

SAÚDE

SAÚDE

OS DESAFIOS NO CONTROLO DA EPIDEMIA DE VIH EM ANGOLA: EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL NOSSA SENHORA DA PAZ, CUBAL

AGOSTINHO PESSELA ^a

EVA GIL OLIVAS ^b

RAQUEL MARIA MATEUS^c

FILOMENA SAMBA ^d

VICENÇ FALCÓ ^e

MILAGROS MORENO NICASIO ^f

evagilolivas1982@gmail.com

milamor14@yahoo.es

RESUMO

O Hospital Nossa Senhora da Paz (HNSP) tem 11 anos de experiência na gestão do VIH. Os fracassos no tratamento com anti-retrovirais (TARV) da segunda linha e um aumento das infecções oportunistas representam um desafio para o futuro desta doença em Angola. O mesmo foi feito com o objectivo de determinar as características dos pacientes com VIH tratados no HNSP desde 01 Janeiro 2015 até 31 Agosto 2016, bem como as características dos pacientes em TARV desde 01 de Janeiro de 2010 até 30 de Setembro de 2016. Para tal, realizou-se uma análise retrospectiva dos pacientes inscritos no Programa DREAM, tendo-se registado a idade, sexo, níveis de CD4 e estágio ao diagnóstico, início de TARV e a evolução dos mesmos. Durante os 20 meses, 3.089 testes de VIH foram realizados, dos quais 138 foram positivos, indicando uma prevalência de 4,5%. De 1 de Janeiro de 2010 até a data,

^a Enfermeiro do Hospital Nossa Senhora da Paz, Cubal, Angola.

^b Médica do Hospital Nossa Senhora da Paz, Cubal, Angola.

^c Enfermeira do Programa DREAM do Hospital Nossa Senhora da Paz, Cubal, Angola

^d Enfermeira Coordenadora do Programa DREAM do Hospital Nossa Senhora da Paz, Cubal, Angola

^e Médico. Departamento de Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.

^f Médica do Hospital Nossa Senhora da Paz, Cubal, Angola.

906 pacientes receberam TARV, dos quais 66,9% são mulheres. Na actualidade o programa DREAM controla 606 pacientes, dos quais 505 em TARV. Dos doentes em TARV, 17 estão em TARV de segunda linha e 7 confirmam resistência ao TARV. A co-infecção com Tuberculose é de 24,3%. De 1 de Janeiro de 2015 até 30 de Setembro de 2016 foram incorporados 128 novos casos, 11,7% morreram nos primeiros 30 dias após o diagnóstico e 6 destes apresentam níveis de CD4 menor de 50 com uma incidência da meningite criptocócica de 33,3%. É necessário conceber estratégias para a população-alvo no diagnóstico precoce do VIH, a fim de se realizar o diagnóstico na fase precoce, reduzindo a mortalidade. Um problema verificado é o fracasso do TARV da segunda linha. A incorporação de novas famílias terapêuticas é uma necessidade imperiosa junto com a abordagem das infecções oportunistas e incorporar a carga viral para garantir programa de VIH de qualidade em Angola.

Palavras-chave: Infecção pelo VIH em Angola, o fracasso do tratamento do VIH, infecções oportunistas.

INTRODUÇÃO

Entre os objectivos do Desenvolvimento Sustentável publicados na Assembleia Geral das Nações Unidas em 2011 sobre VIH, foi decretado o fim da epidemia de VIH em 2030 com uma resposta acelerada a este grande objectivo em 2020 ⁽¹⁾. O compromisso político para alcançar esta resposta e atingir tão grande objectivo foi, na África sub-Sahariana, reduzir para menos de 400.000 novas infecções por VIH, menos de 300.000 mortes relacionadas com VIH e eliminar o estigma e a discriminação contra as pessoas vivendo com VIH ⁽¹⁾. Em Junho de 2016, no encontro da ONUSIDA, composto por 160 países, um balanço positivo da situação actual da epidemia de VIH foi apresentado devido à administração de TARV para 17 milhões de pessoas (mais de 2 milhões do previsto para 2015) e uma diminuição de 43% no número de mortes relacionadas com a SIDA ^(2,3). Os dados apresentados nesta sessão indicava que na África Subsaariana duplicou-se desde 2010 o acesso para o tratamento do VIH de um total de 10,3 milhões de pessoas com acesso à terapia anti-retroviral e 36% de redução da mortalidade devido ao VIH ^(2,3).

“A prevenção deve permanecer uma prioridade. Peço a todos os países e parceiros para colmatar as lacunas na prevenção do VIH e implementar intervenções de maior impacto, como a disponibilidade de preservativos, injeção e segurança do sangue, campanhas de mudança de comportamento para abordar a comportamento sexual de risco e o estigma”¹⁽³⁾.

¹ Mensagem do Dr. Matshidiso Moeti, Director da OMS região Africano, na reunião de 1 de Dezembro de 2016

Segundo os últimos dados epidemiológicos² estima-se que o número de casos de pessoas que vivem com o VIH em 2015 totalizou 36,7 milhões de pessoas, abrangendo adultos e crianças, dos quais 69,48 % estão na África subsaariana (um total de 25,5 milhões de pessoas). Em 2015 foram diagnosticados 2,1 milhões de pessoas em todo o mundo, das quais 1,4 milhões estavam em África Subsaariana (65%). As mortes em adultos e crianças de doenças relacionadas com a SIDA, em 2015 elevou-se a um total de 1,1 milhão de pessoas e 73% destes eram na África subsaariana ⁽³⁾.

Em Angola, de acordo com os dados mais recentes do Ministério da Saúde, a diferença na prevalência entre as províncias varia de 0,9% em Cuanza Sul atingindo 5,6% em Cuando Cubango. Na província de Benguela há uma prevalência de 4,2%. Segundo os dados apresentados a prevalência de pessoas que vivem com VIH na província de Benguela diminuiu de 4,2% para 4% a partir de 2015 a 2016, mas deve-se ter em mente que em 2016 houve uma ruptura de Stock de testes ⁽⁴⁾.

O HNSP, localizado em Cubal na província de Benguela, começou a formar, em 2003 o programa DREAM (Drug Resource Enhancement contra a SIDA e Desnutrição) para a assistência aos portadores de VIH e doentes com SIDA. Para implementar este programa, desenvolvido pela Comunidade de Santo Egídio em Roma, o hospital preparou o "Projecto RENASCER", que visa alcançar os meios necessários para a execução deste programa. Este projecto deve garantir o tratamento com anti-retrovirais para cerca de 100 pacientes anualmente, os controlos adequados e o acompanhamento terapêutico para doenças oportunistas. Desde a criação do programa DREAM ³ até Junho 2016 foram testadas mais de 10.000 pessoas, com aproximadamente 1.330 HIV-positivo.

MÉTODOS

Estudo descritivo retrospectivo que analisou todos os casos tratados no programa DREAM do HNSP desde 1 de Janeiro 2015 até 31 de Agosto de 2016. Os dados foram extraídos dos relatórios de estatísticas do HNSP e da base de dados do Programa DREAM. Os dados recolhidos foram referentes a idade, sexo, testes realizados, resultado dos testes, estado de gravidez, estágio segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e valor dos CD4 no momento do diagnóstico, momento do início de TARV, situação evolutiva dos doentes (activo, falecidos, transferidos, abandonos), linha de tratamento TARV, presença de infecções oportunistas. Para posterior análise os pacientes foram agrupados de acordo com as faixas etárias: menores de 15 anos, 15 a 24 anos, a partir de 25- 49 anos e com mais de 50 anos. Uma base de dados com o Word-Excel foi realizada. As variáveis quantitativas foram expressas como média \pm desvio padrão (DP) e mediana para as variáveis de

² Actualização da Global AIDS datada de 1 de Dezembro do 2016.

³ Começou em Agosto de 2006, assinando em 2007 um acordo com o INLS e em 2008 uma parceria com o Hospital Universitário Vall d'Hebron.

distribuição não normais e variáveis qualitativas como frequências e percentagens. As variáveis qualitativas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado e as quantitativas pelo T-Student. As variáveis de distribuição não normal foram comparadas por meio de testes não paramétricos (Mann-Whitney U ou Kruskal-Wallis).

RESULTADOS

No período de 20 meses (01/01/2015 até 08/31/2016) houve um total de 3.089 testes de VIH realizados, dos quais 138 foram positivos, indicando assim uma prevalência da infecção por VIH na população de estudo de 4,5%.

A Tabela 1 mostra os resultados dos testes efectuados e a percentagem de positividade em função da idade e sexo dos estudados. Observa-se um aumento na percentagem de testes positivos em 2016 comparado com 2015 em quase todos os grupos etários. Pode-se ver que em adultos com menos de 50 anos, a percentagem de mulheres infectadas é cerca de 10 vezes maior que a dos homens.

Tabela 1. Prevalência da infecção pelo VIH (desde 01/01/2015 até 31/08/2016)

	Testes realizados			Resultados positivos					
	2015	2016	GLOBAL	2015	2015 (%)	2016	2016 (%)	GLOBAL	GLOBAL (%)
Crianças (≤ 14 anos)									
Mulher	151	48	199	7	4,6%	4	8,3%	11	5,6%
Homem	152	65	217	10	6,6%	3	4,6%	13	6,0%
Total	303	113	416	17	5,6%	7	6,2%	24	5,8%
ADULTOS									
Mulher	274	97	371	11	4,0%	4	4,1%	15	4,0%
Homem	495	101	596	2	0,4%	1	1,0%	3	0,5%
Total 15-24	769	198	967	13	1,7%	5	2,5%	18	1,9%

Feminino	479	182	661	55	11,5%	19	10,4%	74	11,2%
Masculino	1022	242	1264	15	1,5%	8	3,3%	23	1,8%
Total 25-49	1501	424	1925	70	4,6%	27	6,4%	97	5,0%
Feminino	42	27	69	3	7,1%	6	22,2%	9	13,0%
Masculino	90	38	128	9	10,0%	5	13,2%	14	10,9%
Total > 50	132	65	197	12	9,1%	11	16,9%	23	11,7%
Feminino	795	306	1101	69	8,7%	29	9,5%	98	8,9%
Masculino	1607	381	1988	26	1,6%	14	3,7%	40	2,0%
TOTAL adulto	2402	687	3089	95	4,0%	43	6,3%	138	4,5%
GRAVIDAS	991	332	1323	6	0,6%	3	0,9%	9	0,7%
TOTAL	3696	1132	4828	118	3,2%	53	4,7%	171	3,5%

Estas percentagens são iguais em adultos com mais de 50 anos. A percentagem de grávidas infestadas é de 0,7%. Isto compara-se com uma percentagem de seropositividade 4% nas mulheres com idades compreendidas entre 15 a 24 anos e 11,2% em mulheres com idades entre 25 a 49 anos. Esta discrepância provavelmente indique que a população adulta testada tem maior risco de contrair uma infecção pelo VIH. De 1 de Janeiro de 2010 até hoje (2017) um total de 1192 pacientes recebeu TARV no programa DREAM do HNRP. Destes, 819 (68,7%) eram mulheres e 373 (31,3%) eram do sexo masculino. A Tabela 2 mostra os principais dados do programa descritos neste período.

Tabela 2. Pacientes incluídos no Programa DREAM desde 01/01/2010 até hoje

	HOMEM	MULHER	Total
Pacientes acumulados que tem recebido TARV (com profilaxia pós-natal)	373 (31,3%)	819 (68,7%)	1192
Pacientes de novo TARV	299	607	906
Pacientes de novo TARV: (crianças ≤ 14 anos)	87	70	157
Pacientes de novo TARV: (adultos > 14)	212	537	749
Pacientes abandono do programa	52	110	162
Abandono 0-14 anos (em TARV)	11	8	19
Abandono > 14 anos (em TARV)	34	91	125
Abandono 0-14 anos (sem TARV)	6	7	13
Abandono > 14 anos (sem TARV)	1	4	5
Pacientes transferidos	53	88	141
Pacientes falecidos	117	174	291
Falecidos 0-14 anos (em TARV)	11	8	19

Falecidos > 14 anos (em TARV)	63	105	168
Falecidos 0-14 anos (sem TARV)	11	16	27
Falecidos > 14 anos (sem TARV)	32	45	77

Até 25 de Setembro de 2016, o programa DREAM controla activamente 606 pacientes com infecção pelo VIH, dos quais 432 (71,3%) são do sexo feminino e 174 (28,7%) do sexo masculino. Os dados evolutivos destes pacientes são descritos na Tabela 3.

Desde o dia 1 de Janeiro de 2016 até 30 de Setembro do 2016 foram incorporados 128 casos novos no Programa DREAM. 108 deles foram diagnosticados no HNRP, 18 casos foram transferidos de outros programas e 2 foram doentes reaparecidos. No total, há 85 (66,4%) mulheres e 43 (33,6%) homens. Seis dos 108 novos casos (5,6%) foram diagnosticados em mulheres grávidas, 15 foram crianças \leq 14 anos (11,7%), 13 deles foram <5 anos. Os pacientes restantes (113, 88,2%) tinham \geq 15 anos, dos quais 18 (14%) tinham mais de 50 anos e 114 começaram o tratamento do VIH pela primeira vez. Outros 5 pacientes já estavam recebendo TARV quando aderiram ao programa. O estágio clínico da OMS no momento do diagnóstico da infecção pelo VIH foi registrada em 123 casos.

Tabela 3. Pacientes actualmente activos no PROGRAMA DREAM

	Homem	Mulher	Total
Pacientes controlados activos actualmente	174	432	606
Actualmente TARV	137	368	505
Actualmente TARV (crianças \leq 14 anos)	23	25	48
Actualmente TARV (adultos > 14 anos)	114	343	457
Actualmente em 1ª linha de TARV	125	350	475
Actualmente em 2ª linha de TARV	4	13	17
Actualmente estágio da OMS I	30	139	169
Actualmente estágio da OMS II	19	31	50
Actualmente estágio da OMS III	86	208	294
Actualmente estágio da OMS IV	13	20	33

Notavelmente, 87 (70,7%) dos casos foram diagnosticados em estágios clínicos avançados (III e IV). Na fase I da OMS encontramos 21 pacientes (17,1%); na fase II 15 pacientes (12,2%), 57 pacientes (46,3%) em fase III da OMS e 30 pacientes na fase IV (24,4%). 24% destes pacientes são pacientes

diagnosticados com tuberculose simultaneamente. A contagem inicial de linfócitos CD₄ está registada em 92 pacientes. Apenas em 28 (30,4%) dos doentes a contagem inicial de CD₄ foi ≥ 350 . Nos demais pacientes, 64 (69,6%), o valor inicial é de < 350 CD₄, destes 43 (46,7%) teve CD₄ < 200 , 28 (30,4%) CD₄ < 100 e 23 (25%) CD₄ < 50 .

Em 18 dos 28 pacientes que tiveram CD₄ < 100 foi realizada a punção lombar para descartar meningite criptocócica. Nenhum deles tinha sinais de meningite antes da punção lombar. Em seis dos 18 casos (33,3%) a coloração com tinta-da-china era positiva, assim, os pacientes foram diagnosticados de meningite criptocócica. Um total de 15 de 128 pacientes morreu nos primeiros 30 dias após o diagnóstico (11,7%). Seis tinham CD₄ < 50 e os outros 5, tendo em conta a gravidade do paciente foi impossível fazer a determinação de CD₄. Os restantes 4 pacientes tinham contagem CD₄ inicial de 183, 234, 276 e 321, respectivamente.

Foram detectados 17 pacientes (13 mulheres e 4 homens) que se encontravam em TARV de segunda linha com base na combinação de dois análogos de nucleósidos (AZT ou ABC ou TDF com lamivudina ou emtricitabina) com lopinavir/ritonavir. Dois dos pacientes são crianças com idades de 9 e 10 anos que já tinham apresentado um fracasso para a primeira linha. Os 15 pacientes restantes são adultos. Em 12 casos começaram o TARV há mais de ≥ 5 anos e 7 casos há mais de 9 anos que estão recebendo TARV.

A determinação da carga viral foi realizada em 14 destes 17 pacientes. Em 12 casos a carga viral foi detectável antes da mudança de tratamento e ajudou a tomar a decisão de mudar para o TARV de segunda linha. Nos restantes 2 casos a determinação da carga viral foi realizada quando o paciente já estava tomando o TARV de segunda linha. Em ambos casos a carga viral foi indetectável. Estes 2 pacientes actualmente estão em situação clínica e imunológica de estabilidade.

Actualmente, 9 dos 17 pacientes que estão em TARV de segunda linha encontram-se em situação clínica e imunológica de estabilidade. No entanto, detectaram-se 7 casos de falha clínica e/ou imunológica.

DISCUSSÃO

A partir de 1 de Janeiro de 2016 até 30 de Setembro 2016 foram incorporados 128 casos novos no Programa DREAM. Note-se a predominância de mulheres numa proporção aproximada de 2:1. A maior preocupação é a elevada percentagem de casos diagnosticados em fases avançadas da doença. A prevalência da tuberculose é alta. Na amostra de novos casos de infecção por VIH diagnosticados em 2016, 25% têm simultaneamente a tuberculose. Embora os números de pacientes sejam reduzidos pelo pequeno tamanho da amostra, chama a atenção a elevada incidência (33,3%) dos pacientes com meningite criptocócica subclínicas com base CD₄ < 100 . Devido ao elevado número de pacientes que são diagnosticados em estágios avançados da doença, a mortalidade é alta (11%). É necessário

desenhar estratégias para o diagnóstico precoce e assim realizar diagnósticos em fases anteriores de infecção reduzindo a mortalidade ⁽⁵⁾.

A necessidade de incorporar a tecnologia para determinar a carga viral é essencial para continuar o programa com qualidade mínima. É essencial para diagnosticar e tratar correctamente o fracasso terapêutico. Um problema emergente é o diagnóstico de pacientes com fracasso de TARV de segunda linha. É necessário fornecer e começar a pedir a incorporação de novas famílias de drogas ao arsenal farmacêutico de TARV.

Com base nos resultados descritos e para cumprir com as orientações da OMS na sua actualização de 2016 existem actualmente algumas deficiências significativas que impedem o acompanhamento das orientações da OMS ⁽⁶⁾. As principais deficiências que ameaçam a continuidade do programa incluem, nomeadamente, a falta de determinação da carga viral. A incapacidade de determinar a carga viral dificulta consideravelmente a gestão adequada dos tratamentos anti-retrovirais. Não ter carga viral faz com que não se possa diagnosticar o fracasso do TARV de primeira linha. Actualmente, o diagnóstico de fracasso de TARV é feito com base na diminuição do número de células CD₄ (fracasso imune) ou o desenvolvimento de eventos clínicos (fracasso clínico). Está bem estabelecido que esta forma de diagnóstico de fracasso é imprecisa e tardia e que ao final pode levar a fazer mudanças desnecessárias no tratamento quando se apresentam alterações nos CD₄, que nem sempre são devidas a fracasso. É bem demonstrado que continuar tratamentos de primeira linha em pacientes com fracasso virológico provoca o aparecimento de mutações de resistência que colocam em risco a eficácia dos tratamentos de segunda linha ^(6,7).

Actualmente, o número de pacientes que recebem tratamento de segunda linha não é muito alto. No entanto, começamos a ter casos de falta de tratamentos de segunda linha. A experiência acumulada nos países mais desenvolvidos nesse fenómeno é de que os casos podem aumentar. Portanto é preciso métodos de diagnóstico de fracasso virológico (carga viral) e a possibilidade dos estudos de resistência em laboratórios centralizados. Por outro lado, é necessário novas gerações de medicamentos anti-retrovirais e novas famílias (inibidores de integrase) para lidar com o tratamento desses pacientes, porque actualmente não existe alternativa terapêutica para estes casos ^(6,7,8,9,10,11,12,13,14).

Dado que a população é jovem e o elevado nível de promiscuidade sexual observada pode-se esperar que nos próximos anos ocorra um aumento contínuo no número de diagnósticos e, conseqüentemente, um aumento na prevalência da doença. Pode-se ver que a percentagem de pacientes que é diagnosticada em estágios avançados da doença é alta, por isso se espera que ocorram um grande número de casos de infecções oportunistas ⁽¹⁵⁾. Entre as infecções oportunistas, a tuberculose continua a ser a mais prevalente em pacientes com infecção pelo VIH. Portanto, é de esperar um aumento dos

casos de Tuberculose Multidrogaresistente (MDR-TB), que é mais comum em pacientes co infestados (16).

Outra infecção oportunista para destacar pela falta de meios para o diagnóstico e fármacos para o tratamento adequado, é a infecção criptocócica. O tratamento actual com fluconazol é sub-ótima e está bem estabelecida em vários estudos que implica maior mortalidade como observamos em nossos pacientes (17). Enquanto não se tenham dados de base populacional sobre a prevalência de infecção por *Cryptococcus* nesta área, dado os números de prevalência nos países vizinhos e da curta experiência neste centro, podemos esperar um aumento no número de diagnósticos de meningite criptocócica. Por isso, é necessário ter provas laboratoriais de rastreio, métodos de diagnóstico no LCR e tratamentos adequados (17,18,19).

Em conclusão, apesar dos dados apresentados globalmente no atendimento e distribuição de terapia anti-retroviral e que os casos de mortalidade decrescem globalmente, em Angola a situação da epidemia de VIH é alarmante. Encontramo-nos diante da aparição de casos de resistência à terapia anti-retroviral segunda linha, a incapacidade para fazer um diagnóstico correcto destes fracassos virológicos e incapacidade de saber o tipo de resistências e sem opção de novas directrizes terapêuticas. As infecções oportunistas estão aumentando devido ao diagnóstico tardio de pacientes com VIH, com a gravidade de não poder fazer-se um diagnóstico correcto ou maneo terapêutico deles. Tendo em conta estes dados, espera-se que nos próximos anos a situação da epidemia em Angola resulte no número de mortes e no aumento da prevalência, dados que estariam longe de ser o esperado para os Objectivos de Desenvolvimento do Milénio e dados bem longe do que a sociedade angolana merece.

Bibliografia

- 1) Asamblea General de las Naciones Unidas. 2011.
- 2) GLOBAL AIDS UPDATE. UNAIDS – 2016.
- 3) Asamblea Naciones Unidas. Junio 2016.
- 4) Dados do Ministério da Saúde, Angola. 1 Dezembro. 2016. Informe Provincia Benguela.
- 5) Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. AIDS. 2008; 22:1897-908.
- 6) World Health Organisation. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach - 2nd ed. WHO Guidel2016:480.
- 7) Guichet E, Aghokeng AF, Serrano L, Bado G, Toure-Kane C, Eymard-Duvernay S, et al. High viral load and multidrug resistance due to late switch to second-line regimens could be a major

obstacle to reach the 90-90-90 UNAIDS objectives in sub-Saharan Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016; 32:1–13.

8) Konou AA, Salou M, Vidal N, Kodah P, Kombate D, Kpanla P, et al. Virological outcome among HIV-1 infected patients on first-line antiretroviral treatment in semi-rural HIV clinics in Togo. *AIDS Res Ther* 2015; 12:38.

9) Boullé C, Guichet E, Kouanfack C, Aghokeng A, Onambany B, Ikaka CM, et al. Virologic failure and HIV drug resistance in rural Cameroon with regard to the UNAIDS 90-90-90 treatment targets. *Open Forum Infect Dis* 2016:ofw233.

10) Muri L, Gamell A, Ntamatungiro AJ, Glass TR, Luwanda LB, Battegay M, et al. Development of HIV drug resistance and therapeutic failure in children and adolescents in rural tanzania – an emerging public health concern. *AIDS* 2017; 31:61-70.

11) Konou AA, Dagnra AY, Vidal N, Salou M, Adam Z, Singo-Tokofai A, et al. Alarming rates of virological failure and drug resistance in patients on long-term antiretroviral treatment in routine HIV clinics in Togo. *AIDS* 2015; 29:2527–30.

12) Boender TS, Kityo CM, Boerma RS, Hamers RL, Ondoa P, Wellington M, et al. Accumulation of HIV-1 drug resistance after continued virological failure on first-line ART in adults and children in sub-Saharan Africa. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:2918–2927.

13) Dube NM, Tint KS, Summers RS. Early warning indicators for HIV drug resistance in adults in South Africa at 2 pilot sites, 2008-2010. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1607–1614.

14) Rossouw TM. Monitoring Early Warning Indicators for HIV Drug Resistance in South Africa: Challenges and Opportunities. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1615–1617.

15) Ta IL, Smith BR, von Geldern G, et al. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol* 2012; 11: 605-17.

16) Jarvis JN, Meintjes G, William A et al. Adult meningitis in a setting of high HIV and TB prevalence: findings from 4961 suspected cases. *BMC Infect Dis* 2010;10:67.

17) Sloan DJ, Parris V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 169-82.

18) Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, et al. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. *Clin Infect Dis* 2009; 48:856–62.

19) Jarvis JN, Govender N, Chiller T, et al. Cryptococcal antigen screening and preemptive therapy in patients initiating antiretroviral therapy in resource-limited settings: a proposed algorithm for clinical implementation. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2012; 11:374–9.