, n (%)	16 (21,6)	6 (17,6)	0,634

Confusão mental, n (%)	22 (29,7)	18 (52,9)	0,020*
Déficit neurológico, n (%)	20 (27)	10 (29,4)	0,797
Convulsão, n (%)	12 (16,2)	7 (20,6)	0,579
Análise do LCR			
PAb (cm H ₂ O), média (mín-máx)	28,2 (5-54)	37,8 (17-80)	0,393
Celularidade (cél/s/mm ³), média (mín-máx)	41,6 (1-220)	15,6 (1-64)	0,026*
Porcentagem de linfócitos (%), média (mín-máx)	83,2 (0-100)	93,4 (68-100)	0,183
Proteinorraquia (mg/dL), média (mín-máx)	142,0 (27-616)	171,8 (38-908)	0,215
Glicorraquia (mg/dL), média (mín-máx)	41,9 (14-200)	36,5 (10-75)	0,596
Tempo de clareamento do LCR maior que 14 dias, n (%)	32 (43,2)	14 (40)	0,75
Hemoglobina (g/dL), média (mín-máx)	11,6 (7,1-16,2)	11,2 (8-15,8)	0,647
Leucócitos totais (cél/s/mm ³), média (mín-máx)	6553,7 (1600-17800)	5920 (2500-8500)	0,960
Plaquetas (cél/s/mm ³), média (mín-máx)	186958,3 (48000-304000)	153000 (67000-298000)	0,196
Clearance de creatinina (mL/min/1,73 m ²), média (mín-máx)	112,4 (51-151)	108,7 (35-175)	0,664
AST (U/L), média (mín-máx)	47,8 (14-199)	32,9 (17-59)	0,447
ALT (U/L), média (mín-máx)	46,9 (14-177)	31,2 (12-84)	0,275
RNI	1,1 (1-1)	1,16 (1-2)	0,857
TCC alterada, n (%)	26 (45,6)	10 (40)	0,637
RME alterada, n (%)	18 (64,3)	4 (66,7)	1,000
Complicações			
Implantação de derivação ventricular, n (%)	4 (5,4)	1 (2,9)	1,000
Passagem pela UTI, n (%)	13 (17,6)	29 (82,9)	< 0,001*
Infecção pelo HIV			

PVHA, n (%)	70 (94,5)	32 (91,4)	0,948
HIV primodiagnóstico, n (%)	28 (37,8)	13 (37,1)	0,996
Uso prévio ou atual de TARV, n (%)	29 (39,7)	14 (40)	0,998
Tempo de uso de TARV (meses), média	37,8	29,9	0,950
Carga viral do HIV (cópias/mL), média (mín-máx)	360.160,5 (1- 10.000.000)	674.194,9 (1- 4.305.266,1)	0,111
Contagem de linfócitos T CD4 ⁺ , média (mín-máx)	44,6 (3-195)	97,1 (3-310)	0,571
Interrupção de tratamento do HIV, n (%)	21 (28,4)	10 (28,6)	0,997
Tempo de interrupção de tratamento (meses), posto médio	11,47	14,56	0,320
Presença de coinfeção, n (%)	28 (37,8)	13 (37,1)	0,994
Tratamento da fase de indução da MC			
Tempo de tratamento (dias), média (mín-máx)	21,06 (9-72)	16,2 (1-40)	0,029*
Uso de anfotericina B desoxicolato, n (%)	62 (83,8)	20 (57,1)	0,003*
Uso de anfotericina B complexo lipídico, n (%)	20 (27)	10 (28,6)	0,866
Uso de anfotericina B lipossomal, n (%)	30 (40,5)	14 (40)	0,957
Uso de fluconazol, n (%)	72 (97,3)	34 (97,1)	1,000
Uso de flucitosina, n (%)	1 (1,4)	0 (0)	1,000

Nota: CrAg - Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay; MC - meningite criptocócica; LCR - Líquido Cefalorraquidiano; PAb - Pressão de abertura; AST - Aspartato aminotransferase; ALT - Alanina aminotransferase; RNI - Tempo de protrombina; TCC - Tomografia Computadorizada de Crânio; RME - Ressonância Magnética do Encéfalo; UTI - Unidade de Terapia Intensiva; HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana; PVHA - Pessoa vivendo com HIV/AIDS; TARV - Terapia antirretroviral; CD4 - Cluster of differentiation 4.

Nota 2: *Resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

As variáveis que apresentaram $p < 0,20$ com óbito na análise univariada e que tinham menos de 20% dos valores ausentes foram submetidas à análise multivariada por

regressão logística binária. Nessa, a passagem pela UTI (OR = 44,3; $p < 0,001$) e a menor celularidade do líquido (OR = 0,98; $p = 0,039$) permaneceram independentemente associadas ao óbito. Houve tendência de associação para idade (OR = 1,04 por ano; $p = 0,113$), menor tempo de internação (OR = 0,96 por dia; $p = 0,087$), e uso de anfotericina B desoxicolato (OR = 0,24; $p = 0,102$), mas essas sem significância estatística após ajuste.

Tabela 5 - Análise multivariada das variáveis clínicas, epidemiológicas e laboratoriais que apresentaram $p < 0,20$ na análise univariada, de pacientes com diagnóstico de MC admitidos no HEM de 2013 a 2023.

Variáveis	OR ajustada	IC 95%	P valor
Idade (anos)	1,04	0,99-1,09	0,113
Tempo de internação	0,96	0,91-1,01	0,087
Celularidade do LCR	0,98	0,96-1,00	0,039
Passagem pela UTI	44,3	8,2-238,7	$< 0,001^*$
Uso de Anfotericina desoxicolato	0,24	0,04-1,45	0,102

Nota: LCR - Líquido Cefalorraquidiano; UTI - Unidade de Terapia Intensiva.

Nota 2: *Resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

A análise de sobrevivência global demonstrou que 32,11% dos pacientes evoluíram para óbito, sendo que 15,6% foi a óbito em até 14 dias e 30,19% em até 60 dias.

Gráfico 2 - Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global dos pacientes com diagnóstico de MC admitidos no HEM de 2013 a 2023.

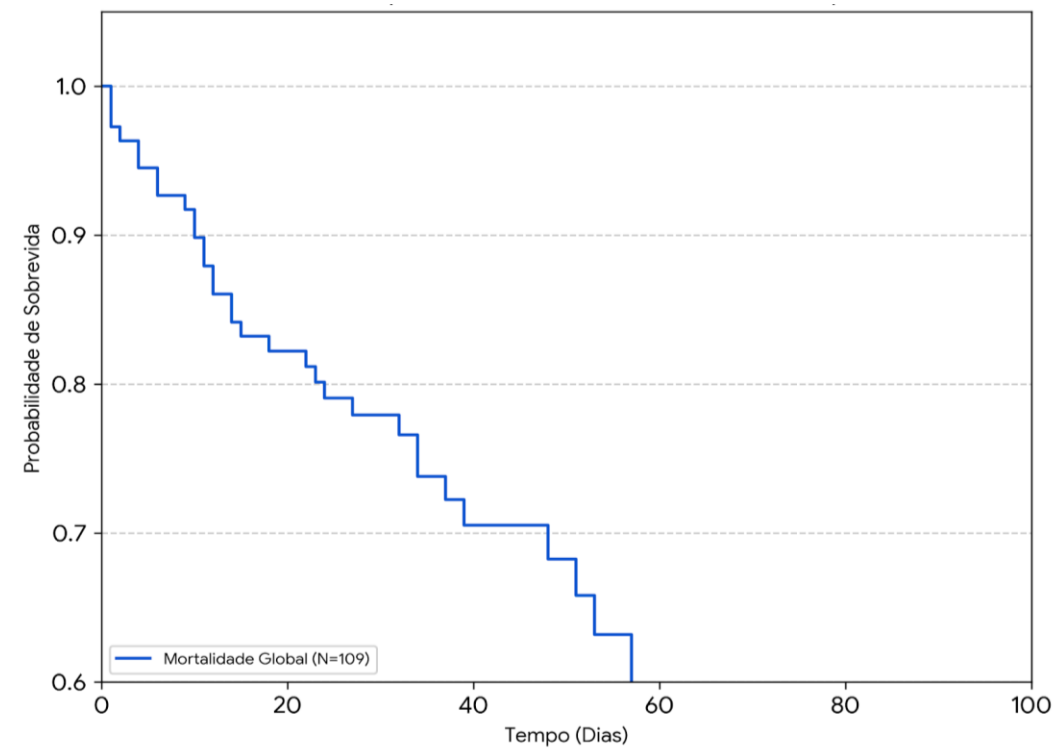


Gráfico 3 - Curva de Kaplan-Meier da sobrevida em até 14 dias dos pacientes com diagnóstico de MC admitidos no HEM de 2013 a 2023.

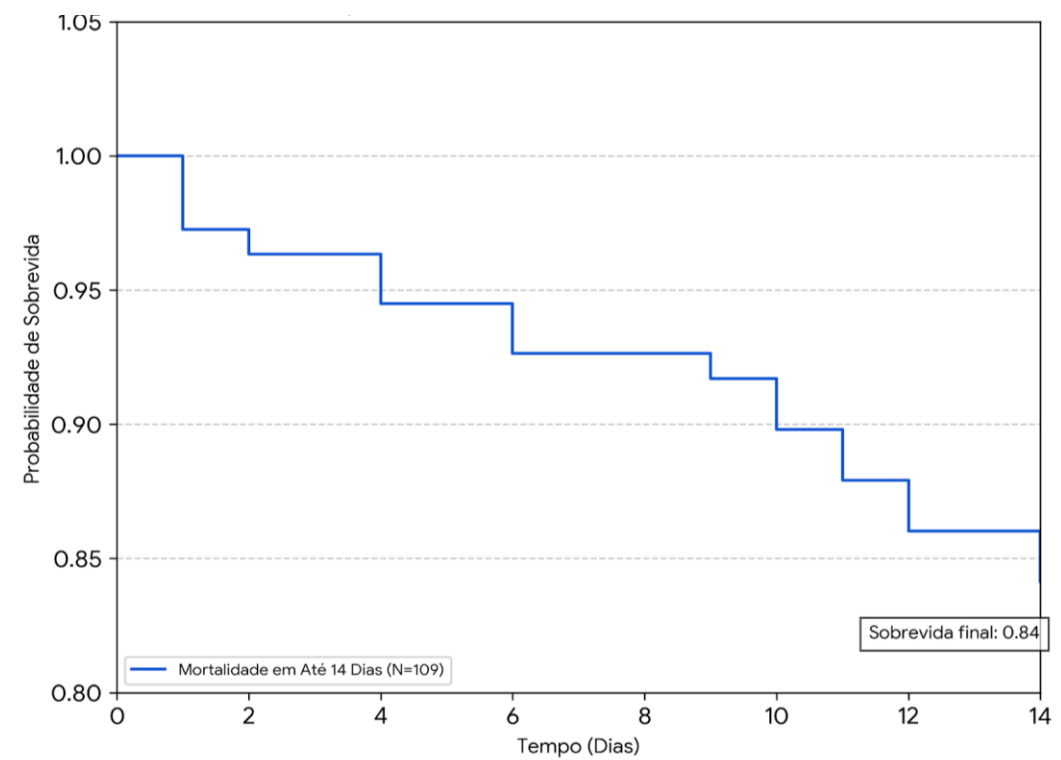
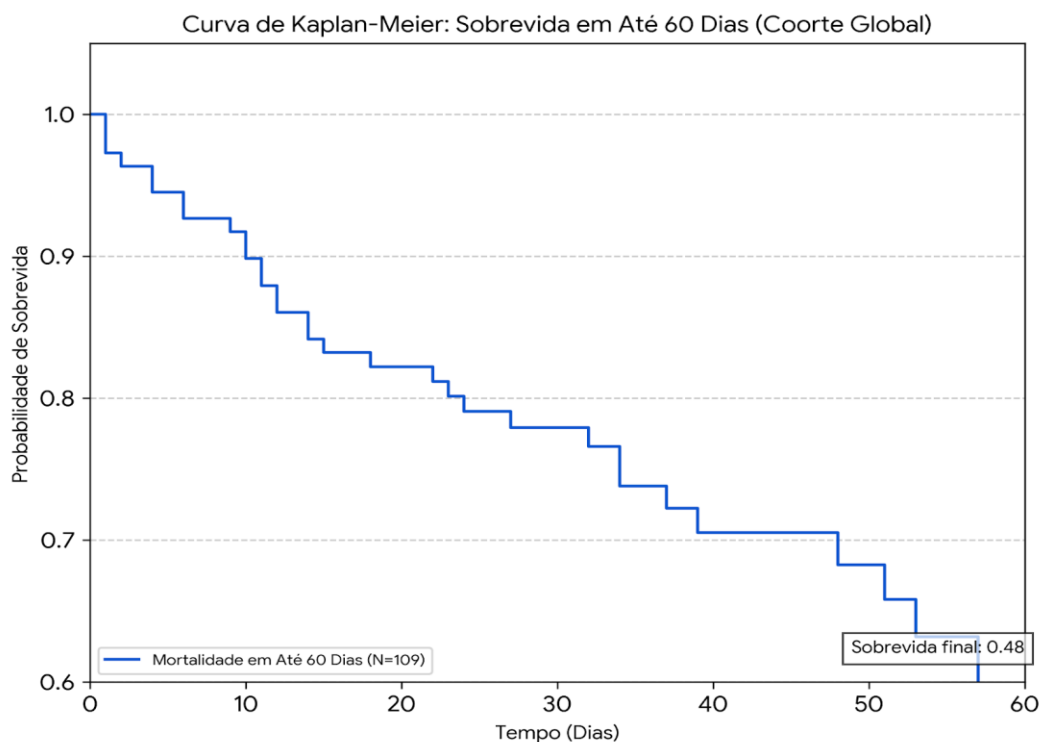


Gráfico 4 - Curva de Kaplan-Meier da sobrevida em até 60 dias dos pacientes com diagnóstico de MC admitidos no HEM de 2013 a 2023.



4.4 Avaliação das coinfeções

Após análise inicial descrita acima, todos os pacientes com diagnóstico de MC e HIV (n = 103) foram avaliados em relação à presença de coinfeções. Dos 103 pacientes, 36 (34,9%) apresentaram pelo menos 1 coinfeção identificada por confirmação diagnóstica ou por tratamento empírico/presuntivo. Dos 36 pacientes com coinfeção comunitária, 12 (33,3%) tiveram diagnóstico de neurosífilis (NS), 5 (13,8%) de neurotoxoplasmose (NTX), 2 (5,5%) de hepatite B (HBV), 6 (16,6%) de tuberculose (infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* em diversos sítios), 3 (8,3%) de infecção pelo citomegalovírus (CMV), 2 (5,5%) de herpes simplex, e 1 (2,7%) de cada uma das seguintes coinfeções: pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP), Leishmaniose visceral (LV), infecção por complexo *Mycobacterium avium*, infecção pulmonar por *Mycobacterium kansasii*, esquistossomose, sífilis latente tardia, COVID-19, infecção do SNC por *Ambiotrophia defectiva*, infecção do SNC por *Streptococcus pneumoniae*, Histoplasmose disseminada e infecção do SNC pelo vírus *John Cunningham* (VJC). Mais de uma coinfeção foi descrita em 9 (25%) dos 36 pacientes.

Tabela 6 - Descrição do diagnóstico e do desfecho das coinfeções comunitárias entre os os pacientes com diagnóstico de MC e HIV admitidos no HEM de 2013 a 2023.

Paciente	Coinfeção	Diagnóstico	Desfecho
1	NTX	Presuntivo	Alta
2	NTX	Presuntivo	Óbito
3	NS, NTB	Ambos presuntivo	Alta
4	NTB, NTX	NTB: Identificação de <i>M. tuberculosis</i> em cultura do LCR, NTX presuntivo	Alta
5	PCP	Presuntivo	Alta
6	NTX	Presuntivo	Alta
7	LV	Identificação de <i>Leishmania spp.</i> em pesquisa direta no aspirado de medula óssea	Óbito
8	NS	Presuntivo	Alta
9	TBD	Identificação de <i>M. tuberculosis</i> em cultura de material de biópsia de linfonodo periférico	Óbito
10	Infecção pelo MAC ou TB*	Presuntivo	Alta
11	TBD	Identificação de <i>M. tuberculosis</i> em hemocultura e TRM-TB detectável em escarro	Alta
12	Infecção pulmonar por <i>M. kansasii</i>	Identificação de <i>M. kansasii</i> em cultura de escarro	Óbito
133	Herpes simplex	Presuntivo	Alta
14	NS	Presuntivo	Alta
15	NS	Presuntivo	Alta

16	Esquistossomose, CMV	Sorologia no sangue positiva para Esquistossomose, Endoscopia Digestiva Alta sugestiva de acometimento por CMV	Alta
17	Herpes simplex	Presuntivo	Alta
18	TB ganglionar	TRM-TB detectável em material de biópsia de linfonodo periférico	Alta
19	PCP	Presuntivo	Alta
20	NS	Presuntivo	Alta
21	NTB	Presuntivo	Óbito
22	CMV no SNC	Presuntivo	Óbito
23	NS, Infecção pelo HBV	NS presuntivo, DNA-HBV detectável no sangue	Alta
24	Sífilis latente tardia	Teste treponêmico e não treponêmico reagentes no sangue periférico	Alta
25	TBP	TRM-TB detectável em escarro	Alta
26	NS	Presuntivo	Óbito
27	CMV no SNC	Presuntivo	Alta
28	NTX, NS	Ambos presuntivo	Óbito
29	NS	NS: presuntivo	Alta
30	<i>Ambiotrophia defectiva</i> no SNC, NTX	Identificação de <i>Ambiotrophia defectiva</i> em cultura do LCR, NTX presuntivo	Alta
31	NS	Presuntivo	Alta
32	<i>S.pneumoniae</i> no SNC, NS	Identificação de <i>S. pneumoniae</i> por PCR no LCR, NS presuntivo	Alta
33	Infecção disseminada por <i>Histoplasma spp.</i>	Identificação de <i>Histoplasma spp.</i> em hemocultura	Alta
34	NS	Presuntivo	Alta

35	Infecção pelo VJC, Infecção pelo HBV	Identificação de VJC por PCR no LCR, DNA-HBV detectável no sangue	Óbito
36	CMV	Alterações em retina sugestivas de infecção por CMV	Alta

Nota: NTX - Neurotoxoplasmose; NTB - Neurotuberculose; NS - Neurosífilis; PCP - Pneumocistose; HBV - Vírus da Hepatite B; LV - Leishmaniose visceral; TBD - Tuberculose disseminada; MAC - Complexo *Mycobacterium avium*; TB - Tuberculose pulmonar; CMV - Citomegalovírus; VJC - Vírus *John Cunningham*.

Nota 2: *Diagnóstico descrito em prontuário como questionado.

Na comparação entre os grupos coinfectados e não coinfectados, houve diferença estatisticamente significativa na análise de algumas variáveis clínicas e laboratoriais. Observou-se uma menor proporção de óbito em 14 dias no grupo coinfectado (6%) em comparação com o grupo não coinfectado (21%), com um $p = 0,048$. A proporção de pacientes com interrupção do tratamento para HIV foi significativamente maior no grupo coinfectado (44%) em relação ao grupo não coinfectado (22%), sendo $p = 0,025$. O tempo de internação foi significativamente maior no grupo coinfectado (média: $45,06 \pm 29,56$ dias) em comparação com o não coinfectado (média: $32,39 \pm 22,49$ dias), com $p = 0,031$. Os valores médios de plaquetas foram estatisticamente mais elevados no grupo coinfectado, sendo que a média foi de $233562,50 \pm 97325,17$ nos coinfectados versus $184875 \pm 81762,24$ nos não coinfectados ($p = 0,027$). Já o RNI apresentou média de $1,17 \pm 0,11$ nos coinfectados contra $1,13 \pm 0,18$ nos não coinfectados, com $p = 0,033$. A proporção de pacientes com contagem de linfócitos T CD4⁺ foi maior nos não coinfectados (69%) do que nos coinfectados (45%), com $p = 0,028$. As demais variáveis sociodemográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas analisadas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p > 0,05$).

Tabela 7 - Comparação das variáveis clínicas, epidemiológicas e laboratoriais entre pacientes com diagnóstico de MC e HIV, coinfectados e não coinfectados, admitidos no HEM de 2013 a 2023.

Variáveis	Coinfectados (n = 36)	Não coinfectados (n = 67)	P valor
Idade (anos), média (DP)	42,03 (13,37)	41,39 (14,41)	0,701
Sexo masculino, %	94	85	0,208
Tempo de internação até a alta ou óbito (dias), média	45,06	32,39	0,031*
Presença de comorbidades, %	17	9	0,335
Uso de substâncias			
Uso de álcool, %	65	48	0,215
Uso de tabaco, %	48	45	1,000
Uso de crack, %	32	29	0,792
Uso de cocaína, %	32	29	0,792
Uso de <i>cannabis</i> , %	24	27	1,000
Tempo dos sintomas até o diagnóstico (dias), média	35,81	26,52	0,750
Sinais e sintomas			
Febre, %	39	43	0,682
Perda de peso, %	75	61	0,194
Cefaleia, %	63	76	0,173
Alteração visual, %	11	25	0,125
Confusão mental, %	40	37	0,832

Déficit neurológico, %	31	27	0,649
Convulsão, %	26	13	0,171
Análise do LCR			
PAb (cm H ₂ O), média ± desvio padrão	30,62 ± 21,05	33,78 ± 20,16	0,403
Celularidade (céls/mm ³), média	94,64	38,47	0,924
Porcentagem de linfócitos, média	80,84	80,11	0,924
Proteinorraquia (mg/dL), média	163,71	137,44	0,156
Glicorraquia (mg/dL), média	35	39,58	0,619
Tempo de clareamento do LCR maior que 14 dias, %	67	52	0,211
Hemoglobina (g/dL), média	11,19	10,99	0,888
Leucócitos totais (céls/mm ³), média	6042,42	5399,84	0,594
Plaquetas (céls/mm ³), média	233562,5	184875	0,027*
Clearance de creatinina (mL/min/1,73 m ²), média	111,18	107,3	0,622
AST (U/L), média	44,17	56,49	0,141
ALT (U/L), média	40,97	49,4	0,321
RNI, média	1,17	1,13	0,033*
TCC alterada, %	57	35	0,093
RME alterada, %	60	69	0,716
Complicações			
Implantação de derivação ventricular, %	3	4	1,000
Passagem pela UTI, %	44	37	0,530
Infecção pelo HIV			

HIV primodiagnóstico, %	36	42	0,674
Contagem de linfócitos T CD4 ⁺ (cél/s/mm ³), média	70,82	57,76	0,056
Contagem de linfócitos T CD4 ⁺ abaixo de 50 células/mm ³ , %	45	69	0,028*
Interrupção de tratamento do HIV, %	44	22	0,025*
Tratamento da fase de indução da MC			
Tempo de tratamento (dias), média	22	18,31	0,132
Uso de anfotericina B desoxicolato, %	81	73	0,475
Uso de anfotericina B complexo lipídico, %	25	27	1,000
Uso de anfotericina B lipossomal, %	47	37	0,402
Uso de fluconazol, %	97	97	1,000
Uso de flucitosina, %	3	0	0,350

Nota: CrAg - Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay; MC - meningite criptocócica; LCR - Líquido Cefalorraquidiano; PAb - Pressão de abertura; AST - Aspartato aminotransferase; ALT - Alanina aminotransferase; RNI - Tempo de protrombina; TCC - Tomografia Computadorizada de Crânio; RME - Ressonância Magnética do Encéfalo; UTI - Unidade de Terapia Intensiva; HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana; TARV - Terapia antirretroviral; CD4 - Cluster of differentiation 4.

Nota 2: *Resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

A análise da associação entre a presença de coinfeção e desfecho de óbito global não demonstrou significância estatística. O grupo de pacientes coinfectados da comunidade apresentou uma odds ratio (OR) de 0,60 para óbito em relação aos não coinfectados, com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) entre 0,24 e 1,48. No entanto, quando se avaliou o óbito nos primeiros 14 dias, observou-se OR de 0,22, com IC 95% de 0,05 a 1,04 e $p = 0,048$.

Tabela 8 - Odds ratio para óbito em pacientes com diagnóstico de MC e HIV, coinfectados e não coinfectados, admitidos no HEM de 2013 a 2023.

Grupos	OR	IC 95%	P
Coinfectados vs não coinfectados - óbito global	0,60	0,24-1,48	0,280
Coinfectados vs não coinfectados - óbito em até 14 dias	0,22	0,05-1,04	0,048
Coinfectados vs não coinfectados - óbito em até 60 dias	0,58	0,23-1,48	0,360

Gráfico 5 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier em até 14 dias de pacientes com diagnóstico de MC admitidos no HEM de 2013 a 2023, coinfectados e não coinfectados.

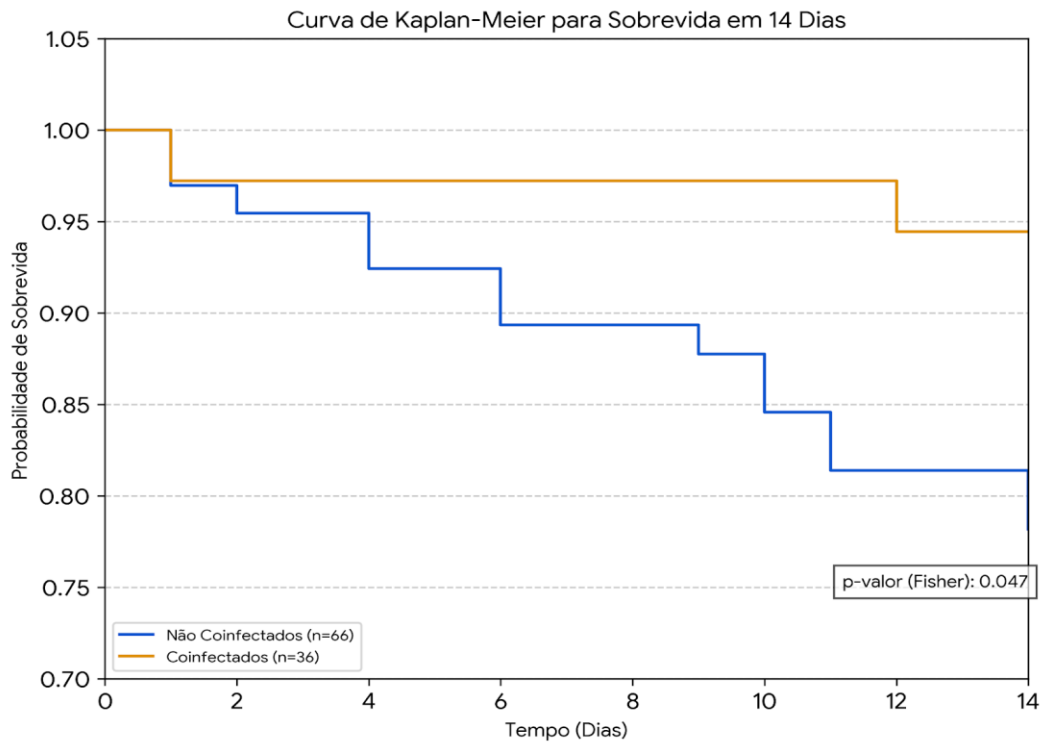
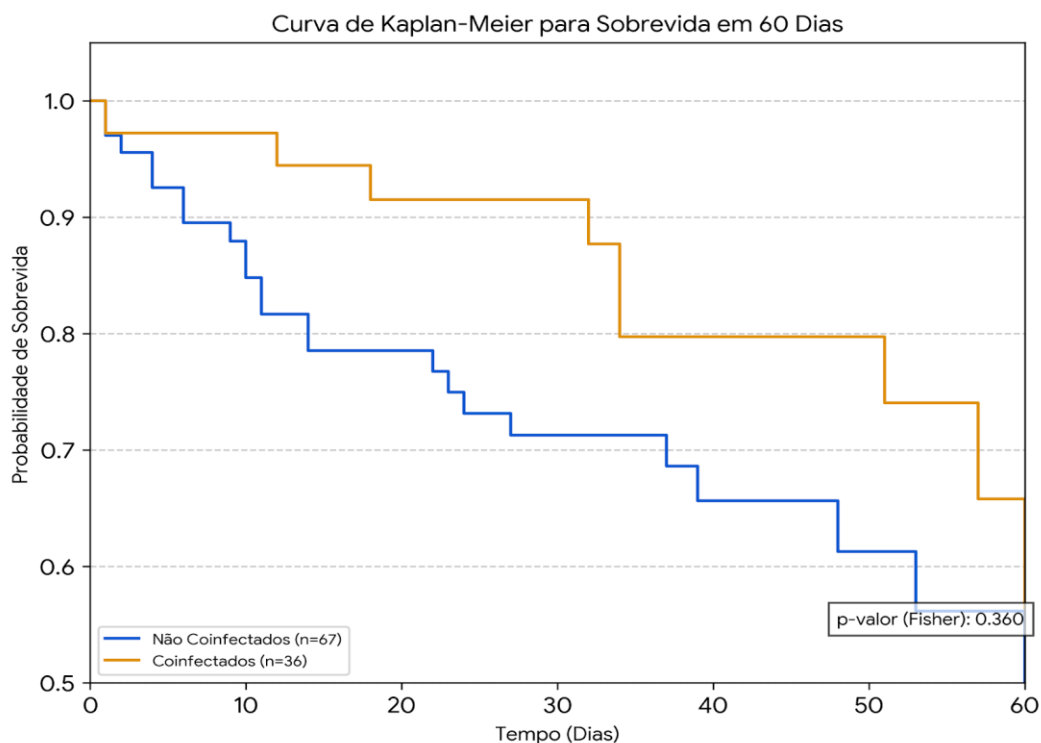


Gráfico 6 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier em até 60 dias de pacientes com diagnóstico de MC admitidos no HEM de 2013 a 2023, coinfectados e não coinfectados.



A comparação de variáveis dentro do grupo de pacientes coinfectados ($n = 36$), segmentados por coinfecção com acometimento do SNC e sem acometimento do SNC revelou algumas diferenças estatisticamente significativas. O grupo com coinfecção no SNC apresentou uma proporção significativamente maior de comorbidades (29% vs. 0%; $p = 0,030$) e de confusão mental (55% vs. 20%; $p = 0,046$). No LCR, o grupo com acometimento do SNC demonstrou uma celularidade mais elevada (média: $157,56 \pm 291,36$) em comparação com o outro grupo (média: $19,13 \pm 27,22$), com $p = 0,027$. Já a proporção de linfócitos em relação às células no LCR foi significativamente menor nos pacientes com coinfecção no SNC (média: $72,11 \pm 35,24$ vs. média: $92,07 \pm 23,16$; $p = 0,007$). O grupo com acometimento do SNC apresentou também menor proporção de pacientes com contagem de linfócitos T CD4⁺ menor que 50 (28%) do que o grupo sem acometimento do SNC (67%), com $p = 0,038$.

Tabela 9 - Comparação das variáveis clínicas, epidemiológicas e laboratoriais entre pacientes com diagnóstico de MC e HIV, coinfectados com acometimento do SNC e sem acometimento do SNC, admitidos no HEM de 2013 a 2023.

Variáveis	Acometimento do SNC (n = 21)	Sem acometimento do SNC (n = 15)	P valor
Idade (anos), média (DP)	42,14 (14,34)	41,87 (12,36)	0,949
Sexo masculino, %	90	100	0,500
Tempo de internação até a alta ou óbito (dias), média	48,86	39,73	0,574
Presença de comorbidades, %	29	0	0,030
Uso de substâncias			
Uso de álcool, %	53	82	0,217
Uso de tabaco, %	36	64	0,238
Uso de crack, %	14	55	0,081
Uso de cocaína, %	14	55	0,081
Uso de <i>cannabis</i> , %	14	36	0,350
Tempo dos sintomas até o diagnóstico (dias), média	47,06	20,23	0,296
Sinais e sintomas			
Febre, %	29	53	0,175
Perda de peso, %	71	80	0,705
Cefaleia, %	60	67	0,737
Alteração visual, %	15	7	0,619

Confusão mental, %	55	20	0,046
Déficit neurológico, %	45	13	0,069
Convulsão, %	35	13	0,244
Análise do LCR			
PAb (cm H ₂ O), média ± desvio padrão	30,64	30,60	0,660
Celularidade (cél/mm ³), média	157,56	19,13	0,027*
Porcentagem de linfócitos, média	72,11	92,07	0,007*
Proteinorraquia (mg/dL), média	200,47	117,13	0,567
Glicorraquia (mg/dL), média	30,53	40,67	0,061
Tempo de clareamento do LCR maior que 14 dias, %	57	80	0,282
Hemoglobina (g/dL), média	10,96	11,5	0,675
Leucócitos totais (cél/mm ³), média	5878,95	6264,29	1,000
Plaquetas (cél/mm ³), média	245444,44	218285,71	0,518
Clearance de creatinina (mL/min/1,73 m ²), média	106,26	117,4	0,405
AST (U/L), média	32,94	60,08	0,789
ALT (U/L), média	41,76	39,83	0,877
RNI, média	1,18	1,17	1,000
TCC alterada, %	72	30	0,050
RME alterada, %	86	38	0,119
Complicações			
Implantação de derivação ventricular, %	5	0	1,000
Passagem pela UTI, %	57	27	0,096

Óbito	29	20	0,705
Infecção pelo HIV			
HIV primodiagnóstico, %	33	40	0,736
Contagem de linfócitos T CD4 ⁺ (cél/s/mm ³), média	91	46,6	0,076
Contagem de linfócitos T CD4 ⁺ abaixo de 50 células/mm ³ , %	28	67	0,038*
Interrupção de tratamento do HIV, %	38	53	0,500
Tratamento da fase de indução da MC			
Tempo de tratamento (dias), média	22,05	21,93	0,399
Uso de anfotericina B desoxicolato, %	81	80	1,000
Uso de anfotericina B complexo lipídico, %	24	27	1,000
Uso de anfotericina B lipossomal, %	52	40	0,516
Uso de fluconazol, %	100	93	0,417
Uso de flucitosina, %	0	7	0,417

Nota: CrAg - Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay; MC - meningite criptocócica; LCR - Líquido Cefalorraquidiano; PAb - Pressão de abertura; AST - Aspartato aminotransferase; ALT - Alanina aminotransferase; RNI - Tempo de protrombina; TCC - Tomografia Computadorizada de Crânio; RME - Ressonância Magnética do Encéfalo; UTI - Unidade de Terapia Intensiva; HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana; TARV - Terapia antirretroviral; CD4 - Cluster of differentiation 4.

Nota 2: *Resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

Não houve significância estatística ao se comparar óbito global, óbito em até 14 dias ($p = 1,000$) e óbito em até 60 dias ($p = 0,662$) entre os grupos com e sem acometimento do SNC.

5 DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo caracterizar pacientes com diagnóstico de neurocriptococose admitidos no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, quanto aos aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, além de avaliar o impacto das variáveis no óbito e das coinfeções. A MC acometeu principalmente PVHA do sexo masculino com menos de 45 anos, com carga viral média de 43.700 cópias/mL e contagem média de linfócitos T CD4⁺ de 62,2 células/mm³. Os sintomas mais comuns foram cefaleia, perda de peso, febre e confusão mental. O tratamento de indução foi realizado majoritariamente com anfotericina B desoxicolato, substituída por toxicidade renal em cerca de metade dos casos. A mortalidade geral foi de 32,1%, sendo associada na análise univariada à confusão mental, tempo de internação, uso de anfotericina B desoxicolato, menor celularidade do líquido e maior tempo de terapia de indução. Dentre os pacientes com diagnóstico de MC e HIV, coinfeções ocorreram em 34,9%, principalmente neurosífilis e neurotoxoplasmose. Os pacientes coinfectados apresentaram menor tempo de internação até a alta ou óbito, menor contagem de plaquetas, menor RNI e menor proporção de pacientes com interrupção de tratamento do HIV. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a mortalidade global entre os coinfectados e não coinfectados. No entanto, ao se considerar a mortalidade em até 14 dias, observou-se que os não coinfectados tem sobrevida significativamente menor.

Na população estudada, houve predominância do sexo masculino e de indivíduos com menos de 45 anos, perfil que coincide, segundo dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNADC) de 2023 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com o núcleo da força de trabalho no Brasil, composta majoritariamente por homens de 14 a 59 anos. Nesse contexto, a doença pode impactar não apenas o indivíduo, mas também sua capacidade laboral, o rendimento familiar e a produtividade (IBGE, 2023).

A composição etária e de gênero também reflete o perfil das PVHA no Brasil, uma vez que a maioria dos pacientes com MC neste estudo era infectada pelo vírus. Segundo o Boletim Epidemiológico de HIV/Aids de 2024, a maior concentração dos casos de SIDA no Brasil, desde 1980, foi observada nos homens (68,4%) com idade entre 25 e

39 anos. A razão homem:mulher foi de 2,7:1 na região sudeste (Boletim Epidemiológico de HIV/Aids, Brasil, 2024).

A maioria dos pacientes era residente de Belo Horizonte ou da RMBH, e apenas 22,9% eram provenientes de outros municípios, concentrados principalmente na Região Central de Minas Gerais. Esse dado aponta o papel do Hospital Eduardo de Menezes como referência para doenças infecciosas no estado, principalmente para moradores de regiões próximas, além de sugerir uma possível subnotificação, atraso no diagnóstico ou dificuldade de transferência em regiões mais distantes.

Uma minoria dos pacientes (13,7%) possuía comorbidade descrita que não a infecção pelo HIV, e a idade média nesse grupo era maior que a da população geral, concordando com o fato de que a maior incidência de doenças crônicas, em especial cardiovasculares e diabetes mellitus, está associada a idades mais avançadas. A presença de doenças que levam a uma imunossupressão, seja pela própria patologia ou pelo seu tratamento, como LES, neoplasias e Hanseníase, pode também reforçar o fato que a deficiência do sistema imune atua como fator adicional de risco para o desenvolvimento da MC.

O uso de substâncias psicoativas foi registrado em 67,9% dos pacientes, sendo o álcool o mais prevalente. O policonsumo de cinco substâncias (álcool, tabaco, crack, cocaína e *cannabis*) simultaneamente foi referido em 11 pacientes, e a maior parte dos usuários de crack também usavam cocaína e *cannabis*. Esse padrão guarda relação com fatores de risco e de vulnerabilidade observados nas PVHA, em que o uso de substâncias psicoativas pode dificultar o acesso regular aos serviços de saúde, reduzir a adesão ao tratamento antirretroviral e, conseqüentemente, aumentar o risco de evolução para infecções oportunistas (Ministério da Saúde, Brasil, 2024; Silva, 2015). No entanto, os registros de prontuário foram obtidos retrospectivamente e sem informações sobre frequência, intensidade ou duração do consumo, o que, junto da possibilidade de subnotificação, limita a consistência das conclusões.

Os sinais e sintomas mais prevalentes dentre os pacientes foram cefaleia, perda de peso e febre. Essa distribuição é compatível com a descrita no *Global Guideline for the Diagnosis and Management of Cryptococcosis*, que destaca a cefaleia subaguda como manifestação inicial em 70 a 90% dos casos, frequentemente acompanhada de

febre e, em estágios mais avançados, de alterações do estado mental, sintoma que estava presente em 27,5% dos pacientes (Chang et.al., 2024).

A média de 29,7 dias entre o início dos sintomas e a confirmação laboratorial da MC corrobora tanto com as diretrizes globais quanto com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos – Módulo 2: Coinfecções e Infecções Oportunistas (PCDT-HIV), que ressaltam que a meningite criptocócica apresenta evolução subaguda, geralmente com sintomas por mais de duas semanas antes da procura por atendimento médico. Esse padrão clínico difere da meningite bacteriana aguda e contribui para o diagnóstico tardio, especialmente em PVHA (Ministério da Saúde, Brasil, 2024).

Em relação ao diagnóstico, dos 109 pacientes avaliados, 38 realizaram o CrAg no soro, com positividade em 92,1% dos casos. O exame só foi disponibilizado no HEM a partir de 2018, o que justifica a baixa proporção. Embora o CrAg sérico apresente alta sensibilidade, é importante ressaltar que um resultado negativo não exclui completamente o acometimento do sistema nervoso central, como foi o caso em 3 pacientes. As diretrizes globais destacam que, embora o CrAg sérico tenha sensibilidade superior a 95% em PVHA com doença disseminada, há situações em que a infecção pode estar restrita ao SNC sem antígeno detectável na circulação periférica, especialmente em casos iniciais ou com baixa carga fúngica, sendo necessária a análise do líquido para confirmação diagnóstica (Chang et. al., 2024). A maioria dos casos (75,2%) teve o acometimento do SNC confirmado por visualização direta pelo método de tinta Nanquim, o que reforça a importância de um serviço qualificado de micologia no diagnóstico precoce da MC, especialmente onde o CrAg não é disponível, como destacado anteriormente no trabalho de Magalhães (2020).

Quanto à punção lombar e à análise do LCR no diagnóstico da MC, 68,8% dos prontuários tinham descrição da PAb, estando ausente em 31,2%. O registro sistemático da PAb é fundamental para o acompanhamento da evolução da doença e para a detecção precoce da HIC, uma das principais causas de morbidade e mortalidade associadas à MC (Chang et. al., 2024; Ministério da Saúde, Brasil, 2024). Considerando o ponto de corte de normalidade de 20 cm H₂O, 77,3% apresentaram pressão de abertura elevada ao diagnóstico, compatível com HIC. Ressalta-se que no HEM, na maioria dos casos, a aferição da PAb foi realizada por meio de uma

adaptação com um equipo de PVC, considerando que o hospital não dispunha, na ocasião, de manômetro específico. Esse método pode apresentar menor acurácia, o que deve ser considerado na interpretação dos valores obtidos e na comparação com outros estudos que utilizaram equipamentos padronizados.

A análise bioquímica e de celularidade do LCR mostrou pleocitose discreta com predomínio de linfócitos, hipoglicorraquia e hiperproteínoorraquia, conforme já descrito na literatura, embora essas alterações possam ser mínimas ou ausentes em pacientes com imunossupressão grave (Chang et. al., 2024; Ministério da Saúde, Brasil, 2024). Em relação à resposta terapêutica, o tempo de esterilização líquórica pôde ser avaliado em 88 pacientes, sendo superior a 14 dias em 52,3% dos casos. A média de tempo de tratamento de indução nos pacientes que evoluíram a óbito foi 16,2 dias e dos que sobreviveram, 21,06. Essa diferença é relevante, considerando que 48,5% dos óbitos ocorreram nas primeiras duas semanas de internação. É importante considerar, entretanto, que o tempo de clareamento pode variar de acordo com o dia em que a punção lombar foi realizada pela equipe médica e com o tempo de conclusão e avaliação da cultura, influenciando a detecção de culturas negativas.

Nos exames laboratoriais de sangue periférico, observou-se anemia discreta, contagens de leucócitos e plaquetas dentro de valores normais e enzimas hepáticas levemente alteradas. A coagulação, medida indireta da função hepática, e a função renal também estavam em sua maioria preservadas.

Considerando os exames de imagem, 43,9% dos pacientes que realizaram TCC apresentaram resultado alterado, contra 64,7% dos que realizaram RME. Seis dos pacientes com TCC considerada normal apresentaram alterações à RME, evidenciando a maior sensibilidade desse método para detectar alterações encefálicas associadas à MC, corroborando com as recomendações internacionais de escolha da RME como exame de imagem sempre que disponível, devido à sua superioridade na detecção de lesões parenquimatosas e complicações associadas (Chang et.al., 2024).

A infecção pelo HIV estava presente em 94,5% dos pacientes, sendo primodiagnóstico em 39,8% dos casos. Entre aqueles com diagnóstico prévio de HIV, a maioria apresentava histórico de má adesão ou interrupção do tratamento antirretroviral por

uma média de 2,25 anos. O PCDT-HIV destaca que a falha de adesão ao tratamento resulta em imunossupressão grave e favorece o surgimento de infecções oportunistas, além de comprometer a reconstituição imune e aumentar a carga viral, fatores diretamente associados à maior incidência e gravidade das manifestações neurológicas criptocócicas (Ministério da Saúde, Brasil, 2024). Apesar da alta prevalência de infecção pelo HIV entre os pacientes, optou-se por manter, neste estudo, os indivíduos HIV negativos, a fim de possibilitar a avaliação do comportamento da doença e das características das coinfeções também nessa população, em que o manejo da MC tem se mostrado um desafio crescente em escala global (Meya, 2024).

A média da carga viral do HIV foi de 447.459,8 cópias/mL, refletindo falha no controle virológico, e a contagem média de linfócitos T CD4⁺ foi 62,2 células/mm³, mostrando imunossupressão avançada. Esses achados concordam com a literatura nacional e internacional, que aponta que a MC ocorre principalmente em PVHA com contagens de linfócitos T CD4⁺ menor que 100 células/mm³. O predomínio de pacientes com contagens de linfócitos T CD4⁺ extremamente baixas nesta coorte evidencia a relação direta entre a interrupção do tratamento antirretroviral ou diagnóstico tardio da infecção pelo HIV, falha na reconstituição imune e maior risco de desenvolvimento de MC (Chang et. al., 2024; Brasil, 2024).

Em relação ao tratamento de indução, a anfotericina B desoxicolato foi a formulação mais utilizada e em aproximadamente metade dos casos, houve necessidade de substituição nos primeiros 14 dias, majoritariamente por disfunção renal. É importante destacar que este estudo não foi desenhado para comparar diretamente as diferentes formulações de anfotericina B, e que os pacientes mais graves evoluíram precocemente a óbito, muitas vezes antes mesmo da possibilidade de troca da medicação. Assim, a permanência da anfotericina B desoxicolato no modelo de regressão pode refletir a gravidade clínica e o tempo reduzido de sobrevida nesses casos, mais do que um efeito isolado do fármaco. A escolha da formulação da anfotericina B, bem como o uso de fluconazol ou flucitosina, está diretamente vinculada à disponibilidade desses medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo regulamentada por notas técnicas e protocolos do Ministério da Saúde. A flucitosina, por exemplo, foi incorporada ao SUS como opção terapêutica para

criptococose apenas em 2021, com distribuição efetiva iniciada no final de 2022, o que explica sua utilização restrita a apenas um paciente nesta coorte (Brasil, 2022). A duração média da fase de indução foi de 19,5 dias, acima do tempo recomendado pelas diretrizes internacionais, possivelmente relacionada às intercorrências renais frequentes, sobretudo entre os pacientes expostos à formulação desoxicolato.

Rajasingham et al. (2022) estimaram uma letalidade global da MC variando entre 30% e 70%, a depender do acesso ao diagnóstico precoce, do manejo adequado da hipertensão intracraniana e da disponibilidade de regimes antifúngicos otimizados. A taxa de mortalidade observada nesta coorte (32,1%) está dentro desta faixa esperada para MC em PVHA em países de média e baixa renda. Ainda assim, trata-se de uma taxa elevada, superior à observada em países de alta renda, onde a mortalidade pode ser reduzida para cerca de 20% ou menos (Rajasingham et al., 2022).

Na análise univariada para o desfecho óbito, observaram-se associações estatisticamente significativas com a presença de confusão mental, o tempo de internação, o uso de anfotericina B desoxicolato, o menor tempo de tratamento na fase de indução e a menor celularidade do líquido. Já na análise multivariada, a passagem pela UTI e a menor celularidade no LCR se mantiveram como fatores associados à mortalidade. A primeira reflete que pacientes mais graves e, portanto, com demanda de cuidados de terapia intensiva, possuem maior probabilidade de óbito, como esperado. Já a segunda pode indicar que uma menor resposta inflamatória meníngea está relacionada a um pior prognóstico, possivelmente refletindo maior grau de imunossupressão. Além disso, houve tendência de associação para idade, menor tempo de internação, o tempo de indução mais prolongado e a maior celularidade do líquido apresentaram associação significativa com mortalidade. Esses achados corroboram a literatura, que aponta a alteração de consciência como importante marcador clínico de gravidade, e a pleocitose reduzida como indicador de imunossupressão avançada e consequente elevada carga fúngica, ambos fatores associados a pior prognóstico. Além disso, o uso predominante da anfotericina B desoxicolato, mais nefrotóxica e com maior risco de interrupções precoces, pode ter contribuído para o aumento da mortalidade. A análise do tempo de indução, por sua vez, revelou uma associação complexa com o desfecho. Na univariada, os pacientes que foram a óbito apresentaram tempo de indução significativamente menor, o que

reflete os óbitos precoces, ocorridos antes de completar os 14 dias iniciais de tratamento. Já na análise multivariada, um tempo de indução mais prolongado também se associou à mortalidade, possivelmente porque pacientes mais graves necessitaram estender a fase de indução devido à dificuldade de esterilização líquórica ou complicações. O tempo de indução, portanto, deve ser interpretado como um marcador indireto da gravidade da doença, refletindo tanto óbitos precoces quanto evolução clínica mais complexa, e não como um fator causal direto.

As coinfeções são frequentes em PVHA e podem influenciar diretamente a apresentação clínica, a resposta terapêutica e a mortalidade na MC. Na presente coorte, 34,9% dos pacientes com MC e HIV apresentaram pelo menos uma coinfeção. Entre os pacientes coinfectados, destacou-se o diagnóstico da neurosífilis, seguida por neurotoxoplasmose, hepatite B, tuberculose disseminada e citomegalovírus. Notavelmente, nove pacientes apresentaram múltiplas coinfeções concomitantes.

Em todos os casos de neurosífilis e neurotoxoplasmose o diagnóstico foi presuntivo, sem confirmação laboratorial definitiva, o que evidencia uma limitação do estudo. O diagnóstico de neurosífilis é particularmente desafiador em pessoas vivendo com HIV, pois alterações como pleocitose ou hiperproteínoorraquia no LCR são inespecíficas, e testes sorológicos no LCR apresentam sensibilidade e especificidade limitadas. Assim, muitos casos acabam sendo tratados empiricamente na presença de manifestações clínicas compatíveis, sem confirmação definitiva (Ghanem et al., 2020). De forma semelhante, a neurotoxoplasmose em PVHA é frequentemente diagnosticada de forma provável ou presuntiva, baseada em achados clínicos e radiológicos e na resposta terapêutica empírica após 10 a 14 dias de tratamento. A confirmação microbiológica exige a detecção do DNA do *Toxoplasma gondii* no LCR, onde tem sensibilidade reduzida, ou no tecido cerebral, que exige um procedimento invasivo, sendo raramente viável em ambientes com recursos limitados. Essa dependência de critérios presuntivos aumenta o risco de diagnósticos imprecisos, pois outras etiologias, como linfoma cerebral ou a própria meningite criptocócica, podem ter apresentações similares (Dian, 2023).

As infecções pelo CMV neste estudo foram definidas com base em critérios indiretos, como alterações retinianas sugestivas em exame oftalmológico, achados compatíveis

em EDA ou quadro neurológico condizente, sem confirmação microbiológica viral por PCR ou anatomopatológico. De toda forma, a presença do CMV pode refletir somente uma imunossupressão mais exacerbada e não necessariamente estar associada com pior desfecho, como também observado nas coinfeções MC–CMV e NTB-CMV descritas por Skipper et al. (2019, 2022).

A comparação entre os pacientes com coinfeções e aqueles sem coinfeções evidenciou diferenças estatisticamente significativas no tempo de internação até a alta ou óbito, na contagem de plaquetas, na média do RNI, na contagem de linfócitos T CD4⁺ e na interrupção do tratamento do HIV.

A análise da associação entre a presença de coinfeção e o desfecho óbito não demonstrou significância estatística de forma global, o que pode indicar que, embora os coinfectados apresentassem contagem de linfócitos T CD4⁺ relativamente menos crítica, ambos os grupos eram compostos por indivíduos com imunossupressão avançada, e, conseqüentemente, altas taxas de mortalidade. No entanto, a estimativa da sobrevida em 14 dias demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Contrariamente ao esperado, a análise indicou que o grupo de pacientes coinfectados apresentou uma sobrevida mais elevada nos primeiros 14 dias de internação em comparação com o grupo não coinfectado. do paciente não coinfectado. Tais achados sugerem que a coinfeção, embora associada a um maior tempo de internação, está paradoxalmente ligada a um risco significativamente menor de mortalidade precoce. Contudo, ao estender o período de observação para 60 dias, a diferença na sobrevida desaparece; a Razão de Chances para óbito em 60 dias não foi estatisticamente significativa, sugerindo que o benefício na sobrevida observado precocemente não se sustenta no longo prazo.

A comparação de variáveis dentro do grupo de pacientes coinfectados, segmentados por coinfeção com acometimento do Sistema Nervoso Central e sem acometimento, revelou diferenças estatisticamente significativas que sugerem um perfil mais grave ou específico naqueles com envolvimento do SNC. Em relação aos achados clínicos e epidemiológicos, o grupo com coinfeção no SNC apresentou uma proporção significativamente maior de comorbidades e de confusão mental. No LCR, o grupo com acometimento de SNC demonstrou uma celularidade notavelmente mais elevada

e a proporção de linfócitos em relação às células foi significativamente menor nos pacientes com coinfeção no SNC. Finalmente, em termos de status imune, o grupo com acometimento do SNC tendeu a ter um uma menor proporção de pacientes com contagem de linfócitos T CD4⁺ abaixo de 50.

6 CONCLUSÕES

- A meningite criptocócica acometeu predominantemente homens jovens em idade produtiva, e apresentou alta taxa de mortalidade, com quase metade dos óbitos ocorrendo nas duas primeiras semanas de internação. Fatores associados ao óbito incluíram confusão mental na admissão, menor celularidade do líquido e uso de anfotericina B desoxicolato.
- As coinfeções foram frequentes, sendo mais comuns a neurosífilis e a neurotoxoplasmose, porém diagnosticadas apenas de forma presuntiva. Houve diferenças estatisticamente significativas no tempo de internação até a alta ou óbito, na contagem de plaquetas, na média do RNI, na contagem de linfócitos T CD4⁺ e na interrupção do tratamento do HIV. Apesar dessas diferenças, a presença de coinfeções não modificou de forma significativa o prognóstico a longo prazo, possivelmente devido a ambos os grupos serem compostos por indivíduos com imunossupressão avançada e mantiveram altas taxas de mortalidade. No entanto, o grupo de pacientes coinfectados apresentou uma sobrevida mais elevada nos primeiros 14 dias de internação em comparação com o grupo não coinfectado.

7 PROPOSIÇÕES

- Estudos envolvendo maior número de casos devem ser realizados para confirmar os fatores prognósticos identificados, como confusão mental na admissão, baixa celularidade do líquido e uso de anfotericina B desoxicolato, e sua influência na mortalidade da meningite criptocócica.
- Avaliações prospectivas devem ser conduzidas para investigar o impacto do diagnóstico precoce com triagem de CrAg em pacientes com CD4 menor que 200 células/mm³ na redução da mortalidade e das complicações da doença.
- Estudos comparativos são necessários para avaliar os desfechos clínicos com o uso das formulações lipídicas da anfotericina B e da flucitosina, recentemente incorporada ao SUS, em relação ao regime tradicional com fluconazol.
- Estudos longitudinais devem ser realizados para avaliar as sequelas neurológicas e neurocognitivas em sobreviventes da meningite criptocócica, considerando seu impacto na qualidade de vida e capacidade funcional a longo prazo.
- Métodos diagnósticos mais acurados e disponíveis devem ser estudados para garantir a confirmação de doença e evitar tratamentos presuntivos e empíricos.

8 REFERÊNCIAS

ALANAZI, F. et al. Meningite criptocócica: complicações e manejo da hipertensão intracraniana. *Journal of Neuroinfectious Diseases*, 2022.

BASTOS, R. et al. Resistência antifúngica em *Cryptococcus*: mecanismos adaptativos e implicações clínicas. *Revista Brasileira de Micologia Médica*, 2025.

BENNETT, J. E. et al. Laboratory diagnosis of cryptococcal meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, 2020.

BERMAS, A.; GEDDES-McALISTER, J. Combatting the evolution of antifungal resistance in *Cryptococcus neoformans*. *Molecular Microbiology*, v. 114, n. 5, p. 721-734, nov. 2020. doi: 10.1111/mmi.14565.

BHARDWAJ, R. et al. HIV and tuberculosis coinfections: impact on disease progression. *International Journal of Infectious Diseases*, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2024. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos – Módulo 1: Tratamento*. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos – Módulo 2: Coinfecções e Infecções Oportunistas*. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Gestão e Programas de Doenças e Atenção Especializada – CGDR/DCCI/SVS/MS. *Nota Técnica nº 9/2022 – Orientações sobre o uso de anfotericina B lipídica no Sistema Único de Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BROWN, G. D. et al. Fungal diseases as a global health threat. *Nature Reviews Microbiology*, 2024.

- CASADEVALL, A. et al. The capsule of *Cryptococcus neoformans*. *Virulence*, 2019.
- CHANG, C. C. et al. Cryptococcal meningitis: diagnosis and management update. *Lancet Infectious Diseases*, 2024.
- CHEN, S. C. et al. Pathogenesis of cryptococcal meningitis. *Medical Mycology*, 2022.
- COX, F. E. G. Concomitant infections, parasites and immune responses. *Parasitology*, v. 122, supl. S1, p. S23-S38, 2001.
- CURRIER, J. S.; HAVLIR, D. V. CROI 2019: Complications and Coinfections in HIV Infection. *Topics in Antiviral Medicine*, 2019.
- DIAN, S.; GANIEM, A. R.; EKAWARDHANI, S. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review. *Pathogens and Global Health*, v. 117, n. 1, p. 14-23, fev. 2023.
- DO CARMO, R. A. et al. Epidemiology of cryptococcosis in Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2022.
- ELSEGEINY, W.; MARR, K. A.; WILLIAMSON, P. R. Immunology of cryptococcosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 2018.
- FRANCISCO, E. C. et al. Molecular epidemiology of *Cryptococcus* species complex. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021.
- FREITAS, G. J. et al. Morphological adaptations of *Cryptococcus neoformans* in host environments. *Fungal Biology Reviews*, 2022.
- FREITAS, G. J. et al. Repurposing antimalarials for cryptococcosis treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2023.
- GHANEM, K. G.; RAM, S.; RICE, P. A. The modern epidemic of syphilis. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 9, p. 845-854, fev. 2020.
- GOUVEIA-EUFRASIO, R. et al. Coinfection of *Strongyloides* and *Cryptococcus* alters host immune response. *Medical Mycology*, 2023.
- HAGEN, F. et al. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii/neoformans* species complex. *Fungal Genetics and Biology*, v. 78, p. 16–48, 2015.

HOWARD-JONES, A. R. et al. Pulmonary cryptococcosis: clinical manifestations and outcomes. *Chest Journal*, 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. *Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua – PNADC: resultados do 1º trimestre de 2023*. Rio de Janeiro: IBGE, 2023.

IYER, K. R. et al. Antifungal resistance mechanisms in pathogenic fungi. *Nature Reviews Microbiology*, 2021.

JARVIS, J. N. et al. Global guidelines for cryptococcal meningitis management. *The Lancet HIV*, 2022.

KUMAR, N. et al. Immune modulation during coinfections. *Frontiers in Immunology*, 2018.

LEIMANN, B. C. et al. Cryptococcosis in Rio de Janeiro State, Brazil: epidemiological study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2008.

LIN, X. Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen. *Current Fungal Infection Reports*, 2009.

LIMA, M. A. Criptococose em pacientes hospitalizados em Belo Horizonte. 2019. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019.

MADIGAN, M. T. et al. *Brock Biology of Microorganisms*. 14. ed. San Francisco: Pearson, 2016.

MAGALHÃES, Vanessa Caroline Randi. A importância de um serviço qualificado em micologia em um hospital referência em doenças infectocontagiosas e dermatologia sanitária do estado de Minas Gerais. 2020. Dissertação (Mestrado Profissional em Microbiologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020.

MAZIARZ, E. K.; PERFECT, J. R. Cryptococcosis and HIV: immunological interplay. *Current HIV/AIDS Reports*, 2016.

MCARDLE, A. J. et al. Coinfections in immunocompromised hosts. *Journal of Infection*, 2018.

MEYA, D. B.; WILLIAMSON, P. R. Cryptococcal disease in diverse hosts. *New England Journal of Medicine*, 2024.

MEYA, D. B.; WILLIAMSON, P. R. Cryptococcal meningitis in the ART era. *Nature Reviews Neurology*, 2024.

MINAS GERAIS. Governo do Estado. *Lista de municípios por regiões de planejamento de Minas Gerais*. Disponível em: https://www.mg.gov.br/sites/default/files/paginas/arquivos/2016/ligminas_10_2_02_re_gplan_listamunicipios.pdf. Acesso em: 12 jan. 2025.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Cultura. Região Metropolitana. Disponível em: https://sigconsaida.mg.gov.br/wp-content/uploads/arquivos/EDITAIS/parcerias/edital_01_2022_SECULT_anexo_XVIII.pdf. Acesso em: 12 jan. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da criptococose. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

MIRANDA, B. A. et al. Pulmonary coinfection of *Cryptococcus gattii* and *Streptococcus pneumoniae*. *Frontiers in Microbiology*, 2024.

MUKAREMERA, L. Cryptococcus and melanization as a virulence factor. *Mycopathologia*, 2023.

NSANGI, L. et al. Neurocognitive impairment among cryptococcal meningitis survivors in Uganda: a prospective cohort study. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 12, n. 2, p. ofaf054, jan. 2025.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Fungal Priority Pathogens List to guide research, development and public health action*. Geneva: WHO, 2022.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Diretrizes para diagnosticar, prevenir e tratar a doença criptocócica em PVHA*. Geneva: WHO, 2022a.

PASMAN, L. The complicated relationship between coinfections and disease. *PLoS Pathogens*, 2012.

PATHAKUMARI, B. et al. Mortality burden of invasive fungal infections. *Frontiers in Microbiology*, 2020.

PERES EMIDIO, A. et al. Protective effects of *Staphylococcus aureus* infection in subsequent cryptococcosis. *Microbes and Infection*, 2023.

RAJASINGHAM, R. et al. Global burden of HIV-associated cryptococcal meningitis: 2020 update. *Lancet Infectious Diseases*, 2022.

SHORT, K. R. et al. Influenza virus and bacterial coinfection. *Nature Reviews Microbiology*, 2012.

SILVA, J. A. G.; DOURADO, I.; BRITO, A. M. B.; SILVA, C. A. L. Fatores associados à não adesão aos antirretrovirais em adultos com AIDS nos seis primeiros meses de terapia em Salvador, Bahia, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 6, p. 1188–1198, 2015.

SILVA, T. M. et al. Coinfection dynamics in HIV/AIDS. *Revista de Patologia Tropical*, 2025.

SKIPPER, C. et al. Cytomegalovirus viremia associated with increased mortality in cryptococcal meningitis in Sub-Saharan Africa. *Clinical Infectious Diseases*, v. 71, n. 3, p. 525–531, 2020.

SKIPPER, C. P. et al. Cytomegalovirus viremia as a risk factor for mortality in HIV-associated cryptococcal and tuberculous meningitis. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 122, p. 785-792, set. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Calculadora de taxa de filtração glomerular (TFG). Disponível em: <https://sbn.org.br/>.

STEMPINSKI, E. S. et al. Morphogenesis and host adaptation of *Cryptococcus*. *mBio*, 2023.

SURESH, C. S.; NINAN, M. M.; ZACHARIAH, A.; MICHAEL, J. S. Cryptococcosis with tuberculosis: overlooked coinfections. *Journal of Global Infectious Diseases*, v. 13, n. 3, p. 139-141, ago. 2021. doi: 10.4103/jgid.jgid_330_20.

THAMBUGALA, K. M. et al. Fungal diseases and climate change impact. *Mycological Research*, 2024.

TUGUME, L. et.al. Cryptococcal meningitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Nov 9;9(1):62.

WILLIAMSON, P. R. et al. Cryptococcus pathogenesis and clinical management. *Nature Reviews Neurology*, 2016.

YANG, C. et al. Immune modulation in cryptococcal CNS infection. *Frontiers in Immunology*, 2022.

ZARAGOZA, O. Basic principles of *Cryptococcus* biology and pathogenesis. *FEMS Yeast Research*, 2019.

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ensaio duplo-cego randomizado de reposicionamento de pioglitazona combinada com antifúngicos para tratamento de meningite criptocócica

Pesquisador: DANIEL DE ASSIS SANTOS

Área Temática: Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;

Versão: 2

CAAE: 17377019.0.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.694.501

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1333761.pdf de 22/08/2019) e do Projeto Detalhado.

INTRODUÇÃO

As falhas na terapia antimicrobiana ocorrem por fatores dependentes do patógeno e do hospedeiro. Quando o patógeno é considerado, a resistência aos antimicrobianos tem um fator importante no sucesso da antibioticoterapia. O combate a essa resistência pode ocorrer pelo desenvolvimento de novos medicamentos, porém, a produção de um novo medicamento é um processo dispendioso e demorado, podendo levar até 15 anos e nem sempre o efeito clínico e a toxicidade acontecem como o esperado. Nesse contexto, o reposicionamento de fármacos surge como uma alternativa promissora, tendo em vista que se baseia no uso de fármacos já estabelecidos no mercado farmacêutico, sendo excluídas as etapas de custeio, produção e aprovação do medicamento por agências reguladoras. Considerando a altíssima taxa de falhas terapêuticas no tratamento da criptococose (uma micose sistêmica causada pelo fungo *Cryptococcus*), que refletem também a alta mortalidade dessa doença mesmo quando a terapia

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.694.501

recomendada é instalada, torna-se imprescindível o avanço na terapia antifúngica. Trata-se de um fungo ambiental que alcança o hospedeiro por via inalatória e posteriormente alcança o sistema nervoso central, causando a neurocriptococose, que afeta mais de 220.000 pacientes por ano com mortalidade de cerca de 80%. A principal terapia anti-criptocócica atualmente adotada são os antifúngicos fluconazol e anfotericina B, contudo, o aumento de isolados de *Cryptococcus* resistentes à terapia e dificulta o tratamento, levando a falhas terapêuticas e recidivas, aumento do período de internação dos pacientes e consequentemente aumento de gastos hospitalares. Esses fatores exercem grande influência sobre a alta taxa de mortalidade da criptococose. Em estudos de reposicionamento de fármacos contra malária cerebral, foi verificado que o fármaco pioglitazona (PIO - um antidiabético), era capaz de melhorar o prognóstico dos pacientes por reduzir a inflamação no sistema nervoso central. Nessa premissa, o Laboratório de Micologia da UFMG realizou um estudo pré-clínico com a intenção de reposicionar a PIO para o tratamento da criptococose. Foi verificado que a PIO é capaz de prolongar a sobrevida, reduzir a morbidade e reduzir a carga fúngica pulmonar e cerebral quando combinada à anfotericina B para o tratamento de criptococose em modelo murino, sem alterar a glicemia dos animais. A combinação demonstrou ser segura. Com base nesses dados pré-clínicos e nos antecedentes da literatura, o objetivo deste projeto é avaliar a eficácia e a segurança da PIO, combinada ao tratamento antifúngico padrão, no controle da infecção por *Cryptococcus* em pacientes internados no Hospital Eduardo de Menezes, Belo HorizonteMG. O estudo será duplo-cego e randomizado, de fase 1/2, de forma que pacientes diagnosticados com criptococose pelo hospital serão tratados diariamente com a medicação padronizada já estabelecida pelo corpo clínico, acrescida de cloridrato de pioglitazona (15 OU 45 mg) ou de uma formulação placebo. Os pacientes ou seus responsáveis assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para inclusão na coorte e serão acompanhados diariamente pelo corpo clínico para a avaliação da morbidade. Como critérios de análise, será avaliada a contagem de células fúngicas em plasma e liquor, resposta inflamatória nesses líquidos biológicos e monitoramento clínico e laboratorial dos pacientes. Os dados serão analisados estatisticamente. Espera-se que os resultados possam contribuir de maneira relevante para o tratamento da criptococose, aumentando os índices de cura microbiológica, diminuindo sequelas e tempo de internação.

HIPÓTESE

A combinação de pioglitazona com o tratamento padrão da criptococose pode trazer benefícios ao paciente com criptococose e, consequentemente, a todo sistema público de saúde. Espera-se

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.694.501

aumentar o índice de cura, bem como diminuir o tempo para clearance do fungo, reduzindo consequentemente o tempo de permanência do paciente no hospital, redução de sequelas e aumentando a eficiência do sistema hospitalar no atendimento a esses pacientes.

METODOLOGIA

O Laboratório de Micologia da UFMG será responsável pelo desenho e cegamento do estudo, pela captação de recursos para viabilização financeira do projeto e pela realização dos testes laboratoriais de quantificação de carga fúngica e análise da resposta inflamatória. A equipe hospitalar prescreverá os medicamento/placebo de forma cega e randomizada, mantendo registros adequados para o rastreamento. Ao chegar ao Hospital Eduardo de Menezes (HEM), o paciente pode se enquadrar em duas situações distintas: i) já foi diagnosticado com meningite criptocócica ou ii) ainda não foi diagnosticado. No primeiro caso o paciente já poderá ser convidado a participar do estudo. No segundo caso, o paciente passa por exames para o diagnóstico com a realização dos testes laboratoriais com o liquor (LCR) e sangue. Além disso, o laboratório de análises clínicas do hospital realizará os exames de rotina do paciente [glicemia, hemograma, dosagem de proteína C reativa, exames para verificação de função hepática (como bilirrubina, fosfatase alcalina, aminotransferases, albumina e tempo de protrombina), testes para verificação de função renal (como creatinina e uréia) e urinálise]. Além disso, será efetuado o teste de dosagem de beta-HCG para pacientes do sexo feminino (visto que pacientes grávidas serão excluídas do estudo). Será também realizado eletrocardiograma e ecocardiograma. Após a confirmação do diagnóstico, o clínico procurará o paciente e familiares/acompanhantes para apresentar o estudo, de forma a deixar claro que o paciente receberá, independente de participar do estudo, o tratamento padronizado pelo hospital para o combate à infecção e, caso aceite participar do estudo, haverá uma medicação adicional (PIO ou placebo). Caso aceite, o paciente ou responsável, assinará o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Para todos os pacientes que aceitarem participar do estudo, a equipe hospitalar manterá registrado o código do medicamento/placebo prescrito para o paciente.

Os pacientes que aceitarem participar do estudo receberão a terapia preconizada descrita acima (conforme o agente causador e se é HIV positivo) e serão divididos em três grupos que receberão PIO ou placebo durante o período de indução da terapia anticriptocócica:

1) um grupo será tratado diariamente com um comprimido de 45 mg de cloridrato de pioglitazona combinado com a terapia padrão da criptococose;

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.694.501

2) outro grupo será tratado com um comprimido diário de 15 mg de cloridrato de pioglitazona combinado com a terapia padrão da criptococose;

3) o outro grupo receberá um comprimido placebo (composto de lactose, amido e estearato de magnésio, de aparência idêntica ao cloridrato de pioglitazona), também associado à terapia padrão da criptococose, durante a fase de indução.

O tempo para a realização de nova coleta de líquor e sangue será após 3 e 10 dias após o início do tratamento. Entretanto, caso haja necessidade, nova coleta de material clínico pode ser realizada a qualquer momento para a realização dos exames microbiológicos. O critério de cura a ser utilizado para a alta do paciente é a negatização da cultura do líquor. As análises estatísticas serão realizadas utilizando GraphPad Prism, versão 6.00, for Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA) com resultado de $P < 0,05$ considerado como estatisticamente significativo. A avaliação da sobrevida dos pacientes será realizada pela construção da curva de Kaplan-Meier e os grupos tratados e placebo serão comparados entre si. Os parâmetros "carga fúngica líquórica" e "mediadores inflamatórios" serão comparados para o mesmo paciente nos diferentes tempos e também entre pacientes dos diferentes grupos (médias \pm DP) considerando o mesmo tempo de análise. O teste a ser utilizado será análise de variância (Kruskal-Wallis) com pós-teste de Dunns.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nesse estudo 63 pacientes (maiores de 18 anos), a serem divididos em três grupos de 21, com diagnóstico clínico e laboratorial confirmados de neurocriptococose no HEM, entre 2019-2021. Todos os pacientes receberão a terapia da criptococose segundo o protocolo da FHEMIG e terão o placebo ou pioglitazona adicionados ao tratamento caso aceitem participar do estudo.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Nos casos em que o paciente optar por não participar da pesquisa, o acompanhamento médico não será comprometido. Além disso, não serão incluídos pacientes menores de 18 anos, pacientes portadores de diabetes mellitus e pacientes grávidas. Serão excluídos do estudo pacientes com insuficiência renal, que estejam em diálise, pacientes com insuficiência hepática ativa ou TGP aumentada (maior do que 5 vezes o limite da normalidade), pacientes com histórico de tumores de bexiga, pacientes recidivados com tratamento antifúngico prévio e pacientes inconscientes (incapacitados de deglutição do comprimido). Pacientes com hipoglicemia, Insuficiência Cardíaca Congestiva de quaisquer níveis e pacientes com déficit segmentar, fração de ejeção menor que

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.694.501

40%, fibrilação atrial e miocardiopatia dilatada também serão excluídos do estudo. Hipersensibilidade à pioglitazona também representará um critério de exclusão do paciente.

Em todos os casos em que for verificado efeito adverso grave (seja cardíaco, hepático ou renal, evidenciados pelos exames clínicos e laboratoriais e mencionados no parágrafo anterior) ou hipersensibilidade à pioglitazona, o paciente será descontinuado e o tratamento com pioglitazona será suspenso. Nesse caso, o paciente será monitorado clínica e laboratorialmente e serão tomadas as medidas adequadas para o efeito adverso detectado. Essas reações adversas serão diagnosticadas e acompanhadas pelo corpo clínico, que registrará a ocorrência do efeito. A notificação do evento adverso será realizada pela equipe da UFMG.

Os efeitos adversos serão classificados de acordo com a escala de toxicidade da AIDS do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID), versão 2017, para avaliar eventos adversos em todos os participantes (U.S. Department of Health and Human Services, 2017). Devido a uma incidência esperada de 80% de eventos adversos de Grau 3-4 com anfotericina B desoxicolado, serão considerados eventos adversos de Grau 4-5 (Rhein et al., 2016).

Considerando que i) a meia-vida de eliminação plasmática média da pioglitazona inalterada no ser humano é de cerca de 6 horas e para o total de metabólitos ativos, cerca de 16 horas (mesmo em pacientes com insuficiência renal) e ii) que após sete meias-vidas há eliminação de praticamente todo o fármaco; a pioglitazona será totalmente eliminada após 4,7 dias. Nesse contexto, os eventos adversos relacionados a este protocolo de pesquisa serão considerados até cinco dias. Os pacientes acometidos por eventos adversos, durante o período aqui considerado, serão readmitidos no HEM (seja no ambulatório ou no CTI, caso este seja necessário). Os participantes do estudo, após a alta hospitalar, serão aconselhados a comunicar os responsáveis pelo estudo sobre os casos de eventos adversos.

Considerando que se trata de uma população com alta probabilidade da ocorrência de imunossupressão (pacientes HIV positivos), a ocorrência de co-infecções será considerada no presente estudo. A instalação da terapia antirretroviral (TARV) seguirá as normas do Ministério da Saúde, que estão contempladas no documento sobre a conduta dos pacientes com criptococose no HEM, que recomenda que, para evitar o aparecimento da síndrome de reconstituição imune, o início de TARV deve ser adiado, preferencialmente até o fim da fase consolidação (10 semanas). A presença de coinfeções bacterianas é tratada, em grande parte das vezes, com azitromicina e/ou sulfametoxazol-trimetoprim, independente da terapia anticriptocócica. Será documentado o uso de TARV ou outros antivirais, bem como de antibacterianos, concomitantes ao tratamento objeto deste projeto e os pacientes serão monitorados conforme supramencionado (exames para

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.694.501

avaliação de função hepática, renal e cardíaca) e os efeitos adversos serão classificados e notificados. Esta também será a conduta a ser seguida para anti-inflamatórios, corticosteróides e anticonvulsivantes. O paciente será descontinuado caso haja efeitos adversos graves.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a eficácia, tolerabilidade e riscos da associação de pioglitazona ao tratamento já preconizado da meningite criptocócica em pacientes acometidos pela doença no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, MG.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a capacidade do medicamento pioglitazona em potencializar a eficácia da terapia padrão da meningite criptocócica em pacientes diagnosticados com a doença no Hospital Eduardo de Menezes entre 2019 e 2021. Esse objetivo será alcançado pela avaliação de: Taxa de mortalidade; Quantificação da carga fúngica líquorica e negatização de cultura do líquor; Avaliação de sinais e sintomas associados à meningite criptocócica; Perfil dos mediadores inflamatórios IL-10, IL-6, IFN- γ e CXCL1 no líquor e plasma.
- Promover a avaliação da tolerabilidade e riscos apresentados pela combinação de pioglitazona com anfotericina B e fluconazol. Esse objetivo será alcançado pela observação de: Resposta clínica dos pacientes ao tratamento, com especial atenção aos efeitos adversos dos mesmos; Observação de alterações em exames laboratoriais para estudos de função hepática, cardíaca e renal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Efeitos colaterais decorrentes do uso da PIO ocorrem em menos de 5% dos pacientes em uso contínuo do fármaco (Araújo et al., 2000). A probabilidade de ocorrência dos efeitos é menor quando o medicamento é usado por curtos períodos, como é o caso dessa proposta, que prevê o uso de PIO durante a fase de indução da terapia anticriptocócica. Os principais efeitos são edema, aumento de peso corporal, redução dos níveis de hemoglobina e hematócrito, aumento de creatina quinase, edema macular e fraturas ósseas em mulheres. Todos os pacientes, durante o uso da PIO ou placebo, estarão internados no HEM e terão toda a assistência do corpo assistencial, de forma que eletrocardiograma e exames laboratoriais [como hemograma, dosagem de proteína C reativa, exames para verificação de função hepática (como bilirrubina, fosfatase alcalina, aminotransferases, albumina e tempo de protrombina) e testes para verificação de função renal (como creatinina e uréia)] e intervenções terapêuticas serão realizados sempre que se fizerem

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.694.501

necessários.

Durante as coletas de sangue, algumas pessoas podem sentir fraqueza e tonteira devido à picada. Também podem surgir hematomas e dor no local da picada. Entretanto, esses efeitos são passageiros e não são graves. A coleta será acompanhada por um médico que poderá atender os voluntários no caso de alguma eventualidade, além de esclarecer qualquer dúvida.

Considerando que os pacientes do presente estudo serão aqueles internados e portadores de meningite criptocócica, os mesmos já apresentarão, pelo menos em parte, os sinais da referida condição: rebaixamento do nível de consciência, paralisia de nervos cranianos, irritabilidade, taquicardia, taquipneia, cefaleia, náusea, vômitos e febre, dentre outros. Assim, é preciso levar em consideração estes sinais/sintomas para avaliação conjunta do efeito benéfico do tratamento bem como de sua toxicidade. Os principais efeitos decorrentes do uso da pioglitazona são edema, aumento de peso corporal, redução dos níveis de hemoglobina e hematócrito, aumento de creatina quinase, edema macular e fraturas ósseas em mulheres. Estes efeitos ocorrem em menos de 5% dos pacientes em uso contínuo do fármaco.

Para avaliação da tolerabilidade, serão considerados principalmente os efeitos colaterais decorrentes do uso da pioglitazona. O aumento de peso corporal não será aqui considerado, pois a pioglitazona será adicionada ao tratamento apenas durante a fase de indução e o mesmo ocorre em períodos prolongados de utilização do fármaco. A ocorrência de edema será avaliada por observação clínica por meio da palpação. Esta será realizada pela compressão digital das regiões pré-tibial, maleolares e sacral. Nas regiões onde não há plano ósseo subjacente a pesquisa será feita pinçando-se o tecido subcutâneo com o indicador e o polegar. Quando há edema, aparece uma depressão característica (cacifo, Godet ou fóvea). A intensidade do edema é de acordo com a profundidade do cacifo (+/4+, ++/4+, +++/4+, ++++/4+). O edema ++++ será considerado como critério para interrupção do uso de pioglitazona.

Exames laboratoriais serão realizados para avaliação dos níveis de hemoglobina e hematócrito, além da atividade de creatina quinase. Todos os resultados de exames laboratoriais realizados durante o tratamento serão comparados com aqueles realizados no ato de admissão do paciente, que já pode possuir alteração nos referidos parâmetros. Ressalta-se novamente que a alteração destes exames laboratoriais por parte da pioglitazona ocorre quando há uso prolongado da mesma. Valores de hematócrito menores que 35% para mulheres e menores que 40% para homens, bem como níveis de hemoglobina inferiores a 11 g/dL serão considerados como alerta para verificação da interrupção do uso da pioglitazona caso estes níveis não tenham sido detectados no ato da admissão. Valores de creatina quinase maiores que 200 U/L também serão considerados

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.694.501

como alerta para avaliação da necessidade de interrupção do uso de pioglitazona.

BENEFÍCIOS

Como benefícios, os pacientes poderão ter melhora clínica e microbiológica mais rápida, redução do tempo de internação, menor probabilidade da ocorrência e menor gravidade de efeitos colaterais decorrentes do uso da anfotericina B.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de escalonamento de doses de pioglitazona combinada ao tratamento padronizado da criptococose, de forma a avaliar tanto a eficácia quanto a segurança da terapia combinada. Trata-se da aplicação de medicamentos já aprovados para uso clínico em uma condição patológica diferente daquela prevista durante a liberação do medicamento. Por isso, o estudo irá avaliar tanto a eficácia prevista nos estudos de fase 2, quanto à tolerabilidade e riscos associados ao novo uso.

Com base nesses dados pré-clínicos e nos antecedentes da literatura, o objetivo deste projeto é avaliar a eficácia e a segurança da PIO, combinada ao tratamento antifúngico padrão, no controle da infecção por *Cryptococcus* em pacientes internados no Hospital Eduardo de Menezes, Belo Horizonte - MG. O estudo será duplo-cego e randomizado, de fase 1/2, de forma que pacientes diagnosticados com criptococose pelo hospital serão tratados diariamente com a medicação padronizada já estabelecida pelo corpo clínico, acrescida de cloridrato de pioglitazona (15 OU 45 mg) ou de uma formulação placebo.

Os pacientes diagnosticados com meningite criptocócica no Hospital Eduardo de Menezes que aceitarem participar do estudo receberão a terapia preconizada para a criptococose e serão divididos em três grupos que receberão PIO ou placebo durante o período de indução da terapia anticriptocócica:

- 1) um grupo será tratado diariamente com um comprimido de 45 mg de cloridrato de pioglitazona combinado com a terapia padrão da criptococose;
- 2) outro grupo será tratado com um comprimido diário de 15 mg de cloridrato de pioglitazona combinado com a terapia padrão da criptococose;
- 3) o outro grupo receberá um comprimido placebo, também associado à terapia padrão da criptococose, durante a fase de indução.

As doses de pioglitazona a serem utilizadas correspondem à menor e à maior dose comercializadas do fármaco, sendo esta a dose utilizada nos nossos estudos pré-clínicos e em estudos prévios de reposicionamento de PIO para malária. O ensaio terá o formato duplo-cego randomizado. O critério de cura a ser utilizado para a alta do paciente é a negatificação da cultura

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.694.501

do líquor (esta é verificada pelo exame de líquor obtida a partir de uma nova punção lombar, seguida de exames microbiológicos a serem realizados no Laboratório de Análises Clínicas do HEM: cultivo em ágar Sabouraud e exame da tinta nanquim para observação do fungo). Se a cultura se mantiver positiva mesmo após a fase de indução, a pioglitazona será retirada da terapia, o paciente continuará internado e receberá atendimento clínico e o tratamento padrão da criptococose será continuado até a negatificação da cultura do líquor. O tempo para a realização de nova coleta de líquor e sangue será após 3 e 10 dias após o início do tratamento. Entretanto, caso haja necessidade, nova coleta de material clínico pode ser realizada a qualquer momento para a realização dos exames microbiológicos e quaisquer outros [hemograma, dosagem de proteína C reativa, exames para verificação de função hepática (como bilirrubina, fosfatase alcalina, aminotransferases, albumina e tempo de protrombina) e testes para verificação de função renal (como creatinina e uréia), beta -HCG] e urinálise, além da realização de eletrocardiograma para avaliar a melhora ou piora do quadro clínico. Parte do material biológico dos pacientes que aceitarem participar do estudo (líquor e sangue) será transportada em caixas apropriadas o Laboratório de Micologia da UFMG para determinação da carga fúngica no líquor e sangue e para avaliação da resposta inflamatória. Ao final, será avaliado o efeito da pioglitazona adicionada ao tratamento padrão da criptococose influencia a sobrevida, a morbidade, a carga fúngica no líquor e sangue e a resposta inflamatória.

Previsão do número de participantes de pesquisa a serem incluídos no Brasil: 63.

Data do Primeiro Recrutamento: 03/02/2020.

Os prontuários serão consultados para a obtenção de informações acerca da progressão clínica dos pacientes, resultados de exames laboratoriais e ocorrência de eventos adversos à terapia.

GRUPOS

Pioglitazona 15 mg: 21 participantes - Adição de pioglitazona 15 mg à terapia padrão da criptococose durante a fase de indução do tratamento

Pioglitazona 45 mg: 21 participantes - Adição de pioglitazona 45 mg/dia à terapia padrão da criptococose durante a fase de indução do tratamento

Placebo: 21 - Adição de placebo à terapia padrão da criptococose durante a fase de indução do tratamento

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.694.501

Biorrepositório: Será criado um biorrepositório contendo o material clínico e os isolados fúngicos obtidos durante a quantificação de *Cryptococcus* no líquido e sangue dos pacientes no Laboratório de Micologia da UFMG.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos nos documentos do protocolo de pesquisa.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1333761.pdf	22/08/2019 18:22:04		Aceito
Outros	manuscriptpio.pdf	04/07/2019 14:12:20	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetopiopacientes.pdf	03/07/2019 15:58:51	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	parecerfhemig.pdf	03/07/2019 15:58:05	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Parecer Anterior	parecerconep.pdf	03/07/2019 15:57:35	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	minutaconvenio.pdf	03/07/2019 15:57:23	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	atareuniao.pdf	03/07/2019 15:56:28	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	24/05/2019 14:24:59	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040

UF: DF **Município:** BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.694.501

Outros	termoBPC.pdf	24/05/2019 09:18:56	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	protocolo_cripto_fhemig.pdf	22/04/2019 15:12:10	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	parecer_camaradepo.pdf	22/04/2019 15:11:37	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	parecer_ary.pdf	22/04/2019 15:11:27	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	22/04/2019 15:10:31	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	22/04/2019 15:10:14	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_medicos_responsaveis_2019.pdf	22/04/2019 15:07:18	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	termo_vedacao.pdf	22/04/2019 15:06:46	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	segurocobertura.pdf	22/04/2019 15:06:21	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	seguro.pdf	22/04/2019 15:06:05	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	22/04/2019 15:05:48	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Declaração do Patrocinador	cnpq.pdf	22/04/2019 15:05:33	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	justificativa_nao_assinatura_hem.pdf	22/04/2019 15:05:13	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorrepositorio.pdf	22/04/2019 15:05:01	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartaicb.pdf	22/04/2019 15:04:46	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.694.501

BRASILIA, 11 de Novembro de 2019

Assinado por:

**Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))**

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP - HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES/ HEM/ FHEMIG

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A importância de um Serviço Qualificado de Micologia em um Hospital de Referência em doenças infectocontagiosas e dermatologia sanitária: publicação de casos clínicos.

Pesquisador: DANIEL DE ASSIS SANTOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 00883118.0.3001.5124

Instituição Proponente: FUNDACAO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLOGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.969.027

Apresentação do Projeto:

Título da Pesquisa: A importância de um Serviço Qualificado de Micologia em um Hospital de Referência em doenças infectocontagiosas e dermatologia sanitária: publicação de casos clínicos.

Pesquisador Responsável: DANIEL DE ASSIS SANTOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 00883118.0.3001.5124

Submetido em: 20/02/2023

Objetivo da Pesquisa:

>Objetivo projeto primário

O objetivo primário deste trabalho foi comparar o indicador epidemiologia das micoses sistêmicas e subcutâneas antes e após a reestruturação do laboratório de Doenças Tropicais do HEM. Além disso, vêm sendo estudado séries de casos clínicos ou relato de casos de pacientes que tiveram o diagnóstico de micoses sistêmicas e subcutâneas no laboratório de Doenças Tropicais do HEM no período de 2014 a 2030 ao descrever sobre o quadro clínico, a metodologia diagnóstica, os esquemas terapêuticos, os aspectos demográficos e o desfecho final dos pacientes em questão.

>Objetivo primeira emenda

A partir dos isolados fúngicos obtidos no diagnóstico de micoses sistêmicas e subcutâneas dos

Endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213

Bairro: Bonsucesso **CEP:** 30.622-020

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3328-5084 **Fax:** (31)3328-5006 **E-mail:** hem.cep@fhemig.mg.gov.br

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 5.969.027

pacientes do HEM, vêm sendo realizados exames complementares: como análise molecular e filogenética, a concentração inibitória mínima – MIC para os antifúngicos: anfotericina B, fluconazol e itraconazol e avaliar a capacidade de transmigração pela barreira hematocefálica in vitro, no Laboratório de Micologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Com amostras obtidas no período de 2019 a 2030.

>Objetivo da segunda emenda

Continuidade dos estudos, aprovados nas versões anteriores deste projeto, nos pacientes do HEM que estarão internados no HJK, durante a pandemia do novo coronavírus. Análise mais abrangente das micoses sistêmicas, ao considerar um número maior de pacientes com perfil imunológico distinto: imunocompetentes e imunossuprimidos. Além disso, subsidiar estudos com diferentes tecnologias diagnósticas e terapêuticas que propiciarão o desenvolvimento de técnicas aprimoradas e inovadoras para o diagnóstico rápido e acurado das micoses sistêmicas no futuro.

>Objetivo da emenda atual

Incluir pacientes menores de 18 anos com micoses sistêmicas ou subcutâneas atendidos no HEM.

Aplicar questionário para obtenção de dados clínico-epidemiológicos padronizados.

Estudar a resposta inflamatória das micoses em humanos.

Estudar as coinfeções fúngicas em humanos.

Associar dados clínicos aos experimentais com o intuito de obter evidências científicas que possam colaborar com a assistência ao paciente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Destaca-se como principal benefício à obtenção de dados epidemiológicos dos principais fungos causadores de micoses sistêmicas e subcutâneas no HEM e o conhecimento da incidência dessas micoses no Estado de Minas Gerais possibilitando a identificação de possíveis microepidemias.

Além disso, as análises realizadas pela UFMG irão permitir identificar o agente etiológico em nível de espécie, quantificar sua sensibilidade aos antifúngicos, estudar sua característica de invasibilidade no SNC, estudar a resposta inflamatória das infecções fúngicas em humanos e estudar a interação fungo-hospedeiro.

Os autores descrevem os potenciais riscos decorrentes da coleta de amostra de sangue. Esclarecem que não haverá gastos por parte dos participantes e que, se houver desistência dos mesmos, não haverá prejuízo na assistência.

A linguagem utilizada encontra-se clara, foram utilizadas figuras e a linguagem acessível para os participantes.

Endereço: Av. Dr. Cristiano Rezende, 2213
Bairro: Bonsucesso **CEP:** 30.622-020
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3328-5084 **Fax:** (31)3328-5006 **E-mail:** hem.cep@fhemig.mg.gov.br

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 5.969.027

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa já foi aprovado pelo CEP-HEM. Os pesquisadores colocam agora uma emenda que visa incluir menores de 18 anos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE dos responsáveis de pacientes menores de 18 anos encontra-se adequado.

). No caso da participação de menores ou incapazes, além do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para os responsáveis, também será aplicado o termo de o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) para os menores de 18 anos ou incapazes. Caso o paciente não queira participar da pesquisa, o acompanhamento médico não será comprometido.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Micoses_Emenda_4.docx	11/12/2022 20:48:26	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento.docx	11/12/2022 20:32:29	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEhem_4_Sadios.docx	11/12/2022 20:28:17	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEhem4.docx	11/12/2022 20:24:19	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	POP_TRANSPORTE_AMOSTRApes.doc	19/06/2020 10:45:55	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	contrato_hjk.pdf	19/06/2020 10:42:23	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	conep_termo_vedacao3.pdf	19/06/2020 10:40:33	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	Termodeconstituicao.pdf	19/06/2020 10:38:31	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito

Endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213

Bairro: Bonsucesso

CEP: 30.622-020

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3328-5084

Fax: (31)3328-5006

E-mail: hem.cep@fhemig.mg.gov.br

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 5.969.027

Outros	justificativa.pdf	13/12/2019 16:06:50	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Parecer Anterior	parecerhem.pdf	03/12/2019 18:31:52	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Parecer Anterior	parecerfhemig.pdf	03/12/2019 18:31:41	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorepositorio.pdf	03/12/2019 18:23:56	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	Parecertecnicofhemig.pdf	21/02/2019 14:58:16	VANESSA CAROLINE RANDI	Aceito
Outros	TCUD_hem_justificativa_nao_assinado. pdf	02/01/2019 22:47:32	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	TCUD_hem.pdf	02/01/2019 22:46:23	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	TCUD.pdf	13/12/2018 09:10:42	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	respostaCOEP13122018.pdf	13/12/2018 09:04:57	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	susana.pdf	04/10/2018 16:25:55	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 28 de Março de 2023

Assinado por:
JADER BERNARDO CAMPOMIZZI
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Dr. Cristiano Rezende, 2213
Bairro: Bonsucesso CEP: 30.622-020
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3328-5084 Fax: (31)3328-5006 E-mail: hem.cep@fhemig.mg.gov.br

ANEXO C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: A importância de um Serviço Qualificado de Micologia em um Hospital de Referência em doenças infectocontagiosas e dermatologia sanitária: publicação de casos clínicos.

Pesquisador: DANIEL DE ASSIS SANTOS

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 00883118.0.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.903.989

Apresentação do Projeto:

Esta emenda ao projeto de pesquisa visa inclusão de novos objetivos sequenciais aos anteriormente aprovados, incluir também participantes menores de 18 anos, realizar pequenos ajustes na metodologia, revisar riscos e benefícios e incluir modificações nos TCLE e incluir TALE.

Objetivo da Pesquisa:

1.1 Objetivo projeto primário

O objetivo primário deste trabalho foi comparar o indicador epidemiologia das micoses sistêmicas e subcutâneas antes e após a reestruturação do laboratório de Doenças Tropicais do HEM. Além disso, vêm sendo estudado séries de casos clínicos ou relato de casos de pacientes que tiveram o diagnóstico de micoses sistêmicas e subcutâneas no laboratório de Doenças Tropicais do HEM no período de 2014 a 2030 ao descrever sobre o quadro clínico, a metodologia diagnóstica, os esquemas terapêuticos, os aspectos demográficos e o desfecho final dos pacientes em questão.

1.2 Objetivo primeira emenda

A partir dos isolados fúngicos obtidos no diagnóstico de micoses sistêmicas e subcutâneas dos pacientes do HEM, vêm sendo realizados exames complementares: como análise molecular e filogenética, a concentração inibitória mínima – MIC para os antifúngicos: anfotericina B, fluconazol e itraconazol e avaliar a capacidade de transmigração pela barreira hematocefálica in vitro, no Laboratório de Micologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2006 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.903.989

de Minas Gerais (UFMG). Com amostras obtidas no período de 2019 a 2030.

1.3 Objetivo da segunda emenda

Continuidade dos estudos, aprovados nas versões anteriores deste projeto, nos pacientes do HEM que estarão internados no HJK, durante a pandemia do novo coronavírus. Análise mais abrangente das micoses sistêmicas, ao considerar um número maior de pacientes com perfil imunológico distinto: imunocompetentes e imunossuprimidos. Além disso, subsidiar estudos com diferentes tecnologias diagnósticas e terapêuticas que propiciarão o desenvolvimento de técnicas aprimoradas e inovadoras para o diagnóstico rápido e acurado das micoses sistêmicas no futuro.

1.4 Objetivo da emenda atual

Incluir pacientes menores de 18 anos com micoses sistêmicas ou subcutâneas atendidos no HEM.

Aplicar questionário para obtenção de dados clínico-epidemiológicos padronizados.

Estudar a resposta inflamatória das micoses em humanos.

Estudar as coinfeções fúngicas em humanos.

Associar dados clínicos aos experimentais com o intuito de obter evidências científicas que possam colaborar com a assistência ao paciente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios foram atualizados de acordo com as modificações realizadas no projeto anteriormente aprovado. À avaliação dos riscos, percebo que o pesquisador responsável se atentou para a ampliação dos riscos e benefícios, os quais foram mais bem explicitados e explicados nos TCLE e no TALE. No corpo do texto do projeto a análise de riscos e benefícios ficou da seguinte forma:

"4.14 Análise dos riscos: Os riscos da pesquisa serão mínimos uma vez que não acarretará nenhuma alteração na conduta clínica do paciente. Os isolados fúngicos utilizados neste projeto serão repiques dos fungos identificados no diagnóstico laboratorial dos pacientes no laboratório de micologia. Para a obtenção de amostras clínicas biológicas, primeiramente, será verificada a disponibilidade de amostras utilizadas para a assistência hospitalar para o seu aproveitamento. Caso o paciente não possua amostra (sangue) para ser aproveitada, a coleta será realizada por profissional capacitado e de acordo com o Manual de Boas Práticas de Laboratório Clínico. Os dados clínicos serão obtidos por meio de consultas a prontuários, registros laboratoriais de pacientes e aplicação de questionário (Anexo 5). O pesquisador responsável pelo projeto, bem como toda a equipe de pesquisadores se comprometem a resguardar a confidencialidade, sigilo, privacidade, proteção de imagem e a não estigmatização dos pacientes, garantindo a não

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.903.989

utilização das informações em prejuízo das pessoas inclusive em termos de auto-estima de prestígio econômico ou financeiro. Nenhum paciente será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Todo o projeto será desenvolvido segundo as normas e leis que regem a pesquisa com seres humanos. 4.15 Análise dos benefícios: Destaca-se como principal benefício a obtenção de dados epidemiológicos dos principais fungos causadores de micoses sistêmicas e subcutâneas no HEM e o conhecimento da incidência dessas micoses no Estado de Minas Gerais possibilitando a identificação de possíveis microepidemias. Além disso, as análises realizadas pela UFMG irão permitir identificar o agente etiológico em nível de espécie, quantificar sua sensibilidade aos antifúngicos, estudar sua característica de invasibilidade no SNC, estudar a resposta inflamatória das infecções fúngicas em humanos e estudar a interação fungo-hospedeiro.”

Nos TCLE ficou da seguinte forma:

“PERMISSÃO PARA CONSULTA DE DADOS: Caso você aceite o convite para participar da pesquisa, você autorizará a consulta e utilização de dados do seu prontuário médico. Todas as informações, incluindo dados clínicos e de exames complementares coletados do prontuário e gerados por este estudo, serão tratadas de modo confidencial e sigiloso. PERMISSÃO PARA USO DE FOTOGRAFIAS: Caso você tenha alguma lesão em pele relacionada a sua micose, solicitaremos o uso de sua imagem em materiais científicos. Todas as imagens serão tratadas de modo confidencial e respeitoso. PERMISSÃO PARA OBTENÇÃO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS: Utilizaremos sobras do isolado fúngico responsável por seu diagnóstico micológico e sobras de amostras clínicas para pesquisas analíticas complementares. Caso não tenha amostra clínica disponível para aproveitamento, o Senhor(a), poderá colaborar autorizando a coleta da amostra clínica para o presente estudo. Caso você concorde em participar, com essa amostra adicional, coletaremos no máximo duas colheres de sopa (20 mL) de sangue. QUESTIONÁRIO: Caso você aceite, faremos algumas perguntas para complementar os dados obtidos nos prontuários médicos. Estas perguntas serão relacionadas a doenças e tratamentos de doenças pré-existentes, uso de antifúngicos, adesão do tratamento, reações adversas, uso de álcool, cigarro, profissão e contato com animais. RISCOS EM POTENCIAL: A coleta de sangue pode causar dor e manchas arroxeadas no local da punção. Para minimizar esses riscos, todos os procedimentos serão feitos com material descartável, após assepsia adequada, por equipe treinada do hospital. Ressalta-se que as complicações citadas não são frequentes, mas caso ocorram, há uma equipe médica disponível para atendê-lo. Outros riscos potenciais, como perda do sigilo e da confidencialidade da pesquisa

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.903.989

são pequenos, pois serão utilizadas medidas de codificação das amostras. E fotos sem a identificação por nome. Somente os pesquisadores têm acesso irrestrito à identificação dos participantes. Se por algum motivo sentir desconfortável em responder o questionário, você terá a opção de NÃO RESPONDER. Por fim, seguiremos os termos da resolução 466/12. **BENEFÍCIOS:** Sua participação neste estudo poderá contribuir para aumentar o nosso entendimento sobre esta doença e fornecer conhecimentos que possam melhorar o diagnóstico e tratamento desta micose. **RECUSA E DESISTÊNCIA:** As amostras obtidas serão armazenadas, por até 10 anos, em Biorrepositório na UFMG (instalação de armazenamento nos laboratórios do estudo) (Resolução nº441/2011), podendo ser utilizadas em estudos futuros, desde que estes projetos sejam aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa, e você assine um novo termo de consentimento desta nova pesquisa. A qualquer momento as suas amostras e fotografias podem ser destruídas, se for da sua vontade, basta que nos comunique sua desistência. **AUTORIZAÇÃO:** A autorização para o estudo pode se dar por escrito, gravação de conversa telefônica ou mensagens de texto e de voz. Não aceite participar deste estudo caso você não tenha entendido completamente os procedimentos e riscos deste, ou caso não esteja completamente satisfeito com as explicações dadas a você. Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa. **LIBERDADE DE CONSENTIMENTO:** Concordo voluntariamente em participar do estudo acima proposto. Li este formulário, ou foi lido para mim, e aceito os riscos, os regulamentos e as normas estabelecidas. Conhecendo essas condições e tendo tido a oportunidade de formular perguntas, que me foram respondidas satisfatoriamente, consinto em participar.”

No TALE ficou da seguinte forma:

“Este documento é sobre uma pesquisa que vai estudar sua micose. Você está sendo convidado a participar desta pesquisa para que a gente possa conhecer e aprender mais sobre a micose em crianças e adolescentes. Nós queremos que você entenda como será a pesquisa. Você deve ler este documento e, se tiver dúvidas, você precisa perguntar tudo que não entender. Se você concordar livremente em participar, assine na última página. Se não quiser ou não puder participar, não tem problema, é só não assinar este documento. **PARA QUE ESTAMOS FAZENDO ESTA PESQUISA?** É para saber qual o nome completo da micose que você tem, seu tratamento e como seu corpo reage a micose e ao tratamento. Mas antes, é importante saber: **O QUE É MICOSE?** É uma doença causada por um fungo que ataca o corpo (pele, pulmões) das pessoas. Quando ocorre na pele, pode causar lesões. Ler e entender este documento e perguntar sobre tudo que você não entender para

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.903.989

esclarecer todas as suas dúvidas. Se você concordar em participar, deverá assinar este termo, lembrando que sua assinatura significa que você entendeu sobre a pesquisa e quer participar dela. Se você não quiser participar não tem problema nenhum e ninguém ficará triste com você. O QUE EU PRECISO FAZER DURANTE ESTA PESQUISA? 1) Responder algumas perguntas sobre como você vive, sobre a sua saúde, o que você brinca, se tem animal de estimação, se machucou no local da lesão. 2) Tirar um pouquinho de sangue. Este sangue será levado para testes de laboratório para ver como o seu corpo luta contra o fungo. Você só precisará colher o sangue uma vez para participar da pesquisa. Veja abaixo a Aninha tirando sangue. SE EU PARTICIPAR PODE ACONTECER ALGUMA COISA RUIM COMIGO? Ao fazer o exame de sangue você pode sentir dor ou ficar uma manchinha roxa (hematoma) no local da picadinha da agulha para pegar a veia. A quantidade de sangue é muito pequena, mas algumas pessoas podem sentir um pouco de tonteira após ou durante a coleta. Recomendamos que você não coçe ou esfregue o local em que o sangue foi colhido para não ficar roxo. Mas se você sentir alguma coisa desconfortável, você poderá procurar esta unidade de saúde ou o pesquisador responsável para receber informações para aliviar o seu desconforto. E PODE ACONTECER ALGUMA COISA BOA? Ao participar desta pesquisa, você está ajudando a entender melhor sobre esta micose. EU VOU GASTAR ALGUM DINHEIRO PARTICIPANDO DESTA PESQUISA? Todos os procedimentos vão ser feitos de graça, mas também você não receberá nenhum dinheiro pela sua participação e a sua participação não causará gastos para você, pois você está sendo chamado para a pesquisa durante a sua consulta de rotina. Conforme a Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde (CNS/MS) você tem direito a receber cobertura material para reparação de eventual dano decorrente desta pesquisa. Uma parte do sangue coletado será guardado no Laboratório Micologia UFMG, sob responsabilidade do Dr. Daniel de Assis Santos, que é o responsável pelo projeto e pesquisador responsável pelo laboratório de Micologia. A decisão de nos autorizar a armazenar o sangue/fungo para pesquisas futuras é voluntária. Se você decidir não armazenar, nós destruiremos suas amostras ao final do estudo. A qualquer momento você poderá entrar em contato com os pesquisadores e pedir que seu sangue/fungo não seja usado para pesquisa; neste caso, todas as suas amostras identificáveis, que forem encontradas em nosso laboratório serão destruídas. O motivo para que esse material seja armazenado é que os a pesquisa será feita aos pouquinhos e não tudo de uma vez. Marque abaixo as opções para armazenamento ou não das suas amostras para utilização em pesquisas futuras do Laboratório de Micologia. Aceito participar da pesquisa e armazenar as minhas amostras (sangue/fungo) para serem utilizadas em nas pesquisas do Laboratório de Micologia. () Sim () Não

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.903.989

Participação: Minha participação neste estudo é inteiramente voluntária, e eu sou livre para me recusar a participar no estudo, ou me retirar em qualquer fase da pesquisa. Assinar este documento significa que você leu as informações deste termo de consentimento, datou e recebeu uma via de igual teor a do pesquisador.

Nome do participante: _____ Data: _____

Assinatura do participante: _____

Nome do responsável: _____ Data: _____

Assinatura do responsável: _____

Nome do pesquisador responsável: _____ Data: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As modificações são pertinentes, respeitam os pressupostos éticos e o projeto foi cuidadosamente revisado para os detalhes necessários quando se propõe inclusão de novos objetivos, novos procedimentos, ampliação da amostragem. Para tanto, fizeram os ajustes necessários:

- 1) Ajustaram os riscos e benefícios tanto no corpo do texto do projeto como nos TCLE;
- 2) Incluíram TALE pela ampliação da amostragem para menores de 18 anos;

Adequação no método:

Foram incluídas as seguintes modificações:

"4.1 Coleta de dados dos pacientes: Serão anotados dados disponíveis em prontuários médicos (Anexo 3). Registros fotográficos de lesões de pele serão solicitados ao paciente ou responsáveis. Aplicaremos questionário (Anexo 5) para complementar os dados obtidos. Para os pacientes incapazes ou para crianças, o questionário será aplicado ao seu responsável e/ou tutor. [...] 4.3 Obtenção de amostras clínicas: Serão utilizados isolados de fungos provenientes do diagnóstico micológico realizado no HEM, nos anos de 2019 a 2030. Repiques desses fungos serão encaminhadas do setor de micologia (HEM) para o Laboratório de Micologia (ICB UFMG). Para os pacientes com culturas positivas para determinado agente micológico, poderão ser obtidas amostras biológicas residuais de sangue, líquidos corporais e amostras respiratórias, para análises laboratoriais para a identificação fúngica e para o estudo da resposta inflamatória. Caso o paciente não possua amostra residual de sangue, a coleta será realizada por profissional capacitado e de acordo com o Manual de Boas Práticas de Laboratório Clínico. Todos os pacientes ou seus responsáveis legais que apresentarem cultura positiva serão convidados a participar da pesquisa e receberão o termo de consentimento a ser preenchido mediante explicação detalhado por um dos

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.903.989

membros da pesquisa (TCLE em anexo 4). No caso da participação de menores ou incapazes, além do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para os responsáveis, também será aplicado o termo de o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) para os menores de 18 anos ou incapazes. Caso o paciente não queira participar da pesquisa, o acompanhamento médico não será comprometido. Para o estudo da resposta inflamatória, serão incluídos pacientes com diagnóstico fúngico confirmados e voluntários sadios ou pacientes sem suspeita clínica e/ou com exames negativos para micoses sistêmicas ou subcutâneas que será nosso grupo controle negativo, utilizado para o estudo comparativo dos mediadores inflamatórios. [...] 4.12 Análise dos mediadores inflamatórios: Para a avaliação dos níveis de mediadores inflamatórios, serão quantificados os mediadores: IL-10, IL-6, IFN-, TNF- e CXCL1. A dosagem será realizada quantitativamente pelo método de ELISA utilizando as amostras biológicas homogeneizadas em solução contendo inibidor de proteases (Roche), após centrifugação. Placas de 96 poços serão sensibilizadas com 50 µl de anticorpo de captura específico para cada mediador avaliado, e incubadas overnight a 4°C. Decorrido este período, as placas serão lavadas com PBS- Tween-20 0,05% (PBS-T) e bloqueadas com 100 µl de PBS-BSA 10% por 1 hora a temperatura ambiente. Em seguida, as placas serão lavadas novamente com PBS-T, serão adicionados 100 µl das amostras padrões e amostras experimentais. As placas serão então incubadas por duas horas à temperatura ambiente. Após lavagem com PBS-T serão adicionados 50 µl de anticorpos biotinizados, bem como conjugados enzimáticos (avidina-peroxidase), sendo as placas incubadas novamente por 1 hora à temperatura ambiente. Seguindo-se da lavagem com PBS-T serão adicionados 50 µl de solução de substrato tetrametilbenzidina e peróxido de hidrogênio (TMB Substrate Reagent B Set, BD-PharMingen, EUA), por 30 minutos à temperatura ambiente protegido da luz. A reação será interrompida com o acréscimo de 25 µl de H₂SO₄ 2M. As placas serão lidas no comprimento de onda de 450 nm em leitor de ELISA (Thermoplate, EUA). A densidade óptica (D.O.) será avaliada em espectrofotômetro de microplaca com filtro de 492 nm e a concentração de citocinas e quimiocinas calculada a partir da curva padrão. 4.13 Critérios de inclusão: Serão incluídos nesta pesquisa todos os pacientes com do HEM que tiveram o diagnóstico de micoses sistêmicas e subcutâneas no laboratório de Doenças Tropicais do HEM no período de 2014 a 2030 e que aceitarem a participar do estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) para os menores de 18 anos ou incapazes. Para o estudo da resposta inflamatória, serão incluídos pacientes com diagnóstico fúngico confirmados e voluntários sadios ou pacientes sem suspeita clínica e/ou com exames negativos para micoses sistêmicas ou subcutâneas que será nosso grupo controle negativo,

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 5.903.989

utilizado para o estudo comparativo dos mediadores inflamatórios. Pretende-se incluir pelo menos 300 pacientes neste estudo”.

Foi incluído o anexo 6, contendo um questionário complementar a ser aplicado aos participantes da pesquisa para ampliação da coleta de dados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os TCLE tiveram ajustes para atender as modificações nos objetivos e na metodologia e estão adequados. A inclusão do TALE está de acordo e respeitando a legislação vigente para questões éticas com pessoas de 7 a 18 anos de idade e incapazes. O TALE está de acordo com o seguinte:

“II.2 – assentimento livre e esclarecido – anuência do participante da pesquisa, criança, adolescente ou legalmente incapaz, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação. Tais participantes devem ser esclarecidos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa lhes acarretar, na medida de sua compreensão e respeitados em suas singularidades; II.24 – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido – TALE – documento elaborado em linguagem acessível para os menores ou para os legalmente incapazes, por meio do qual, após os participantes da pesquisa serem devidamente esclarecidos, explicitarão sua anuência em participar da pesquisa, sem prejuízo do consentimento de seus responsáveis legais; Portanto, o Termo de Assentimento deverá ser um novo documento e deve ser confeccionado separadamente do TCLE, de modo a apresentar o Estudo para os menores de idade, com informações em linguagem acessível e de acordo com as faixas etárias destas crianças/adolescentes. Os pais/responsáveis assinarão o TCLE, consentindo pelos menores de idade. Os menores de idade assinarão o Termo de Assentimento, garantindo que também estão cientes que participarão de um estudo e que receberam todas as informações necessárias, de acordo com a compreensão da faixa etária”.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos, S.M.J. favoráveis à aprovação da emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coop@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 5.903.989

Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2065131_E3.pdf	13/12/2022 16:39:47		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Micoses_Emenda_4.docx	11/12/2022 20:48:26	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	11/12/2022 20:45:08	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	11/12/2022 20:43:17	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento.docx	11/12/2022 20:32:29	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEhem_4_Sadios.docx	11/12/2022 20:28:17	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEhem4.docx	11/12/2022 20:24:19	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	POP_TRANSPORTE_AMOSTRApes.doc	19/06/2020 10:45:55	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	contrato_hjk.pdf	19/06/2020 10:42:23	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	conep_termo_vedacao3.pdf	19/06/2020 10:40:33	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	Termodeconstituicao.pdf	19/06/2020 10:38:31	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	justificativa.pdf	13/12/2019 16:06:50	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Parecer Anterior	parecerhem.pdf	03/12/2019 18:31:52	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Parecer Anterior	parecerhemig.pdf	03/12/2019	DANIEL DE ASSIS	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2006 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.903.989

Parecer Anterior	parecerfhemig.pdf	18:31:41	SANTOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	parecernalu.pdf	03/12/2019 18:24:21	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorepositorio.pdf	03/12/2019 18:23:56	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	departamento2.pdf	03/12/2019 18:22:17	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	Parecertecnicohemig.pdf	21/02/2019 14:58:16	VANESSA CAROLINE RANDI	Aceito
Outros	TCUD_hem_justificativa_nao_assinado.pdf	02/01/2019 22:47:32	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	TCUD_hem.pdf	02/01/2019 22:46:23	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	TCUD.pdf	13/12/2018 09:10:42	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	respostaCOEP13122018.pdf	13/12/2018 09:04:57	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	susana.pdf	04/10/2018 16:25:55	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	coparticipante.pdf	28/09/2018 14:24:54	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	departamento.pdf	28/09/2018 14:24:27	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	rosto.pdf	27/09/2018 21:11:07	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 20 de Fevereiro de 2023

Assinado por:
Corinne Davis Rodrigues
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.903.989

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º Andar Sala 2006 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

ANEXO D - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP - HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES/ HEM/ FHEMIG

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ensaio duplo-cego randomizado de reposicionamento de pioglitazona combinada com antifúngicos para tratamento de meningite criptocócica

Pesquisador: DANIEL DE ASSIS SANTOS

Área Temática: Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;

Versão: 3

CAAE: 17377019.0.3001.5124

Instituição Proponente: FUNDACAO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.855.579

Apresentação do Projeto:

entrada duplicada na Plataforma Brasil. Parecer já elaborado e liberado como aprovado.

Objetivo da Pesquisa:

entrada duplicada na Plataforma Brasil. Parecer já elaborado e liberado como aprovado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

entrada duplicada na Plataforma Brasil. Parecer já elaborado e liberado como aprovado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

entrada duplicada na Plataforma Brasil. Parecer já elaborado e liberado como aprovado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

entrada duplicada na Plataforma Brasil. Parecer já elaborado e liberado como aprovado.

Recomendações:

entrada duplicada na Plataforma Brasil. Parecer já elaborado e liberado como aprovado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

entrada duplicada na Plataforma Brasil. Parecer já elaborado e liberado como aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213

Bairro: Bonsucesso

CEP: 30.622-020

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3328-5084

Fax: (31)3328-5006

E-mail: hem.cep@fhemig.mg.gov.br

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 3.855.579

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	manuscriptpio.pdf	04/07/2019 14:12:20	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetopiopacientes.pdf	03/07/2019 15:58:51	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	parecerfhemig.pdf	03/07/2019 15:58:05	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Parecer Anterior	parecerconep.pdf	03/07/2019 15:57:35	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	minutaconvenio.pdf	03/07/2019 15:57:23	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	atareuniao.pdf	03/07/2019 15:56:28	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	termoBPC.pdf	24/05/2019 09:18:56	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	protocolo_cripto_fhemig.pdf	22/04/2019 15:12:10	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	termo_vedacao.pdf	22/04/2019 15:06:46	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	segurocobertura.pdf	22/04/2019 15:06:21	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Outros	seguro.pdf	22/04/2019 15:06:05	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	22/04/2019 15:05:48	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Declaração do Patrocinador	cnpq.pdf	22/04/2019 15:05:33	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	justificativa_nao_assinatura_hem.pdf	22/04/2019 15:05:13	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorrepositorio.pdf	22/04/2019 15:05:01	DANIEL DE ASSIS SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213

Bairro: Bonsucesso **CEP:** 30.622-020

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3328-5084 **Fax:** (31)3328-5006 **E-mail:** hem.cep@fhemig.mg.gov.br

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 3.855.579

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 25 de Fevereiro de 2020

Assinado por:
JADER BERNARDO CAMPOMIZZI
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213

Bairro: Bonsucesso

CEP: 30.622-020

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3328-5084

Fax: (31)3328-5006

E-mail: hem.cep@fhemig.mg.gov.br