

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHO DE PACIENTES HIV POSITIVO E HIV NEGATIVO HOSPITALIZADOS COM MENINGITE

Gabrielle Almeida Silva¹, Onésia Cristina de Oliveira Lima²

¹Fisioterapeuta residente do Programa de Residência em área Profissional da Saúde – Modalidade Multiprofissional – Área concentração Infectologia – HDT/LACEN – SES/GO

²Tutora de Fisioterapia - Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT)
onesiacristina@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO: A meningite consiste em uma importante infecção oportunista que acomete pessoas portadoras do HIV, sendo a segunda infecção oportunista mais prevalente neste grupo^{1,2,3}. A meningite é uma doença caracterizada por uma inflamação que acomete as meninges, membranas que revestem o sistema nervoso central bem como o espaço subaracnóideo, podendo afetar tanto os segmentos encefálicos como os medulares^{4, 5}. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)⁶, nos últimos 20 anos, a meningite levou cerca de 100 mil pessoas a óbito no mundo, sendo reportado quase 1 milhão de casos suspeitos. Em Goiás, no Hospital de Doenças Tropicais (HDT) foram notificados 4.056 casos no período de 2010 a 2016, sendo 1.852 confirmados, onde a viral foi a etiologia mais frequente em todos os anos, seguida da bacteriana que se apresentou em diminuição gradativa desde 2012, obtendo-se taxa de letalidade em torno de 20% dos casos totais^{7, 8, 9}. A infecção pelo HIV consiste em um importante fator de risco para o desenvolvimento da Meningite, devido à imunossupressão causada pela doença podendo gerar complicações gravíssimas levando muitas vezes o paciente a óbito. A literatura é ampla no que se refere a informações clínico-epidemiológicas globais referentes à pacientes infectados com HIV ou com meningite isoladamente, porém são escassos os estudos que apresentem dados de pacientes com ambas as patologias simultaneamente.

OBJETIVOS: o objetivo do presente estudo foi avaliar de forma comparativa o perfil clínico-epidemiológico e desfecho de pacientes HIV positivo e HIV negativo hospitalizados com meningite.

METODOLOGIA: o presente trabalho trata-se de um estudo transversal, realizado através de uma análise retrospectiva de prontuários eletrônicos de pacientes com diagnóstico de meningite, independentemente do agente etiológico, internados no Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT) em Goiânia (GO), Brasil, no período de 2018 a 2021. Foram incluídos os pacientes que atendiam aos seguintes critérios de elegibilidade: estar hospitalizado com diagnóstico médico ou hipótese diagnóstica de meningite e faixa etária mínima de 18 anos.

Deste modo, foram recrutados ao todo 185 pacientes. Mediante avaliação dos prontuários foram obtidos dados sócio-demográficos, informações referentes ao estilo de vida bem como informações referentes às características clínicas dos pacientes. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad/HDT sob o parecer n. 5.024.985 e autorizado pela Secretaria Estadual de Saúde de Goiás (SESG) sob o Ofício n. 38161/2021 – SES. A análise estatística foi realizada com uso do programa STATA® versão 14.0A normalidade foi avaliada pelo teste de *Shapiro Wilk* ($p>0,05$). A caracterização da amostra foi realizada pela frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricase medianas e intervalo interquartil para as variáveis não paramétricas. Foi realizado o teste do qui-quadrado de *Pearson* ou teste exato de *Fisher* para avaliar a relação entre as variáveis independentes e o desfecho. Aplicou-se teste de *Mann-Whitney* para comparação das variáveis numéricas independentes e o desfecho. O nível de significância utilizado para todos os testes foi de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: a amostra foi composta por 185 pacientes hospitalizados com diagnóstico de meningite nos anos de 2018 a 2021, onde 38,38% (n=71) apresentaram diagnóstico concomitante de meningite e HIV positivo. A tabela 1 apresenta a caracterização do perfil sociodemográfico e clínico de pacientes hospitalizados com meningite de forma comparativa entre aqueles que apresentavam diagnósticos positivos e negativos para HIV.

Tabela 1. Características sócio-demográficas e clínicas de pacientes HIV positivo e HIV negativo hospitalizados com Meningite (n=185)

| | Amostra total n=185 | | HIV - 114(61,62%) | | HIV+ 71(38,38%) | | p-valor |
|--------------------------------|------------------------|-------|----------------------|-------|--------------------|-------|---------------------|
| <u>Perfil sociodemográfico</u> | N | % | N | % | N | % | |
| Idade | | | | | | | 0,053 ¹ |
| 18-30 anos | 58 | 31,35 | 40 | 35,09 | 18 | 25,35 | |
| 31-59 anos | 105 | 56,76 | 57 | 50,00 | 48 | 67,61 | |
| ≥60 anos | 22 | 11,89 | 17 | 14,91 | 5 | 7,04 | |
| Gênero | | | | | | | <0,001 ² |
| Feminino | 66 | 35,68 | 52 | 45,61 | 14 | 19,72 | |
| Masculino | 119 | 64,32 | 62 | 54,39 | 57 | 80,28 | |
| <u>Hábitos de vida</u> | | | | | | | |
| Tabagismo | 42 | 22,70 | 18 | 15,79 | 24 | 33,80 | 0,004 ² |
| Alcoolismo | 38 | 20,54 | 16 | 11,40 | 25 | 35,21 | <0,001 ² |
| Drogadição | 20 | 10,81 | 8 | 7,02 | 12 | 16,90 | 0,035 ² |
| <u>Morbidades</u> | | | | | | | |
| Diabetes | 11 | 5,95 | 8 | 7,02 | 3 | 4,23 | 0,535 ¹ |
| Hipertensão arterial | 15 | 8,11 | 13 | 11,40 | 2 | 2,82 | 0,051 ¹ |

| | | | | | | | |
|---|-----|--------|-----|--------|----|-------|----------------------|
| Sífilis | 2 | 1,09 | 1 | 0,88 | 1 | 1,43 | 1,000 ¹ |
| <u>Relativas à internação</u> | | | | | | | |
| Tempo de internação (dias) | | | | | | | <0,001 ¹ |
| 1 a 15 dias | 99 | 53,51 | 79 | 69,30 | 20 | 28,17 | |
| 16 a 30 dias | 43 | 23,24 | 23 | 20,18 | 20 | 28,17 | |
| 31 a 45 dias | 20 | 10,81 | 4 | 3,51 | 16 | 22,54 | |
| > 45 dias | 23 | 12,43 | 8 | 7,02 | 15 | 21,13 | |
| UTI | 50 | 27,03 | 48 | 35,56 | 23 | 46,00 | 0, 195 ² |
| Tempo de UTI (dias) * | 8 | 5-14 | 10 | 6-14 | 7 | 4-14 | 0, 390 ³ |
| Tempo de enfermaria (dias)* | 11 | 6-26 | 8,5 | 3-15 | 23 | 11-41 | <0, 001 ³ |
| <u>Necessidade Ventilatória</u> | | | | | | | |
| Uso de O₂ | 22 | 11,89 | 7 | 6,14 | 15 | 21,13 | 0,002 ² |
| Ventilação mecânica invasiva | 42 | 22,70 | 21 | 18,42 | 21 | 29,58 | 0,078 ² |
| Motivo para ventilação mecânica invasiva | | | | | | | 0,488 ¹ |
| Desconforto respiratório | 1 | 2,38 | 0 | 0 | 1 | 4,76 | |
| Insuficiência respiratória | 1 | 2,38 | 0 | 0 | 1 | 4,76 | |
| Rebaixamento do nível de consciência | 40 | 95,24 | 21 | 100,00 | 19 | 90,48 | |
| <u>Tipo de agente etiológico</u> | | | | | | | |
| Bactéria | 67 | 36,22 | 56 | 49,12 | 11 | 15,49 | <0,001 ² |
| Vírus | 49 | 26,63 | 44 | 38,94 | 5 | 7,04 | <0,001 ¹ |
| Fungo | 57 | 30,98 | 12 | 10,62 | 45 | 63,38 | <0,001 ² |
| Protozoário | 13 | 7,03 | 0 | 0 | 13 | 18,31 | <0,001 ² |
| <u>Agente etiológico</u> | | | | | | | |
| <i>Streptococcus Aureus</i> | 5 | 2,70 | 5 | 4,39 | 0 | 0 | 0,158 ¹ |
| <i>Cryptococcus Neoformans</i> | 57 | 30,81 | 13 | 11,40 | 44 | 61,97 | <0,001 ² |
| <i>Streptococcus Pneumoniae</i> | 29 | 15,68 | 23 | 20,18 | 6 | 8,45 | 0,033 ² |
| <i>Neisseria Meningitidis</i> | 11 | 5,95 | 10 | 8,77 | 1 | 1,41 | 0,053 ¹ |
| <i>Meningococo</i> | 9 | 4,86 | 9 | 7,89 | 0 | 0 | 0,014 ¹ |
| <i>Mycobacterium Ssp</i> | 1 | 0,54 | 1 | 0,88 | 0 | 0 | 1,000 ¹ |
| <i>Haemophilus</i> | 3 | 1,62 | 3 | 2,63 | 0 | 0 | 0,287 ¹ |
| Diplococo Gram Positivo | 2 | 1,08 | 2 | 1,75 | 0 | 0 | 0,524 ¹ |
| <i>Treponema Pallidum</i> | 3 | 1,62 | 0 | 0 | 3 | 4,23 | 0,055 ¹ |
| <i>Herpesvirus</i> | 13 | 7,03 | 11 | 9,65 | 2 | 2,82 | 0,136 ¹ |
| <i>Enterovirus</i> | 30 | 16,22 | 28 | 24,56 | 2 | 2,82 | <0,001 ¹ |
| <i>Paramyxovirus</i> | 1 | 0,54 | 1 | 0,88 | 0 | 0 | 1,000 ¹ |
| <i>Toxoplasma Gondii</i> | 12 | 6,49 | 0 | 0 | 12 | 16,90 | <0,001 ¹ |
| <i>Escherichia Coli</i> | 1 | 0,54 | 0 | 0 | 1 | 1,41 | 0,384 ¹ |
| <u>Características do liquor</u> | | | | | | | |
| Número de células(mm³) | 85 | 26-300 | 206 | 71-649 | 39 | 6-70 | <0,001 ³ |
| Proteínas totais (mg/dL) | | | | | | | 0,342 ² |
| 15-50 | 28 | 15,14 | 15 | 13,16 | 13 | 18,31 | |
| >50 | 157 | 84,86 | 99 | 86,84 | 58 | 81,69 | |
| Glicose (mg/dL) | | | | | | | 0,005 ¹ |
| ≤45 | 101 | 54,59 | 53 | 46,49 | 48 | 67,61 | |
| >45 | 84 | 45,41 | 61 | 53,51 | 23 | 32,39 | |
| <u>Manifestações clínicas</u> | | | | | | | |
| Cefaleia | 145 | 78,38 | 98 | 85,96 | 47 | 66,20 | 0,001 ² |

| | | | | | | | |
|--------------------------------|-----|-------|----|-------|----|-------|--------------------|
| Nucalgia | 26 | 14,05 | 23 | 20,18 | 3 | 4,23 | 0,002 ¹ |
| Rigidez nucal | 17 | 9,19 | 16 | 14,04 | 1 | 1,41 | 0,003 ¹ |
| Febre | 103 | 55,68 | 67 | 58,77 | 36 | 50,70 | 0,283 ² |
| Náusea e/ou Vômito | 81 | 43,78 | 54 | 47,37 | 27 | 38,03 | 0,213 ² |
| Fotofobia | 3 | 1,62 | 1 | 0,88 | 2 | 2,82 | 0,560 ¹ |
| Confusão MENTAL | 36 | 19,46 | 24 | 21,05 | 12 | 16,90 | 0,488 ² |
| Convulsão | 23 | 12,43 | 13 | 11,40 | 10 | 14,08 | 0,591 ² |
| <u>Desfecho clínico</u> | | | | | | | |
| Desfecho | | | | | | | 0,003 ² |
| Alta | 114 | 61,62 | 79 | 69,30 | 35 | 49,30 | |
| Transferência | 30 | 16,22 | 19 | 16,67 | 11 | 15,49 | |
| Óbito | 41 | 22,16 | 16 | 14,04 | 25 | 35,21 | |
| Óbito | | | | | | | 0,001 ² |
| Sim | 41 | 22,16 | 16 | 14,04 | 25 | 35,21 | |
| Não | 144 | 77,84 | 98 | 85,96 | 46 | 64,79 | |

Valores apresentados em frequências absolutas e relativas ou * mediana e intervalo interquartil. p-valor obtido por ¹ - teste exato de Fisher; ² - teste de qui-quadrado de Pearson; ³ - teste de Mann-Whitney. Unidade de Terapia Intensiva (UTI)

O presente estudo realizou a caracterização dos dados epidemiológicos, sociodemográficos e clínicos de pacientes hospitalizados com meningite, de forma comparativa entre pacientes com diagnóstico positivo e negativo para o HIV. Os dados obtidos demonstraram que o grupo de pacientes hospitalizados com meningite e diagnóstico positivo para o HIV, apresentavam um maior percentual de indivíduos do sexo masculino, comparados ao grupo com meningite HIV negativo. Dados obtidos do Sistema de Agravos de Notificação (SINAN)¹⁵ do Brasil confirmam essa realidade, demonstrando prevalência de 71,86% dos casos de HIV no sexo masculino, no período de 2016 a 2019 no Brasil. Um fator que pode explicar essa disparidade entre os sexos, pode se relacionar a questões biológicas, hábitos de vida e ao fato de os homens historicamente buscarem tardiamente os sistemas de saúde ¹⁶.

Quando analisados os hábitos de vida, observamos um maior índice de hábitos como tabagismo, etilismo e drogadição no grupo HIV positivo quando comparado ao grupo HIV negativo. Em concordância com a maior prevalência destes hábitos no grupo HIV positivo, Macedo e colaboradores¹⁷ através de um revisão com 15 artigos, realizaram um levantamento epidemiológico de fatores associados á co-infecção de HIV no Brasil entre os anos de 2016 a 2019, onde foi evidenciado que 46,67% dos pacientes elencados nos estudos possuíam relação com os hábitos citados e 26,7% já teriam adquirido tais hábitos anteriormente.

Sobre o tempo de internação hospitalar, observamos que pacientes com HIV positivo apresentaram maior tempo de permanência hospitalar e um percentual maior de indivíduos deste grupo precisou de suporte de oxigênio quando comparado ao grupo HIV negativo. Um

fato que pode estar associado a este achado é que a maior parte dos pacientes HIV positivos da amostra estudada faz uso irregular da TARV ou o não uso, apresentando níveis de carga viral alta e baixa contagem de células TCD4, o que os torna mais susceptíveis a infecções oportunistas elevando diretamente a gravidade dos casos ²⁰.

Analisando a amostra total, foi observado que a Meningite fúngica e parasitária ocorreram com maior frequência no grupo HIV positivo em relação ao negativo. De fato, a meningite fúngica consiste em uma das principais doenças oportunistas em indivíduos HIV positivo²⁴, assim como a Meningite viral e bacteriana apresentaram maior prevalência nos indivíduos no grupo HIV negativo, indo em concordância com o Boletim de Situação Epidemiológica do Ministério da Saúde²⁵.

Os achados quanto às manifestações clínicas associadas ao diagnóstico de meningite vão de acordo com os relatados pelo Ministério da Saúde²⁴ que citam a febre, cefaléia, náusea, vômito, rigidez de nuca, prostração e confusão mental, podendo no curso da doença ocorrer delírio e coma, como as mais recorrentes nestes pacientes. Já em pacientes com co-diagnóstico de HIV as manifestações cursam com mais prevalência a febre, mal estar, cefaléia constante, rigidez da nuca e vômitos, além de alterações visuais e mentais como fotofobia, delírio, alucinação e agitação, que são sintomas característicos de infecção avançada. Porém em nosso estudo todas as manifestações foram mais prevalentes em indivíduos HIV negativo, com destaque para cefaléia, nalgia e rigidez nugal que apresentaram diferença significativa entre os grupos²⁶. Observamos que em relação ao evento adverso letalidade, os pacientes hospitalizados com Meningite que apresentavam diagnóstico positivo para o HIV apresentaram maiores índices de óbito em relação aos que não possuíam esse diagnóstico. Pode-se considerar que a razão para a elevada mortalidade por doença criptocócica em pacientes com HIV inclui a inadequação da terapêutica antifúngica devido ao acesso restrito a alguns medicamentos em algumas áreas. Ademais, os pacientes com HIV também possuem alta probabilidade de desenvolver criptococose persistente ou recidivante devido a um estado de imunocomprometimento contínuo, erradicação fúngica inadequada com terapia ou resistência ao tratamento^{33, 34}.

CONCLUSÃO: em conjunto, os dados deste estudo demonstraram diferenças significativas entre o perfil clínico-epidemiológico de pacientes HIV positivo e HIV negativo hospitalizados com meningite, onde observou-se diferenças no que se refere à gênero, hábitos de vida, características relacionadas à internação, tipo de agente etiológico, manifestações clínicas bem como no desfecho dos pacientes, onde aqueles que apresentavam diagnóstico positivo para o HIV apresentaram maiores índices de óbito em relação aos que não possuíam esse diagnóstico.

REFERÊNCIAS:

1. Silva LB, Bock D, Klafke GB, Sanchotene KO, Basso RP, Bennelli JL, Poester VR, Silva FA, Trielles L, Severo CB, Stevens DA, Xavier MO. Cryptococcosis in HIV-AIDS patients from Southern Brazil: Still a major problem. *Journal of Mycologic Medical*. 2020; 2 (8):8-15.
2. Vigil KJ, Salazar L, Hasbun R. Community-Acquired Meningitidis in HIV-infected patients in the United States. *Clinical and Epidemiologic Research*. 2018; 32 (2): 187-196.
3. Castilho JL, Kim A, Jenkins CA, Grizstejn B, Gotuzzo E, Fink V, Padgett D, Zamudio PFB, Ramirez BC, Escuder MM, Souza RA, Tenore SB, Pimentel SR, Ikeda MLR, Alencastro PR, Tupinanbas U, Brites C, Luz E, Netto J, Cortes CP, Grangeiro A, Shepherd BE, McGowan CC. Antiretroviral therapy and Kaposi's sarcoma trend sand out comes among adults with HIV in Latin America. *Journal of the International AIDS Society*. 2020; 23(25): 276-288.
4. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL. Meningite, Encefalite, Abscesso Cerebral e Empiema. *Medicina Interna de Harrison*. Porto Alegre: Amgh Editora Ltda, v.2. 2013.
5. Saha S, Sharma JD, Chowdrudy MA. Change of Protein Content in Cerebro-Spinal Fluid (CSF) with the Different Types of Meningitis. *International Journal of Current Research and Review*. 2016; 45 (7): 45-63.
6. Organização Mundial da Saúde. Protocolo Clínico de Manejo ao Paciente HIV positivo. 2017.
7. Holanda AAB, Borges AK, Filho JNC. Boletim epidemiológico meningite. Governo do Estado do Ceará. 2019.
8. Secretária de Vigilância Epidemiológica. Dados Epidemiológicos de atualização HIV Brasil. 2020.
9. Oliveira DL, Garcia IPM. Situação epidemiológica das meningites no HDT. *Boletim Epidemiológico – NHVE – Núcleo Hospitalar de Vigilância Epidemiológica do HDT*. 2017; 1 (1): 45-56..
10. Putz K, Hayani K, Zar FA. Meningitis. *Primary Care Clinics*. 2013; 40 (9): 223-245.
11. Wright WF, Pinto CN, Palisoc K, Baghli S. Viral (aseptic) meningitis: A review. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019; 1 (50): 120-133.
12. Frota RR, Leone BZ, Oliveira SG, Lima JCB, Spaziani AO, Barbosa GF, Santos RE, Barbosa TC, Barbosa Junior L, Santos FHNB, Medeiros MJ. Epidemiologia da doença meningocócica no estado de Goiás, Brasil no período de 2010 a 2016. *Archives of Health Investigation*. 2020; 9(5): 10-23.

13. Andrade APB, Andrade DM, Santos DF, Lima JS, Silva RD, Junior NGS. Meningite no Brasil segundo região, sexo e faixa etária. *Revista Educação em Saúde*. 2019; 7(1): 456-476
14. Carrijo AV, Carrijo BV, Machado LN, Almeida RJ, Oliveira PPC. Clinical-epidemiological analysis of cryptococosis and hiv coinfection: a systematic review. *Brazilian Applied Science Review*. 2021; 5 (2): 23-45.
15. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Levantamento Epidemiológico 2007 a 2020. 2020.
16. Santos MLSG. A dimensão epidemiológica da coinfeção TB/HIV. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2009; 17 (5): 122-134
17. Macedo LF, Bastos TR, Deprá JVS, Feio LPP, Braga TLGP, Paes ALV. Levantamento epidemiológico e fatores associados á coinfeção tuberculose/HIV no Brasil. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2021; 13 (1): 10-15.
18. Leventhal AM, Ameringer KJ, Osborn E, Zcolensky MJ, Langdon KJ. Anxiety and depressive symptoms and affective patterns of tobacco withdrawal. *JournalDrugAlcoholDepend*. 2013; 133 (2): 456-465.
19. Lima RBH, Barberiz TBO, Daniel MDC, Seki KLM; Cristofolletti G. Síndrome da fragilidade, capacidade pulmonar e funcional em pacientes infectados pelo HIV. *Revista Fisioterapia e Pesquisa*, v. 28, n. 1. 2021.
20. Righi GA, Casarin N, Moreira MB, Kuinchtner GC, Tolves T, Signori LU, Silva AMV. Influencia do Controle Viroológico e Terapia Antirretroviral na Força Muscular Respiratória em Sujeitos com HIV. *Revista Contexto e Saúde*. 2020; 38 (22): 133-137.
21. Carvalho PP, Barroso SM, Filho DC, Rossato L, Penaforte FRO. Perfil e adesão á terapia antirretroviral de pessoas vivendo com HIV. *Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social*. 2022; 10 (1): 34-39.
22. Vilas Boas VL, Almeida LEO, Loures RJ, Moura LCL, Moura MA. Estratégias e Barreiras na Aderência á Terapia Antirretroviral. *HU Revista*. 2018; 44 (3): 56-63.
23. Organização Mundial da Saúde. Situação Epidemiológica de Meningite no Brasil. 2007.
24. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde, vol. 1. 2017.
25. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico, 2019.

26. Almeida RLG, Machado ER. Cryptococcus spp em pacientes com HIV/SIDA: Revisão da Literatura. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*. 2014; 18 (1): 67-73.
27. Baldassarre R. Mortality after clinical management of AIDS-associated cryptococcal meningitis in Kenya. *East African medical journal*. 2014; 91 (5): 89-94.
28. Kapoor SW. Six-month outcomes of HIV-infected patients given short-course fluconazole therapy for asymptomatic cryptococcal antigenemia. *Journal of AIDS*. 2015; 29 (18): 99-105.
29. Sharma SR. Neurological manifestations of HIV-AIDS at a tertiary care institute in North Eastern India. *NeurologyIndia*. 2017; 65 (1): 12-23.
30. Gnutzmann LV, Plewka J, Suldifski MT, Felisberto M, Nesi V. Análise dos Valores de referencia do liquido cefalorraquidiano. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2016; 48 (3): 5-17.
31. Santos MA, Muller EV, Martins CM. Efeitos Metabólicos da Terapia Antirretroviral em Mulheres vivendo com HIV. *Research, Society and Development*. 2022; 11 (1): 234-244.
32. Filho AC, Abrão P. Alterações metabólicas do paciente infectado por HIV. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica*. 2007; 51 (1): 154-166.
33. Ramírez BC, Escuder MM, Hasbun R, Ikeda, MLR. Outcomes of HIV-positive patients with cryptococcal meningitis in the Americas. *Journal of the International Infect Society*. 2017; 63 (2): 57-63.
34. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *Journal of AIDS*. 2007; 21 (16): 12-19.